



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

147349

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 141

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR en MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée.

Par

Joachim CALDERON

Né le 22 novembre 1967
A Bègles (Gironde)

Le 30 octobre 2000

**INTERET DU DOSAGE DU D-LACTATE DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'ISCHEMIE MESENTERIQUE AIGUE**

ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE.

Examineurs de la thèse

M. C. MEISTELMAN
M. A. LEON
M. L. BRESLER
M. D. LONGROIS
Mme. M.A. GELOT

Professeur
Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184174 9

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR en MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée.

Par

Joachim CALDERON

Né le 22 novembre 1967
A Bègles (Gironde)

Le 30 octobre 2000

**INTERET DU DOSAGE DU D-LACTATE DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'ISCHEMIE MESENTERIQUE AIGUE**

ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE.

Examineurs de la thèse

M. C. MEISTELMAN	Professeur
M. A. LEON	Professeur
M. L. BRESLER	Professeur
M. D. LONGROIS	Professeur
Mme. M.A. GELOT	Docteur

Président

} Juges

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTÉ - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (Gynécologie et obstétrique)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (Biologie du développement et de la reproduction)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, cytogénétique)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Thèse**Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN**

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant le jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement.

Votre compétence et votre enthousiasme pour votre discipline forcent notre admiration.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et veuillez trouver l'expression de notre respect.

A nos Juges,

A monsieur le Professeur Alain LEON

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Nous sommes très honorés d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Vous nous avez permis par votre initiative, d'effectuer ce travail.
Nous espérons en être digne.

Nous vous exprimons notre reconnaissance et l'expression de notre profond respect.

A monsieur le Professeur Laurent BRESLER

Professeur de Chirurgie Générale

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de vos conseils et de votre disponibilité.

Nous vous exprimons notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Professeur Dan LONGROIS

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Nous vous remercions de bien avoir voulu honorer de votre attention ce travail.

Vous nous avez confié ce travail et nous espérons qu'il sera à la hauteur de votre attente.

Nous avons pu apprécier votre gentillesse et vos qualités humaines qui sont un modèle pour nous.

Votre enseignement et votre disponibilité nous ont été des plus précieux à tous moments.

En témoignage de notre profonde gratitude et de notre admiration.

A Madame le docteur Marie-André GELOT

Praticien Hospitalier en Biochimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre disponibilité et votre compétence nous ont permis d'effectuer ce travail. Vous avez été pour nous une source de précieuses informations.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle Corinne MERLE

Pour la qualité de son travail statistique, sa gentillesse et sa disponibilité.

A Mademoiselle Nathalie Frayssinet

Pour avoir su mettre en place et coordonner cette étude, ainsi que pour sa disponibilité.

Au Docteur Henri SCROEDER

Pour m'avoir aidé et conseillé.

Au Docteur Peter MAURER pour la qualité de son enseignement et de ses qualités humaines.

Au Docteur Jean Marc LALOT pour ses précieux conseils et sa disponibilité.

A tous mes collègues.

A tout le personnel médical et paramédical du service de Chirurgie Cardiovasculaire de l'Hôpital de Brabois.

A tout le personnel médical et paramédical du service de Réanimation Médicale de l'Hôpital de Brabois.

A tout le personnel médical et paramédical du service de Réanimation Chirurgicale de l'Hôpital de Brabois.

A ma sœur pour m'avoir donné l'exemple et pour ses encouragements.

A ma grand-Mère avec toute mon affection.

A Jean Eric pour son soutien et son amitié.

A mes Beaux Parents.

A mon épouse Karine pour son courage, sa patience et avoir su m'encourager dans les moments difficiles. Qu'elle reçoive ici le témoignage de ma grande affection.

A mes Parents

Leur aide et leur présence à mes côtés en toutes circonstances et en tous lieux m'ont permis d'avancer malgré les difficultés.

Qu'ils reçoivent toute ma reconnaissance pour m'avoir inculqué les valeurs que sont le travail et la persévérance.

Cette thèse leur est dédiée.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'ISCHEMIE

MESENTERIQUE AIGUE (IMA) 21

A. GENERALITES	21
B. ORGANISATION GENERALE DU TUBE DIGESTIF	21
1. HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF	22
2. L'ENTEROCYTE	23
C. LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE	25
1. EN SITUATION NORMALE	25
a) Anatomie	25
(1) La macrocirculation	25
(2) La microcirculation	27
b) Physiologie de la circulation splanchnique	29
2. EN SITUATION PATHOLOGIQUE	30
a) L'ischémie – reperfusion	30
b) La translocation bactérienne	30
D. L'ISCHEMIE MESENTERIQUE AIGUE	31
1. DÉFINITION	31
2. EPIDEMIOLOGIE	33
3. CLINIQUE	34
4. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	35
a) Biologie (cf. Ch.II)	35
b) Radiologie	35
c) Autre : La tonométrie	37
5. TRAITEMENT	38
a) Médical	38
b) Chirurgical	39

II. DEUXIEME PARTIE: GENERALITES SUR LES MARQUEURS

BIOLOGIQUES DE L'IMA (Revue de la littérature) 41

A. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES REALISES EN ROUTINE	41
1. LA NUMERATION FORMULE SANGUINE (NFS)	41
2. LA BIOCHIMIE USUELLE	41
a) La réserve alcaline (RA)	41
b) Acide lactique	42
c) Phosphate inorganique	43
d) Amylase	43
e) Urée	43
f) Phosphatases alcalines	44
g) Creatine phosphokinase (CPK)	44
h) Lactico-déshydrogénase (LDH)	45
i) Aspartate aminotransferase (ASAT)	45
B. LES NOUVEAUX MARQUEURS	46
1. LES MARQUEURS TEMOINS DE L'ISCHÉMIE REPERFUSION	46
a) Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP)	46
b) Hexosaminidase	46
c) Thromboxane B2 (TXB2)	47
d) Maltase	47
e) Les nucléotides	47

f) Diamine oxydase (DAO)	48
2. <i>LES MARQUERS TEMOINS DE LA TRANSLOCATION BACTERIENNE</i>	48
a) La procalcitonine	48
b) Le D-Lactate	49
(1) Introduction	49
(2) Physiopathologie	49
(3) Métabolisme	50
(4) Cinétique d'apparition lors de l'IMA	50
(5) Facteurs modifiant la production de D-lactate	50
(6) Méthodes de dosage du D-lactate	51
(7) Epidémiologie	51
III. TROISIEME PARTIE: INTERET DU DOSAGE DU D-LACTATE	
DANS LE DIAGNOSTIC DE L'IMA	52
A. BUTS DE L'ETUDE	52
B. PATIENTS ET METHODES	52
1. <i>TYPE DE L'ETUDE</i>	52
2. <i>CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION</i>	52
3. <i>RECUEIL DES DONNEES</i>	53
4. <i>ANALYSE BIOLOGIQUE</i>	53
C. RESULTATS	55
1. <i>COMPARAISON DES GROUPES</i>	55
a) Comparaison en fonction des caractéristiques démographiques	55
b) Comparaison en fonction des antécédents	56
c) Comparaison en fonction de la clinique	57
d) Comparaison en fonction des délais de prise en charge du patient	58
e) Comparaison en fonction de la biologie	58
f) Comparaison en fonction du diagnostic iconographique	59
g) Comparaison en fonction du type d'ischémie	60
h) Comparaison en fonction du type du traitement	61
i) Comparaison en fonction des complications per et post opératoires	62
j) Comparaison en fonction de la survie	62
2. <i>STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES TAUX DE D-LACTATE</i>	63
a) Sensibilité	63
b) Valeurs moyennes du D-lactate	63
3. <i>VALEUR DIAGNOSTIQUE DU D-LACTATE</i>	64
a) En fonction des méthodes diagnostiques de référence	64
b) En fonction du type et de la localisation de l'IMA	65
c) Relation entre concentrations de D-lactate et complications post-opératoires	67
D. DISCUSSION	68
1. <i>COMPARAISON DES GROUPES</i>	69
2. <i>ANALYSE DE LA VALEUR DU D-LACTATE POUR LE DIAGNOSTIC DE L'IMA</i>	71
IV. CONCLUSION	75
V. BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXE I: Cahier de recueil des donnees	85
ANNEXE II: Abreviation	98

I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'ISCHEMIE MESENTERIQUE AIGUE (IMA)



A. GENERALITES

Face à un abdomen aigu chirurgical, le praticien doit évoquer 4 grands syndromes:

- ⇒ Le syndrome péritonéal ;
- ⇒ Le syndrome hémorragique ;
- ⇒ Le syndrome occlusif ;
- ⇒ Le syndrome ischémique intestinal ;

Ce dernier présente des signes cliniques peu spécifiques et il existe une dissociation entre la gravité de la maladie et la séméiologie. Le tableau du syndrome ischémique intestinal n'apparaît pas toujours d'emblée comme une urgence abdominale grave et l'apparition des signes de gravité est souvent le témoin d'une nécrose bien souvent irréversible et de pronostic sombre. Malgré l'amélioration des techniques d'investigation paracliniques, et le souhait de certaines équipes médicochirurgicales d'évoquer systématiquement ce diagnostic, cette maladie conserve une morbi-mortalité importante.

L'attitude qui consiste à évoquer le diagnostic d'IMA devant tout tableau abdominal chirurgical, a permis de faire diminuer la mortalité globale (de 77 à 59%) [1].

Tout le problème de cette pathologie, est de trouver des éléments, cliniques ou paracliniques, permettant de poser rapidement un diagnostic précis, permettant une prise en charge thérapeutique efficace au stade où les lésions sont encore réversibles.

B. ORGANISATION GENERALE DU TUBE DIGESTIF

1. HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

Chaque partie du tube digestif possède quatre tuniques dont la nature et l'épaisseur varient suivant les besoins physiologiques des régions. Ces couches sont :

❖ La muqueuse :

Elle est constituée d'une couche épithéliale de recouvrement, formée d'entérocytes (cellules responsables des mécanismes d'absorption et de digestion), lubrifiée par du mucus, reposant sur une lame basale, elle-même soutenue par une couche de tissu conjonctif appelée **Chorion** ou *lamina propria*, et dans de nombreux endroits par une fine couche externe de muscle lisse, la **Musculaire Muqueuse**. Cette dernière est habituellement organisée en deux couches, orientées circulairement pour l'interne, et longitudinalement pour l'externe. Dans certains endroits, la muqueuse présente des protrusions vers la lumière intestinale appelées les *villosités*, qui ont pour fonction d'accroître la surface d'échange. Il existe par endroits des « invaginations » ou « *cryptes intestinales* » formant un système de glandes pouvant s'étendre profondément dans le chorion jusqu'à la musculaire muqueuse. Le chorion assure un rôle de tissu lymphoïde, formant les plaques de Peyer, intervenant dans la défense contre l'infection bactérienne. Il est riche en capillaires sanguins et lymphatiques dans lesquels passent les substances nutritives.

❖ La sous muqueuse :

Il s'agit d'un tissu riche en tissu conjonctif et en fibres élastiques, au sein duquel cheminent des vaisseaux sanguins, des lymphatiques, des nerfs et les fibres du plexus nerveux contenant les cellules ganglionnaires parasympathiques, appelées le *plexus de Meissner* ou plexus **sous muqueux**.

❖ La musculuse :

Elle se présente sous la forme d'une bicouche musculaire, circulaire interne et longitudinale externe assurant les mouvements péristaltiques du tube digestif. Entre les couches, il existe un plexus vasculaire et un plexus nerveux de cellules ganglionnaires responsable de l'innervation neurovégétative de la musculuse appelée le *plexus myentérique d'Auerbach*. Il est principalement parasympathique avec quelques fibres

post-ganglionnaires sympathiques. L'épaisseur de cette couche peut varier d'un endroit à l'autre de la muqueuse comme dans l'estomac où il existe une troisième couche musculaire.

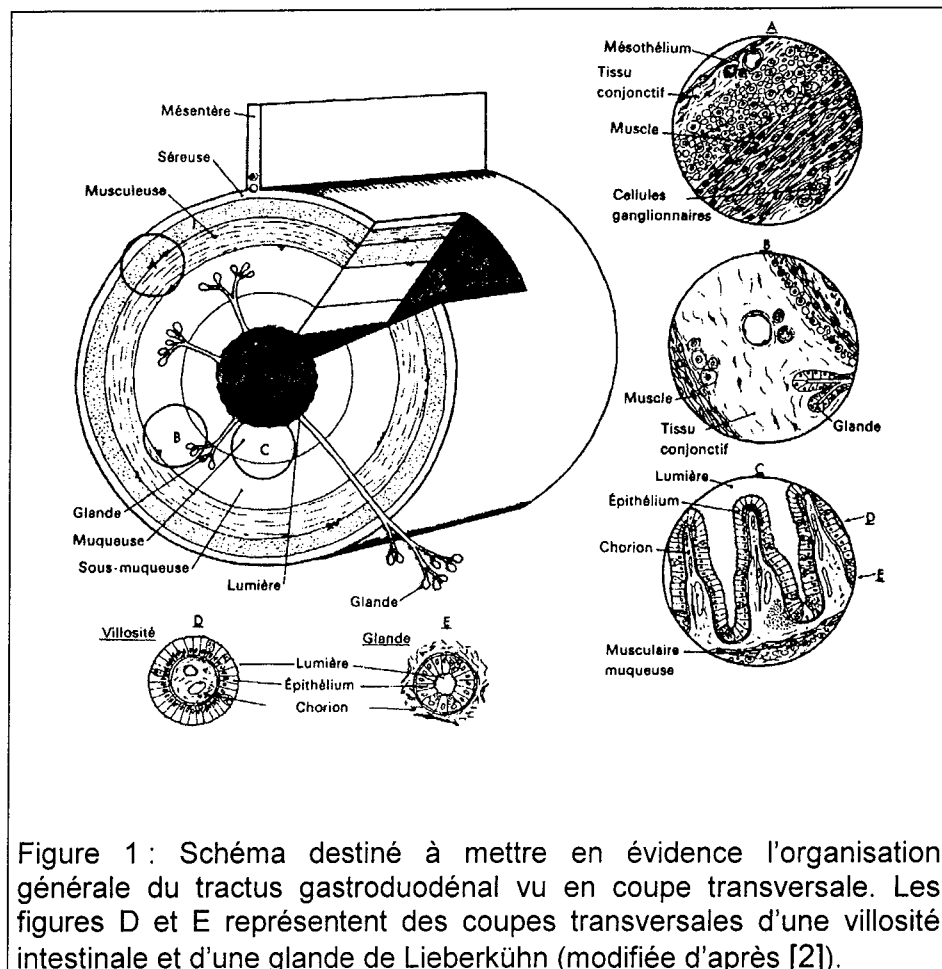


Figure 1 : Schéma destiné à mettre en évidence l'organisation générale du tractus gastroduodénal vu en coupe transversale. Les figures D et E représentent des coupes transversales d'une villosité intestinale et d'une glande de Lieberkühn (modifiée d'après [2]).

❖ L'Adventice ou séreuse :

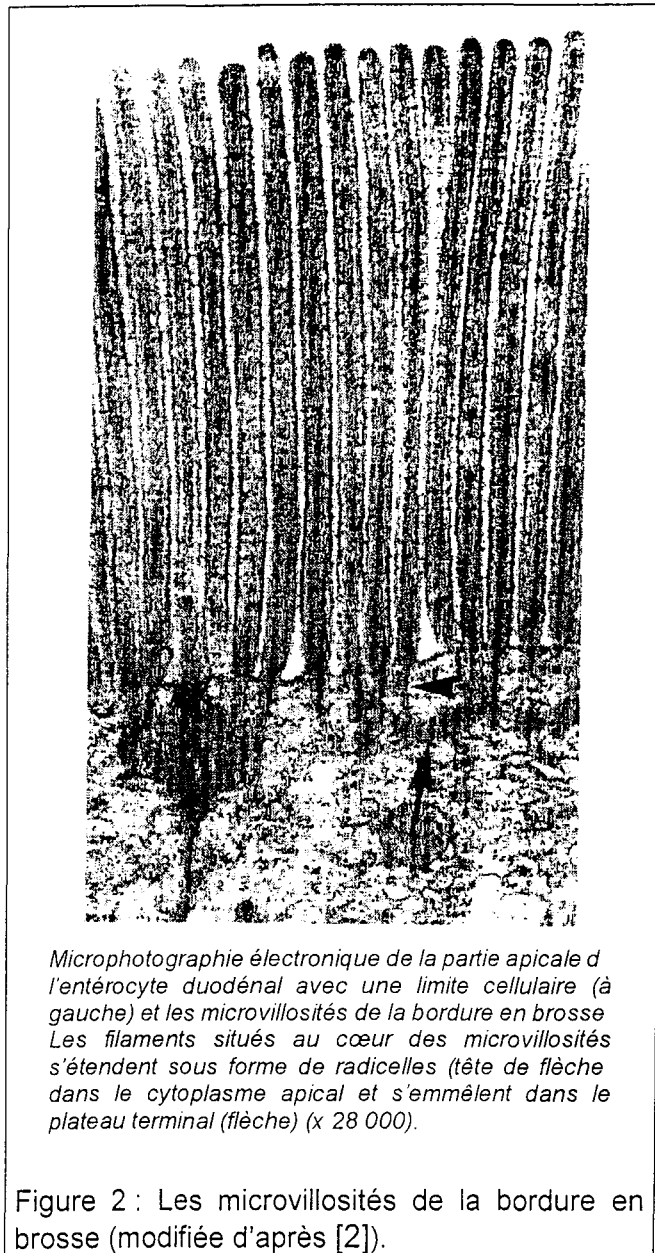
Enveloppe fibreuse externe qui sert de soutien aux gros vaisseaux, et prend le nom de séreuse dans la cavité péritonéale constituant le péritoine viscéral.

2. L'ENTEROCYTE

L'épithélium de la muqueuse intestinale est de type cylindrique et l'on trouve différents types d'entérocytes :

- Les cellules cylindriques dont le rôle est l'absorption des hydrates de carbone, des aminoacides et des acides gras. Cette cellule a une organisation particulière, puisqu'elle possède à son extrémité apicale un plateau strié, formé de microvillosités

parallèles, contenant en leur centre un faisceau de filaments se réunissant dans le plateau terminal.



- Les cellules de Paneth ayant des propriétés de sécrétion exocrine.
- Les cellules indifférenciées à la base des cryptes permettant le renouvellement de la base vers le sommet de l'épithélium .

- Les cellules caliciformes dispersées entre les cellules cylindriques dont le nombre augmente du duodénum vers l'iléon, sécrétant du mucus .
- Les cellules endocrines, ou entérochromaffines, sécrétant la gastrine (dans l'estomac), la sérotonine, la sécrétine, et même de la noradrénaline et de la cholecystokinine...
- Autres cellules comme les cellules cavéolaires (ayant peut-être le rôle de chémorécepteurs), les cellules migratrices (lymphocytes, et autres cellules sanguines), etc.

Les cellules épithéliales sont les mêmes dans le gros intestin et dans l'intestin grêle, le nombre et la proportion de ces cellules variant en fonction de la partie du tube digestif. Le nombre des cellules caliciformes augmente du duodénum vers l'iléon. Les cryptes intestinales ne sont présentes que dans l'intestin grêle, alors qu'il existe des glandes de Lieberkühn dans le grêle et le gros intestin.

C. LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE

1. EN SITUATION NORMALE

a) Anatomie

(1) La macrocirculation

La vascularisation du système splanchnique est issue des trois principaux troncs artériels que sont:

- Le tronc coélique (TC).
- L'artère mésentérique supérieure (AMS).
- L'artère mésentérique inférieure (AMI).

Il existe de nombreuses anastomoses entre ces 3 branches et une grande diversité d'un individu à l'autre. Une étude de 400 cas sur l'anatomie de la circulation splanchnique ne retrouve pas deux sujets ayant la même disposition anatomique.

* Le tronc coélique: le tronc coélique se divise en 3 branches, artère splénique (AS), l'artère hépatique (AH) et l'artère gastrique gauche. De nombreuses autres

variations anatomiques sont possibles. Le tronc cœliaque assure donc la vascularisation de la rate, du foie, du pancréas et de l'estomac.

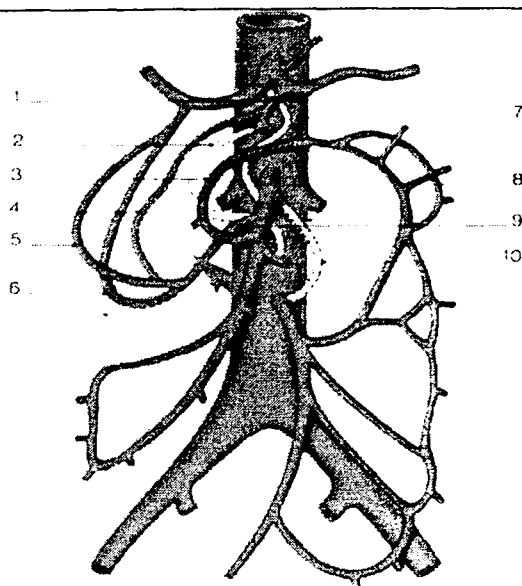
* L'artère mésentérique supérieure (AMS): son trajet à l'origine fait un angle aigu avec l'aorte de 15 à 40° et son diamètre est de 0,8 à 1,2 cm puis décroît rapidement. Elle donne naissance à de nombreuses collatérales et assure la vascularisation de l'intestin grêle, du colon droit et du colon transverse.

* L'artère mésentérique inférieure (AMI): elle assure la vascularisation du colon descendant, du sigmoïde et de la partie supérieure du rectum (intra péritonéal).

Le drainage veineux est constitué de la réunion de toutes les veines collatérales au système artériel, se réunissant pour former le système veineux porte.

L'originalité du système vasculaire mésentérique est l'existence d'anastomoses vicariantes, destinées à compenser un défaut de vascularisation de l'un ou de plusieurs des troncs artériels. Il s'agit de:

- ◆ Arcade de Rio Branco entre TC et AMS (relie l'artère gastroduodénale à l'AMS).
- ◆ Arcade pancréaticoduodénale postérieure: entre TC et AMS (relie l'artère pancréatique dorsale du TC à l'artère pancréatique inférieure de l'AMS).
- ◆ Arcade de Bühler entre TC et AMS.
- ◆ Arcade de Kirk entre TC et AMS.
- ◆ Arcade de Riolan entre AMS et AMI (artère colique moyenne de l'AMS et artère colique supérieure gauche de l'AMI). Cette arcade est elle-même soumise à de nombreuses variations anatomiques. La visualisation de l'arcade de Riolan sur un cliché angiographique est pathologique et justifie la réalisation d'explorations complémentaires.
- ◆ Arcade de Drumond, 2ème arcade de Riolan plus grêle et inconstante.
- ◆ Arcade de Villemin entre AMS et AMI.
- ◆ D'autres voies anastomotiques avec des systèmes vasculaires différents de la circulation splanchnique peuvent assurer une suppléance si les gros troncs sont obstrués: artères intercostales, diaphragmatiques, mammaires internes, hypogastriques, rectales moyennes et inférieures...



- | | |
|--|---|
| 1. Artère pancréatique dorsale. | 6. Arcade de Rio Branco. |
| 2. Arcade de Kirk. | 7. Arcade de Bühler. |
| 3. Arcade de Riolo. | 8. Arcade de Drumond. |
| 4. Arcade pancréatico-duodénale postérieure. | 9. Tronc duodénopancréatique inférieur. |
| 5. Arcade pancréatico-duodénale supérieure. | 10. Arcade de Villemin. |

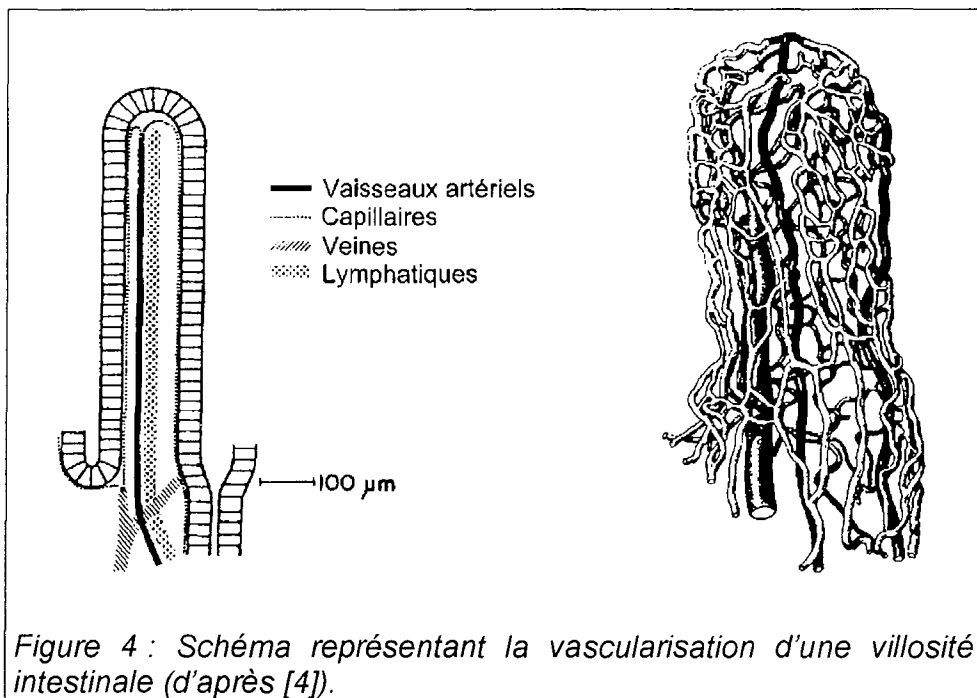
Figure 3 : Anastomoses vicariantes entre le tronc coélique, l'artère mésentérique supérieure et l'artère mésentérique inférieure. En pointillé, les anastomoses développées sur reliquats embryonnaires [3].

(2) La microcirculation

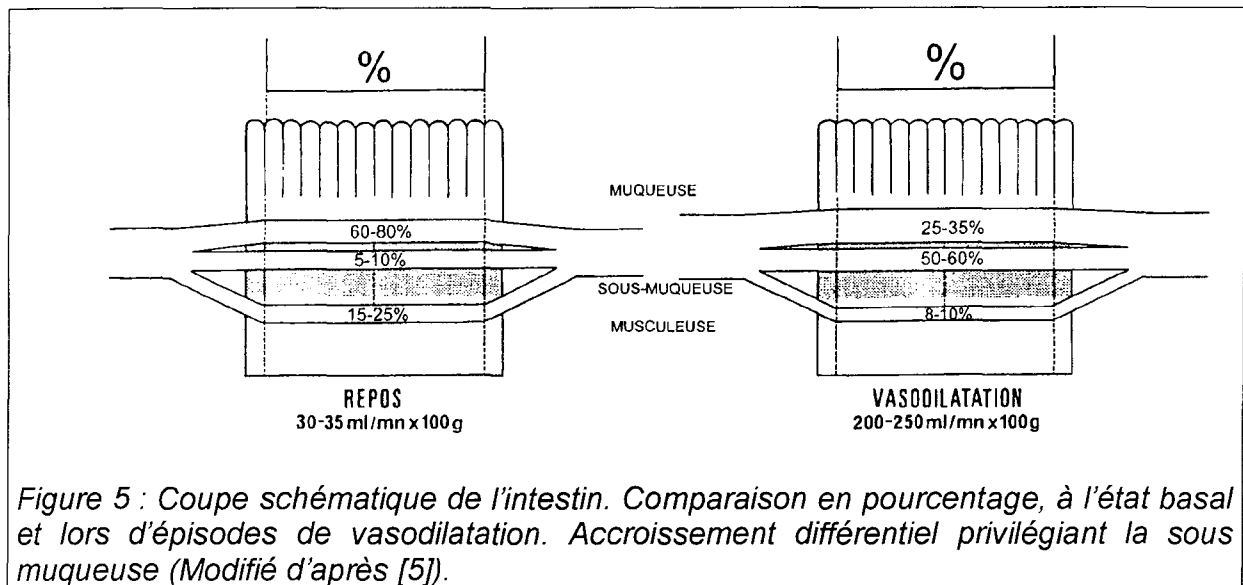
La microcirculation se définit comme la somme des réseaux artériolaires, capillaire et ceux dits de « capacitance veineuse ». Ces 3 éléments sont importants à prendre en compte notamment parce que chacun de ces secteurs joue un rôle essentiel dans le maintien d'une bonne vascularisation de la muqueuse. Le secteur artériolaire est essentiel pour la régulation du débit sanguin, le secteur capillaire intervient dans les échanges (seuls 20% des capillaires sont ouverts en même temps lorsque le tube

digestif est au repos) et le secteur veineux est mis en jeu pour la mobilisation d'une grande quantité de sang.

La particularité de la muqueuse est son extrême sensibilité à l'hypoxie. Ce phénomène est aggravé par le fait que les résistances artériolaires varient en fonction des mouvements péristaltiques (étirement en longueur et en diamètre du capillaire) et par la pression régnant dans la lumière digestive du simple fait de la loi de Laplace.



Les épisodes de vasodilatation privilégient la sous muqueuse au dépend de la muqueuse, aggravant la différence de pression partielle en oxygène entre la base et le sommet de la villosité [5].



b) *Physiologie de la circulation splanchnique*

La circulation splanchnique se caractérise par des possibilités d'adaptation face à des situations physiologiques (hyperhémie lors de la phase de digestion) ou pathologiques (établissement d'une circulation collatérale, vasoconstriction lors des états de choc pour préserver les organes nobles). Les difficultés à effectuer des études expérimentales chez l'homme expliquent les lacunes concernant la physiopathologie de cet organe.

Le débit sanguin vasculaire splanchnique (la somme des 3 artères) représente 1,5 l/min (soit 25% du débit cardiaque) ou 700ml/m². La pression à l'entrée est de 90 mmHg. Le débit de sortie est identique, mais la pression n'est plus que de 3 mmHg. Le volume sanguin qu'il contient représente 25% de la masse sanguine (30% de sang artériel pour 70% de sang veineux). Le taux d'extraction de l'oxygène varie en fonction de la phase d'activité digestive de 15 à 20%.

2. EN SITUATION PATHOLOGIQUE

a) L'ischémie – reperfusion

L'importance de l'atteinte digestive est liée à la durée et à l'importance de l'ischémie. On considère que les lésions des villosités apparaissent après environ 15 minutes d'ischémie totale, l'érosion muqueuse après 3 heures et la nécrose transmurale à 6 heures. La défaillance multiviscérale survient en l'absence de reperfusion, secondairement aux troubles hydroélectrolytiques, à la perforation digestive et au choc septique. Cependant, la reperfusion elle-même, peut entraîner des désordres encore plus importants que lors d'une ischémie localisée à un stade précoce de l'ischémie. En effet, au stade de la nécrose, la reperfusion n'influence plus le pronostic.

Les lésions de reperfusion de l'intestin ischémique, sont la conséquence d'une restauration de l'oxygénation tissulaire, d'un tissu qui était maintenu jusqu'alors, en métabolisme anaérobie. Les niveaux d'ATP sont diminués avec une production locale d'adénosine, précurseur de l'hypoxanthine. Dans le même temps, la xanthine déshydrogénase est convertie en xanthine oxydase, qui réagit avec l'hypoxanthine intracellulaire en produisant de l'acide urique et des radicaux oxygénés libres toxiques.

Cette production locale de composés radicalaires toxiques et de cytokines, ainsi qu'une activation des leucocytes et des plaquettes lors du passage de ces produits dans la circulation systémique, conduit à un syndrome inflammatoire systémique, qui aggrave en lui-même l'hyperperméabilité capillaire liée à la libération des endotoxines et à la bactériémie [6]. Dans ce contexte, l'évolution de la pathologie devient indépendante du traitement de l'ischémie tissulaire digestive. Le pronostic est alors lié à la gravité de la défaillance multiviscérale. Une ischémie de courte durée de 15 minutes peut conduire à des lésions plus sévères qu'une période d'ischémie de 30 minutes.

b) La translocation bactérienne

La mise en évidence de patients décédés de sepsis et défaillance multiviscérale, sans identification d'un foyer infectieux évident, a conduit à poser l'hypothèse d'une translocation bactérienne, dont l'origine peut-être digestive. En effet, la muqueuse normale constitue une barrière de défense naturelle contre le passage des endotoxines et des bactéries contenues dans le tube digestif. La libération de radicaux libres et la

péroxydation des lipides membranaires, ainsi qu'une immunosuppression relative, concomitante d'un état de stress, conduit à l'altération de cette dernière et à la diffusion dans la circulation systémique des bactéries ou d'endotoxines. Cette situation n'est pas spécifique de l'ischémie digestive puisqu'elle a été mise en évidence dans d'autres situations pathologiques comme les polytraumatismes, les brûlures étendues et les sepsis dont le point de départ n'est pas digestif [7].

Le passage des bactéries ainsi que des endotoxines conduit à l'activation de nombreux mécanismes qui ont été reconnus comme responsables des défaillances multiorganiques. Ainsi, les voies du complément classique et alterne sont activées par les bactéries elles-mêmes, par les complexes immuns circulants et par l'hypoperfusion tissulaire. L'augmentation des anaphylatoxines comme le C5a, conduit à la formation de microaggrégats d'éléments cellulaires, et notamment des leucocytes. Il augmente aussi l'hyperperméabilité capillaire et le relargage d'histamine à partir des mastocytes [8].

Il a été démontré un passage précoce de bactéries dans la veine porte, notamment pour les germes anaérobies, ces germes ne diffusant par cette voie vers la circulation systémique qu'au-delà de la 24ème heure. Il s'agit principalement des germes du type *Clostridium species*, mais aussi de germes aérobies du type bacille gram négatif (type *Escherichia Coli*), filtrés par le système réticuloendothélial du foie. Enfin, les germes anaérobies eux-mêmes, peuvent altérer la barrière muqueuse lors de la pullulation microbienne et faciliter le passage des bacilles [9].

D. L'ISCHEMIE MESENTERIQUE AIGUE

1. DÉFINITION

Il est important de distinguer le "syndrome d'ischémie intestinale" où les lésions sont encore réversibles et permettent de conserver la partie du tube digestif atteint, du stade ultime de cette pathologie, "l'infarctus intestinal", où les lésions sont irréversibles et évoluent vers la nécrose digestive.

La classification peut se faire en fonction du mécanisme de l'ischémie:

- Les ischémies d'origine **artérielle**: le plus souvent de nature **embolique** provenant des cavités cardiaques (troubles du rythme,...), ou de vaisseaux pathologiques (athérome,...). Dans 50% des cas, on retrouve des antécédents

d'épisodes emboliques. L'AMS est la plus souvent touchée. Les IMA artérielles **thrombotiques** surviennent sur un terrain athéromateux et l'on retrouve associées des artériopathies des membres inférieurs, une pathologie coronarienne ou cérébrovasculaire associée.

- Les ischémies d'origine **veineuses** de nature **thrombotique** [10] : la thrombose veineuse initiale ou « primaire » est rare, secondaire à un état d'hypercoagulabilité (déficit en facteurs de la coagulation, troubles de la fibrinolyse, états inflammatoires,...). Elle est le plus souvent « secondaire », soit à une stase veineuse mécanique (compression de la veine porte, hypertension portale lors d'une cirrhose,...) soit à un ralentissement veineux lors d'un bas débit splanchnique.

- Les ischémies **non occlusives** (IINO) : Dans cette situation, il n'est pas retrouvé d'obstacle à la vascularisation du système splanchnique, l'ischémie étant en relation avec une inadéquation entre les apports et les besoins du tube digestif en oxygène. Il s'agit le plus souvent des bas débits mésentériques, des hypoxémies périphériques sévères ou d'un vasospasme splanchnique qui peut-être retrouvé lors d'une hyperactivité du système sympathique (états de choc cardiogénique ou hypovolémique), avec activation du système rénine angiotensine et de la vasopressine. Le vasospasme peut persister malgré la correction des troubles et l'autorégulation vasculaire splanchnique, les collatérales étant souvent inefficaces au-delà de quelques heures de vasospasme.

Cependant, cette entité nosologique est souvent mal individualisée, et l'on peut imaginer que les IMA thrombotiques (surtout veineuses) soient précédées d'une ischémie d'origine hémodynamique, suite aux modifications rhéologiques. Enfin, des produits comme les digitaliques ou les catécholamines exogènes, peuvent entraîner une vasoconstriction veineuse splanchnique qui peut aggraver un bas débit cardiogénique. Au delà des troubles ischémiques, c'est la reperfusion (cf. supra) secondaire à la levée d'un vasospasme, qui va devenir délétère.

- **L'ischémie chronique**: cette entité est, elle aussi, difficilement individualisable de l'IMA puisque la clinique est souvent frustrée, et qu'il s'agit souvent de patients athéromateux et polyvasculaires. Cependant, il existe souvent un réseau de suppléance qui s'installe et qui permet à posteriori d'en faire le diagnostic. Il faut alors

une obstruction aiguë de 2 des 3 troncs mésentériques principaux pour qu'il y ait souffrance mésentérique aiguë.

- **L'infarctus intestinal** : il s'agit du stade de nécrose transmurale avec irréversibilité des lésions.

Localisation de l'obstacle	Facteurs de risques
Thrombose de l'AMS	Athérome, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, contraceptifs oraux
Emboles de l'AMS	IDM, arythmies, anévrisme du VG, endocardites, athérome.
Thrombose de la VMS	Occlusion mésentérique primaire, sepsis, contraceptifs oraux, thrombocytose, CIVD, post splénectomie.
IMA non occlusive	Digoxine, propranolol, hypotension, sepsis, chocs, infarctus du myocarde, idiopathique (vasospasme primaire ?)

Tableau 1: types et facteurs de risques de l'IMA (d'après [1]).

2. EPIDEMIOLOGIE

Les lésions artérielles sont les plus fréquentes (70 à 85%), l'origine embolique représentant 50 à 60% des IMA artérielles pour 20 à 25% d'origine thrombotique. Les IMA veineuses sont responsables de 10 à 20% des IMA, dont 30% primitives et 60% secondaires. Enfin, les IMA non occlusives sont retrouvées dans 5 à 10% des cas, voire 20% dans les études les plus récentes [1] (le diagnostic positif étant probablement sous estimé par le caractère tardif de l'expression clinique ou l'apparition d'une thrombose artérielle ou veineuse secondaire).

La mortalité de cette affection reste élevée, même si elle est en diminution: la mortalité d'origine thrombotique artérielle est passée en 10 ans, environ de 85 à 65% et celle d'origine veineuse de 50 à 20%. La mortalité globale recule de 80 à 60% [1].

3. CLINIQUE

Le pronostic de cette affection est fonction du délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la réalisation du diagnostic d'IMA. Cependant la clinique est souvent peu spécifique, et le diagnostic d'IMA est rarement porté de première intention. La triade de Külin associant des douleurs à type de colique, un abdomen plat et bruyant et des selles liquides n'est pas souvent observée.

PROBABILITE DU DIAGNOSTIC		
FORTE	MOYENNE	
Arrêt des matières et des gaz	Age > 70 ans	Respiration non visible
Silence abdominal	Douleur diffuse à l'admission	Météorisme abdominal diffus
Amylases normales	Douleur provoquée diffuse	Tympanisme
Niveaux sur le grêle	Diarrhée	Douleur au Douglas
	Pâleur	Hématocrite > 50%
	Pouls > 120/min	Aéroiléie importante

Tableau II: signes évocateurs d'IMA. En leur absence le diagnostic est peu probable (d'après [11]).

L'IMA concerne des patients d'au moins 50 ans ayant des facteurs de risque cardiovasculaires thrombo-emboliques. Parfois l'interrogatoire peut relever un antécédent d'angor intestinal, plus rarement, il s'agit d'une douleur brutale digestive. Cette douleur est souvent importante, l'examen clinique restant pauvre, avec quelques nausées et vomissements, et un météorisme. L'existence d'une défense localisée, avec une occlusion fonctionnelle est souvent notée. Par contre, l'apparition de selles sanglantes est le témoin d'une érosion muqueuse signant une évolution déjà avancée vers l'infarctus digestif.

Le tableau II tente de mettre en évidence la relation entre un certain nombre d'arguments clinico-biologiques et le diagnostic d'IMA. En effet, le manque de spécificité des signes cliniques de cette maladie, rend difficile le diagnostic précoce. D'autres signes comme les aspirations fécaloïdes et les signes de choc sont très évocateurs du diagnostic mais sont le fait d'un stade avancé de l'ischémie voire d'un infarctus.

Arythmie récente + hypotension + liquide fécaloïde à
l'aspiration + une grisaille diffuse à l'ASP

=

INFARCTUS INTESTINAL [11]

Devant la présence d'un certain nombre d'arguments clinico-biologiques rendant le diagnostic d'IMA évident, le diagnostic sera confirmé lors de la laparotomie. Le chirurgien pourra alors faire l'inventaire des lésions, évaluer la coloration (rose de bonne augure, « foncée » dans l'ischémie veineuse, « jaune paille » pour l'ischémie artérielle, et « feuille morte » signant la gangrène), le péristaltisme, rechercher les pulsations de l'artère mésentérique, et enfin évaluer les possibilités de réversibilité des lésions en l'absence de nécrose transmurale évidente.

4. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

a) *Biologie (cf. Ch.II)*

b) *Radiologie*

L'abdomen sans préparation (ASP) : c'est un examen de mauvais rendement car souvent normal au stade précoce de la maladie. Cependant, la présence de niveaux hydroaériques, l'aéroiléie, et la grisaille diffuse sont souvent le témoin d'une évolution avancée de la maladie. La présence d'air dans la veine porte est de mauvais pronostic.

Le transit du grêle est rarement réalisé : Il montre un rétrécissement segmentaire d'une ou plusieurs anses, des épaissements des plis muqueux, mais reste peu fiable pour un diagnostic précis. Il peut, en outre, aggraver l'ischémie muqueuse par l'hyperpression intraluminaire.

L'échographie : elle peut montrer des signes directs comme la présence d'un thrombus dans la veine mésentérique, un élargissement du vaisseau thrombosé. Les signes indirects sont un épanchement intra péritonéal (peu spécifique), la présence d'une

circulation collatérale, et un épaissement pariétal. La mise en évidence d'une aéroportie peut aider au diagnostic. La réalisation d'un doppler pulsé ou couleur peut confirmer un ralentissement voire l'absence de flux dans les vaisseaux mésentériques supérieurs. Au delà, cet examen permet d'éliminer les autres diagnostics. Enfin, les interpositions aériques rendent cet examen difficile.

L'artériographie : elle constitue l'examen de référence. Les signes directs d'une embolie sont l'arrêt brutal du produit de contraste, total ou partiel, avec l'installation des voies de suppléances. Elle met en évidence les plaques d'athérome susceptibles de se thromboser. L'oblitération veineuse se traduit par un prolongement du temps artériel, avec une absence de retour veineux, et tardivement une dérivation veineuse vers les territoires perméables. Les branches artérielles sont de calibre diminué, avec parfois reflux du produit de contraste vers l'aorte. En revanche, l'artériographie ne fait pas toujours le diagnostic de l'IMA non occlusive, car les ostia sont perméables. Cependant, le flux peut apparaître ralenti et le réseau grêle. L'artériographie est surtout utile dans le diagnostic de l'IMA artérielle embolique, et lorsque la symptomatologie est inférieure à 6 heures : en effet, le rendement de cet examen est faible concernant les IMA veineuses et non occlusives, et passé 6 heures d'ischémie, il faut pouvoir évaluer l'état de la muqueuse, ce que fait difficilement l'artériographie. De plus, sa mise en œuvre, sur un patient choqué est délicate. Cependant, elle peut permettre la réalisation de gestes thérapeutiques de revascularisation comme des angioplasties ou l'injection in situ de thrombolytiques et de vasodilatateurs.

La tomodensitométrie (TDM) tend à remplacer de plus en plus, l'artériographie pour effectuer le diagnostic de l'IMA en urgence, et ce par sa réalisation plus simple. Elle peut mettre en évidence des signes directs d'occlusion vasculaire, avec visualisation d'un thrombus au sein des artères et une lacune endoluminale après injection du produit de contraste. L'altération de la paroi est bien étudiée, et l'on retrouve une aéroportie, une pneumatose pariétale, un défaut de rehaussement de la paroi (signe apparaissant avant la pneumatose pariétale), un épaissement des anses et une hyperdensité sur les coupes non injectées. Les anses sont dilatées à cause du ralentissement du

péristaltisme. Elle met en évidence d'autres signes non spécifiques comme un épanchement intra péritonéal, une infiltration hématique de la graisse mésentérique, et un pneumopéritoine. Elle peut préciser le type d'ischémie selon la situation du thrombus, l'ischémie veineuse se traduisant en plus par un aspect congestif de la paroi (rehaussement annulaire de la paroi en « cible »). La TDM ne semble pas très performante pour le diagnostic d'IINO, celui-ci restant un diagnostic d'élimination à évoquer en fonction du terrain. Enfin, les signes TDM ne sont pas spécifiques du mécanisme de l'IMA, et cette technique peut être prise en défaut dans l'ischémie d'origine artérielle, surtout dans les obstructions distales, et ce malgré les progrès réalisés avec les acquisitions hélicoïdales. Elle reste un examen assez performant sur le diagnostic des ischémies d'origine veineuses. Le scanner ne doit en rien retarder la prise en charge thérapeutique.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) : Quelques études ont été effectuées de façon expérimentale utilisant l'IRM pour le diagnostic de l'ischémie intestinale. La capacité de cet examen est de détecter la proportion en eau des tissus. Logiquement, elle peut différencier les tissus vascularisés des tissus ischémiques [12]. L'IRM peut s'effectuer avec ou sans produit de contraste, notamment avec du phosphore marqué, libéré en grande quantité lors de la destruction des entérocytes (établissement d'un « index d'ischémie », rapport du phosphate inorganique par la phosphocréatine) [13]. Cet examen n'est pourtant pas un examen de référence, probablement en relation avec la mise en œuvre difficile et la nécessité d'un plateau technique proche.

La colonoscopie : cette technique a été proposée pour le diagnostic "non invasif" de cette pathologie. Cependant, l'hyperpression luminale peut aggraver les lésions muqueuses et le risque est la perforation [14].

c) Autre : La tonométrie

Cette technique vise à mesurer les pressions partielles en CO₂ ou le pH gastrique ou intestinal (pHi). Les modifications du CO₂ gastrique ou du pH intestinal peuvent être liés

soit à l'augmentation de la production CO_2 par métabolisme anaérobie local, soit suite à la diminution de son élimination, secondaire à un bas débit de perfusion alors qu'il n'existe pas d'hypoxie tissulaire. Cette mesure peut se faire soit au niveau gastrique explorant la vascularisation du tronc coeliaque, soit au niveau sigmoïdien explorant alors la vascularisation de l'AMI [15;16]. Pour certains, le dosage des lactates combiné avec la diminution du pHi pourrait permettre de faire la part entre sepsis et les désordres liés à l'ischémie reperfusion [17;18]. Cette technique est séduisante car elle pourrait de façon non invasive poser le diagnostic de gravité. Cependant le coût des sondes et les difficultés techniques ne permettent pas l'utilisation de cette technique en routine.

5. TRAITEMENT

a) *Médical*

Symptomatique:

Comme il l'a été dit précédemment, la réanimation pré et post opératoire de ces patients est primordiale. La correction des désordres hydroélectrolytiques et la restauration d'une hémodynamique correcte, sont des éléments incontournables de la prise en charge de ces patients. Le problème de l'introduction des catécholamines est d'aggraver une vasoconstriction splanchnique notamment lors de l'utilisation de la noradrénaline et de l'adrénaline, qui doivent être systématiquement associées à la dobutamine [19]. D'autres catécholamines comme la dopexamine sont en cours d'évaluation.

Il est instauré une antibiothérapie systématique dirigée contre les germes pathogènes susceptibles de diffuser vers le péritoine ou la circulation systémique, en relation avec la lésion de la barrière muqueuse et la translocation bactérienne. Les autres mesures thérapeutiques comprennent une héparinothérapie curative, le traitement des désordres acido-basiques, les protecteurs gastriques, et la mise en place d'une aspiration digestive.

Par ailleurs, les conséquences de la reperfusion après levée d'un éventuel spasme ou d'un obstacle vasculaire, peuvent entraîner une réponse inflammatoire systémique, jouant un rôle important dans le pronostic de cette affection [20]. L'introduction de produits susceptibles de bloquer les radicaux libres et l'activation du système

monocytes-macrophage, les anticorps monoclonaux anti-endotoxines et anti-TNF sont encore au stade de l'expérimentation tandis que l'utilisation du glucagon, des prostacyclines [21] et de la somatostatine [22] méritent des études complémentaires.

Curatif:

Il s'agit essentiellement de l'héparinothérapie à dose curative et l'utilisation des vasodilatateurs tels que les prostaglandines, et la papavérine surtout utilisés en injection in situ lors de l'artériographie et de la chirurgie (traitement de première intention dans les IINO). Les produits fibrinolytiques ne sont pas utilisés par voie générale compte tenu du risque toujours probable de l'existence de plage de nécrose. Son utilisation in situ lors de l'angiographie (streptokinase, r-tPA,...) n'est possible que si l'absence de nécrose est formelle.

b) Chirurgical

L'existence d'un tableau abdominal chirurgical associé à des antécédents cardiovasculaires, peut faire remettre en question l'utilité des examens complémentaires qui feraient perdre au patient de précieuses heures. L'attitude dépend de l'évolution du patient, et la laparotomie exploratrice reste le seul moyen d'améliorer la survie du patient.

La laparotomie fait l'inventaire des lésions, qui dès l'ouverture du péritoine peut mettre en évidence une odeur putride caractéristique de la nécrose digestive. Le chirurgien inspecte le tube digestif pour en apprécier la coloration et l'extension de l'ischémie, palpe les poulx mésentériques et étudie les capacités de réversibilité des lésions en ayant recours à des produits vasodilatateurs comme la xylocaïne. La stratégie thérapeutique dépend de la nature et de la gravité des lésions:

La nécrose intestinale:

Si la nécrose apparaît importante et étendue, la résection sera incompatible avec la survie. La laparotomie se contentera d'être exploratrice. Chez le sujet jeune ayant peu d'antécédents, tout sera néanmoins tenté, y compris une résection de la quasi-totalité du tube digestif, une greffe intestinale pourra être envisagée ensuite.

L'ischémie peu étendue et/ou réversible:

C'est le cas le plus favorable. Ce sont le plus souvent les embolies vues à un stade précoce, où l'embolectomie entraîne une recoloration du tube digestif. La résection intestinale est alors évitée. Il se pose alors le problème de la reperfusion des territoires ischémiés (cf. plus haut).

L'ischémie irréversible mais limitée:

Toutes les situations, de la nécrose aux lésions réversibles, peuvent se rencontrer. Cependant, si les lésions sont irréversibles, la résection intestinale s'impose. Le chirurgien s'aide des tranches de section, de la qualité de leur saignement et de l'aspect de la muqueuse. En l'absence de doute sur la viabilité du tube digestif, le rétablissement de continuité peut se faire immédiatement. Dans les situations intermédiaires où il existe un doute sur la vitalité de l'intestin à conserver, il faut tenter de résoudre dans l'ordre les problèmes vasculaires puis intestinaux.

La revascularisation consiste en une artériotomie avec embolectomie ou thrombectomie, voire une angioplastie.

La stratégie de traitement du problème intestinal dépend de la qualité de la revascularisation, de l'étendue et de la topographie de la résection. La résection avec rétablissement de continuité pose le problème de la désunion anastomotique avec fistule. Un second look à la 24ème heure est souvent nécessaire. La résection sans rétablissement de la continuité permet de juger de la qualité de la revascularisation du grêle restant, d'être plus économe en grêle, d'éviter la stase et la distension du grêle, favorisant ainsi la perfusion muqueuse. La résection-entérostomie est souvent indiquée s'il existe une péritonite associée. L'alternative à la résection est la mise au repos du segment douteux par jéjunostomie ou double stomie (les extrémités proximales et distales du segment douteux sont mises à la peau).

II. DEUXIEME PARTIE: GENERALITES SUR LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'IMA (REVUE DE LA LITTERATURE)

Le pronostic des patients présentant une IMA reste sombre et ceci en raison d'une clinique peu spécifique, et de l'absence de marqueurs spécifiques aidant à un diagnostic précoce. Un certain nombre de marqueurs biologiques réalisés en routine ont été étudiés, mais sans réel apport car ils sont peu spécifiques de cette pathologie. Ils peuvent cependant prendre une valeur s'ils sont interprétés en tenant compte du contexte clinique ou lors de l'association de plusieurs signes cliniques et/ou biologiques.

A. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES REALISES EN ROUTINE

Dans une grande étude multicentrique prospective sur les grands syndromes douloureux intestinaux, sur 43 signes cliniques, biologiques et radiologiques, aucun critère biologique n'était retenu comme fortement évocateur d'infarctus mésentérique [11].

1. LA NUMERATION FORMULE SANGUINE (NFS)

La présence quasi constante d'un troisième secteur dans l'évolution de la pathologie conduit à l'apparition d'une hémococoncentration [23]. Les phénomènes inflammatoires ainsi que le sepsis bien souvent associés dans l'évolution, entraînent une hyperleucocytose ($>15000/\text{ml}$), pouvant constituer un critère de gravité car survenant plutôt au stade d'infarctissement digestif. Il est bien évident que ces marqueurs sont peu spécifiques de cette pathologie, mais plus utiles en association avec d'autres éléments clinico-biologiques [16].

2. LA BIOCHIMIE USUELLE

a) La réserve alcaline (RA)

Un certain nombre d'études se sont penchées sur la mise en évidence d'une diminution des bicarbonates avant l'apparition de signes de choc lors de l'infarctus mésentérique [10]. Cependant, cette anomalie n'est pas retrouvée lorsque l'on compare

expérimentalement les ischémies digestives avec les autres étiologies d'abdomen chirurgical [24]. Ce marqueur reste controversé pour le diagnostic précoce de l'IMA [25]. L'acidose apparaît être un marqueur souvent présent au stade d'infarctus intestinal [26]. Enfin, comme pour bon nombre des marqueurs étudiés dans l'IMA, c'est l'association avec une hyperleucocytose et une augmentation du phosphore inorganique qui rend probable le diagnostic d'IMA [27].

b) Acide lactique

De façon expérimentale, ce marqueur biologique est considéré comme le témoin le plus sensible du passage de l'ischémie réversible vers le stade irréversible : sa concentration augmente dès la première heure puis de façon proportionnelle à la durée et l'importance de l'ischémie [26;28-30]. L'étude de ce marqueur de l'ischémie, montre une augmentation plus précoce dans le liquide péritonéal que dans le sang, puis passe dans la circulation systémique au travers de la membrane péritonéale (petite molécule et augmentation de la perméabilité lors de l'agression). Le passage dans le système porte dépend de la reperfusion [28]. La réalisation du dosage de l'acide lactique intra péritonéal nécessite un lavage de la cavité abdominale, qui n'est plus effectué. Pourtant, l'augmentation de l'acide lactique plasmatique y est plus précoce lors d'une ischémie digestive qu'au niveau systémique. En fait, le calcul du rapport entre les taux d'acide lactique plasmatique et péritonéal pourrait être utile pour éventuellement faire le diagnostic de gravité de la maladie et notamment avant un stade trop avancé. Enfin, la surveillance du taux d'acide lactique en per et post opératoire de chirurgie à risque cardiovasculaire, permet la surveillance des complications digestives [31;32]. La limite de ce marqueur reste son manque de spécificité pour le diagnostic de l'IMA. Il constitue un excellent marqueur de gravité face à un abdomen douteux [33]. Une étude portant sur la valeur de l'acide lactique pour le diagnostic de l'IMA, retrouve une sensibilité de 96% à 100% mais une spécificité de 38% à 42% dans le diagnostic de l'IMA [33;34] (les auteurs de ces études concluant à l'importance de l'acide lactique pour évoquer une urgence abdominale grave [29]). Ces données sont appuyées par une étude concluant qu'un taux normal d'acide lactique n'exclut pas l'IMA [17].

c) *Phosphate inorganique*

Le tube digestif est riche en phosphate, et lors d'une ischémie digestive, ils sont libérés dans la lumière intestinale et dans le foie via la circulation porte. D'ailleurs, le phosphate augmente de façon plus précoce dans la veine porte que dans la circulation plasmatique [27].

Ce dosage apparaît comme un bon marqueur de la sévérité de l'ischémie digestive, mais est peu spécifique puisque augmenté dans les situations d'insuffisance rénale (souvent associée) et dans les ischémies d'autres organes [26]. Certains auteurs ont suggéré l'existence d'une relation entre l'augmentation des taux de phosphates inorganiques et la sévérité de l'IMA, où ils constitueraient un marqueur de mauvais pronostic. Il existerait aussi une corrélation entre la longueur du tissu ischémié et le taux de phosphates [35]. A l'inverse, un taux normal de phosphates normal n'exclut pas le diagnostic d'IMA [16].

d) *Amylase*

L'amylasémie est un marqueur non spécifique de l'IMA, mais qui peut être le reflet d'un bas débit pancréatique. Au delà, Il s'agit d'un dosage biologique qui est souvent élevé en cas d'IMA (jusqu'à 50% des cas d'IMA en l'absence de toute pancréatite), et qui peut, en l'absence d'antécédent favorisant de pancréatite aiguë, être un argument de poids pour poser le diagnostic d'IMA [36].

e) *Urée*

L'augmentation de l'urée dans l'IMA est probablement le reflet de la destruction tissulaire et du dysfonctionnement rénal. L'existence d'une diminution de la volémie et le bas débit splanchnique sont à l'origine de l'insuffisance rénale. De plus, lors des phénomènes de reperfusion, il y a une libération de facteurs vasoconstricteurs susceptibles de diminuer le débit de l'artériole efférente. Enfin, l'utilisation de produits tels que la noradrénaline et l'adrénaline ne font qu'aggraver le phénomène. De façon expérimentale, les taux les plus élevés sont retrouvés chez les sujets porteurs d'une occlusion digestive, plus que chez ceux présentant une IMA, prouvant l'élévation de ce marqueur de façon non spécifique dans les abdomens aigus [26].

f) *Phosphatases alcalines*

L'augmentation de ce marqueur dans l'IMA est controversée. L'intérêt du dosage de ce marqueur est qu'il est présent en grande quantité dans la partie proximale du grêle. De façon expérimentale, les taux sont soit élevés [10;26;37], soit bas [35;38]. De plus, il semble que chez l'homme la 1/2 vie de cette enzyme soit de courte durée. Ce marqueur n'est enfin, pas spécifique de cette affection.

g) *Creatine phosphokinase (CPK)*

La créatine phosphokinase est une protéine dimérique constituée de 3 isoenzymes actuellement individualisables: CPK-MM, CPK-MB et CPK-BB. La fraction BB des CPK est reconnue comme un marqueur d'un certain nombre d'affections tumorales (prostate, cérébrales, broncho-pulmonaires, sein, hémopathies, gastriques, génitales et léiomyosarcome...) et de situations pathologiques (traumatisme crânien ou maladie du SNC, ostéoporose, insuffisance hépatique). Mais ce sont les situations d'hypoxémie et plus particulièrement d'hypoxie tissulaire qui rendent ce dosage intéressant pour le diagnostic de l'IMA. En effet, la fraction BB des CPK est élevée dans toutes les situations d'ischémie digestive. Le tube digestif est riche en CPK-BB. Il s'agit d'une enzyme cytosolique (au même titre que la diamine oxydase et les lactico-déshydrogénases). Cette enzyme, surtout présente dans la couche muqueuse, à une demie-vie courte de 40 minutes. De plus, tout comme les CPK-MB libérées lors de l'infarctus du myocarde, on considère que seulement 15% de cette fraction passe dans la circulation, une grande partie étant métabolisée sur place [39]. Lors d'une ischémie digestive, les CPK-BB augmenteraient dans les 12 premières heures, et les CPK-MB dans les 12 suivantes, diminuant ensuite rapidement même si l'ischémie persiste [40]. Ces données sont retrouvées de façon expérimentale chez l'animal [41], mais aussi en pathologie chez l'homme [40].

Dans des situations de choc hypovolémique ou septique, l'autorégulation cérébrale peut-être prise à défaut lors d'un bas débit, et une grande quantité de cette enzyme peut être libérée, la fraction issue de la souffrance cérébrale pourrait être plus stable [42]. En

fait, c'est la fraction MM (lors de la destruction des couches musculaires lisses), qui représente 90% de l'augmentation des CPK [43].

Au delà du caractère spécifique (retrouvée à 100% pour le diagnostic de l'IMA si le taux est supérieur à 20 ng/ml) et sensible (63% dans cette même étude [40]), la difficulté de réalisation de l'examen ainsi que les délais d'obtention des résultats sont des facteurs importants à prendre en compte pour aider au diagnostic de cette affection. Malheureusement, il s'agit d'une fraction plasmatique labile, et qui plus est, susceptible de former une fraction intermédiaire au niveau poids moléculaire, migrant au même niveau que la fraction MB en électrophorèse (appelée fraction BB'), faussant les résultats [44]. Enfin, la technique électrophorétique en elle-même, est de mise en oeuvre délicate et ne peut être réalisée en routine comme examen quotidien.

h) Lactico-déshydrogénase (LDH)

Il s'agit d'une enzyme du cytosol qui est libérée lors de la destruction des entérocytes lors de l'IMA. Cette enzyme est aussi constituée de 3 isoformes, les fractions LDH2 et LDH3 étant les plus représentées dans le tube digestif chez l'homme et l'animal. La plupart des études notent cependant que la fraction LDH2 est la plus augmentée lors des IMA. L'étude de cette enzyme n'a pas la même valeur que les CPK-BB pour établir le diagnostic de l'IMA [41]. La cinétique de cette enzyme est de plus connue comme apparaissant tardivement dans le sérum, soit de 6 à 9h après l'infarctus. Cependant, pour certains auteurs, la concentration de cette enzyme serait plus élevée dans les IMA non occlusives, et l'enzyme serait libérée lors de la reperfusion [45]. L'intérêt de ce marqueur biologique dans le diagnostic de l'IMA est donc contesté [43;46].

i) Aspartate aminotransferase (ASAT)

L'Aspartate aminotransferase, a aussi été étudiée dans le cadre de l'IMA et notamment lors de l'association avec d'autres marqueurs comme les CPK totales et les LDH totales [38;45;47]. Son augmentation n'est pas spécifique de cette pathologie. Notamment, cette enzyme est augmentée à la fois dans les syndromes occlusifs digestifs et dans les oblitérations vasculaires mésentériques, rendant ce marqueur peu utile pour faire le diagnostic d'IMA, mais pouvant aider le chirurgien à poser une indication chirurgicale,

constituant ainsi un facteur de gravité. Enfin, la nécrose peut survenir avant toute augmentation de cette enzyme [26].

B. LES NOUVEAUX MARQUEURS

1. LES MARQUEURS TEMOINS DE L'ISCHÉMIE REPERFUSION

a) *Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP)*

Il s'agit d'une molécule de faible poids moléculaire (15 KD) qui a été initialement étudiée chez les rongeurs. Elle est présente à forte concentration dans l'entérocyte et constitue de 2 à 3% des protéines du cytosol. Sa localisation est préférentiellement au niveau du grêle, et plus particulièrement dans les villosités intestinales [48]. Ce marqueur serait libéré dès le début de l'ischémie muqueuse, et aurait une sensibilité proche de 100% dans le diagnostic de l'IMA. Cependant, ce n'est pas un marqueur spécifique, puisque toute affection du tube digestif comme l'occlusion digestive entraîne une augmentation de I-FABP [49]. L'augmentation lors d'une ischémie aiguë se fait dans les 15 minutes. Cette molécule est augmentée dans les phénomènes d'ischémie reperfusion. Elle est aussi augmentée dans les infarctus mésentériques. Une étude propose ce marqueur comme un témoin d'une ischémie viable si l'Hexosaminidase (cf. plus bas) est basse, et à l'inverse d'un infarctissement si les 2 marqueurs sont élevés [50]. Le dosage de l'I-FABP est disponible en 2 heures (ELISA) [51-53]. Ce marqueur est probablement d'une grande valeur dans le diagnostic de l'IMA et de nouvelles études chez l'homme sont nécessaires.

b) *Hexosaminidase*

L'Hexosaminidase est constituée de 2 isoenzymes A et B, dont la fraction B a été retrouvée augmentée de façon expérimentale et clinique dans les infarctus artériels mésentériques et dans les entérocolites nécrotiques. Cette molécule, présente dans la muqueuse digestive augmente dans les 2 heures suivant l'ischémie. Cependant ces données ne sont pas retrouvées dans d'autres études [16;26]. Pourtant, comme

mentionné plus haut, ce dosage pourrait être utile dans le diagnostic de gravité de cette pathologie [50;54;55].

c) *Thromboxane B2 (TXB2)*

Comme nous l'avons vu précédemment, la physiopathologie de l'ischémie-reperfusion conduit à la libération du thromboxane A2. Le dosage urinaire de son métabolite, le thromboxane B2, peut être théoriquement proposé pour un diagnostic précoce de l'IMA. Cependant, il s'agit d'une étude expérimentale animale, et d'autre part, ce dosage nécessite le recueil d'un volume urinaire suffisant (6 heures dans l'étude, ce qui constitue un délai trop long pour un diagnostic rapide chez l'homme, une évaluation de la quantité d'urine chez ce dernier serait à déterminer) [56]. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur la valeur de ce marqueur dans l'IMA chez l'homme.

d) *Maltase*

La maltase est, au même titre que l'Hexosaminidase, une enzyme présente dans les cellules de la muqueuse intestinale (enzymes de la bordure en brosse). Peu d'études se sont intéressées aux modifications de cette enzyme lors d'une ischémie digestive. De façon expérimentale, les dosages effectués sur des animaux soumis à divers stress digestifs (occlusion par "étranglement", occlusion digestive partielle ou totale, occlusion vasculaire) montrent une diminution des taux sériques dans le cas de l'ischémie mésentérique, concomitante d'une diminution de la production de cette enzyme suite à la destruction de la bordure en brosse des entérocytes [26;57]. Il n'existe pas non plus, dans cette revue de la littérature, d'étude menées chez l'homme concernant l'intérêt de la maltase dans l'IMA.

e) *Les nucléotides*

L'adénine et la pyridine sont des nucléotides qui sont libérés dans les 30 premières minutes après le début de l'ischémie. Par la suite, quelle que soit l'évolution de l'ischémie ou de la reperfusion, il n'y a plus de modification des taux plasmatiques des nucléotides. Ces marqueurs sont donc peu utiles à la fois pour le diagnostic de l'IMA mais aussi pour établir la sévérité de l'atteinte [58].

f) Diamine oxydase (DAO)

Lors des phénomènes d'ischémie-reperfusion, il existe un relargage important d'histamine dans la circulation. Cette molécule labile est pourtant un des facteurs probablement le plus délétère et responsable des phénomènes hypotensifs dans les conséquences de l'IMA. La diamine oxydase est une enzyme cytoplasmique produite quasi exclusivement dans les sommets des villosités intestinales, dont le rôle physiologique est l'inactivation de l'histamine. En conditions normales, la DAO produite en réponse à celle de l'histamine, est d'abord relarguée dans la lumière intestinale, puis réabsorbée au niveau de l'espace intercellulaire soit directement dans le sang, soit via les lymphatiques [59]. Sa concentration diminue lors de l'ischémie muqueuse digestive, par défaut de production [60]. Sa diminution est expérimentalement fonction de la durée et du mécanisme de l'ischémie [47;61].

2. LES MARQUERS TEMOINS DE LA TRANSLOCATION BACTERIENNE

a) La procalcitonine

La littérature concernant l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic des infections bactériennes, fongiques et parasitaire est abondante [62]. Cependant, son utilité comme marqueur de la translocation bactérienne est controversée. Un certain nombre d'études utilisent la procalcitonine pour le diagnostic différentiel entre SIRS non infectieux et le sepsis surtout dans la situation de la circulation extracorporelle [63]. Cependant, d'autres études retrouvent une augmentation de la procalcitonine dans les SIRS de nature infectieuse [64;65]. Une étude retrouve une absence de relation entre l'augmentation de la procalcitonine et le taux d'endotoxine circulante [7].

Une réaction pancréatique est fréquente lors de l'IMA. La procalcitonine a été proposée comme marqueur des pancréatites [66;67]. La procalcitonine augmente donc lors des bas débits pancréatiques au même titre que l'amylase. La procalcitonine ne constituerait pas alors un marqueur spécifique de l'IMA.

Il n'existe pas d'étude à notre connaissance sur l'intérêt de la procalcitonine comme marqueur précoce des ischémies digestives.

b) Le D-Lactate

(1) Introduction

Le dosage de l'isomère dextrogyre de l'acide lactique a été proposé comme marqueur biologique de certaines situations pathologiques:

- Pullulation microbienne dans le « Syndrome du grêle court » [68;69] ;
- Les dérivations digestives [52;70] ;
- Infections [33;71] ;
- IMA [72;73] et le volvulus du grêle [33] ;
- Péritonite [33;74] ;
- Cirrhose [75] ;
- Encéphalopathie dans la nutrition parentérale de longue durée [76].

(2) Physiopathologie

La production de cette molécule est assurée exclusivement par la flore bactérienne, lors de la translocation bactérienne qui se produit lors de l'ischémie de la muqueuse digestive [77;78]. Il existe une pullulation microbienne secondaire à l'iléus réalisé par l'IMA. Un certain nombre de bactéries, comme l'*Escherichia Coli*, les *Klebsiella* ou encore les *Lactobacillus sp* et les *Bacteroides sp*, sont capables de produire le D-lactate par fermentation des sucres. La théorie de la translocation bactérienne a été critiquée par certaines études ayant montré l'existence d'une translocation bactérienne en dehors de toute lésion de l'épithélium, une régulation de cette translocation bactérienne par certaines bactéries aérobies (incapables d'assurer une production de D-lactate), et la possibilité d'une translocation vers le tissu lymphatique de bactéries aérobies (salmonelles et shigelles) dans les macrophages [79]. Ce phénomène est dépendant à la fois de « l'hôte » et de l'équilibre de la flore digestive.

(3) *Métabolisme*

L'homme ne possède pas le matériel enzymatique pour métaboliser le D-lactate [73]. Cette molécule est en effet fabriquée par la voie du méthylglyoxal [80], et catabolisée par la D-2-déshydrogénase [81], toutes deux normalement absentes chez l'homme [82]. Un certain nombre d'études ont montré la présence d'un métabolisme en faible quantité par l'homme dans certaines conditions [83]. Cependant, l'homme est capable de synthétiser l'isomère L-lactate par la voie des triosephosphates selon le mécanisme glycolytique d'Embden-Meyerhof [84]. D'autres études montrent une voie métabolique commune aux 2 isomères [85]. Il peut exister des confusions avec l'isomère lévogyre en relation avec une mauvaise méthode de dosage [86]. Il est enfin possible que les D-lactates soient catabolisés d'autant plus rapidement que les concentrations en L et D-lactates sont élevées [87].

(4) *Cinétique d'apparition lors de l'IMA*

Une étude animale chez le lapin montre l'apparition d'un taux significatif de D-lactate à partir d'une heure après la création d'une ischémie mésentérique. Ce taux persiste et augmente, même si l'on restaure une perfusion adéquate [88]. Cette cinétique est plus rapide que celle de l'apparition de germes dans la circulation porte qui ne se produit qu'à la 24ème heure [9;74]. Les seules études concernant la cinétique du D-lactate chez l'homme ont été effectuées chez des patients en situation pathologique, en dehors du contexte de l'IMA [85].

(5) *Facteurs modifiant la production de D-lactate*

La production de D-lactate dans un modèle de "grêle court" suit un rythme circadien [69]. Lors du diabète acidocétosique, il semble y avoir une augmentation en relation avec la production de corps cétoniques [89]. Il est difficile de dire si ces 2 situations sont à prendre en compte pour l'interprétation des résultats du dosage des D-lactates en pathologie.

(6) *Méthodes de dosage du D-lactate*

Plusieurs méthodes ont été décrites. Il existe des kits de dosage dans le sang et dans les urines.

Dans le sang plusieurs méthodes sont proposées:

- ✓ Enzymatique: La plus fréquente mais aussi la plus sujette à des sources d'erreurs [90;91]. Certains auteurs recommandent une déprotéinisation pour éliminer la source d'erreur que constituent le dosage dans le même temps de la fraction lévogyre (qui sous estime le dosage) [86] ;
- ✓ Fluorimétrique [92] ;
- ✓ Colorimétrique: Cette méthode semble la plus séduisante de par sa facilité de mise en œuvre et l'obtention d'un résultat rapide [93].

La mesure de la concentration de D-lactate dans les urines nécessite un recueil sur plusieurs heures, le dosage sur un échantillon d'urine n'étant pas retenu comme une méthode de dosage fiable. Le dosage dans les urines ne peut se faire dans le cadre de l'urgence [94].

Il n'a pas été mis en évidence, au travers d'une revue de la littérature, d'étude ayant évalué les différentes méthodes de dosage du D-lactate, ainsi que leur reproductibilité.

(7) *Epidémiologie*

Seules 2 études prospectives portant chacune sur une dizaine de patients, ont étudié la valeur du D-lactate dans le diagnostic de l'IMA. Elles retrouvent une sensibilité de 82 à 90%, une spécificité de 77 à 87%, une valeur prédictive positive à 70%, ainsi qu'une valeur prédictive négative à 96% [72;95].

III. TROISIEME PARTIE: INTERET DU DOSAGE DU D-LACTATE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'IMA

A. BUTS DE L'ETUDE

Au travers d'une revue de la littérature, le dosage plasmatique du D-Lactate apparaît comme le marqueur biologique le plus fiable et le plus simple à mettre en œuvre pour le diagnostic précoce de l'IMA.

Le but de cette étude est de confirmer l'utilité du D-Lactate comme marqueur précoce dans l'ischémie mésentérique aiguë, et de préciser dans quelles situations ce marqueur biologique est le plus fiable.

B. PATIENTS ET METHODES

1. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique, sur l'initiative du Département d'Anesthésie et Réanimation du Centre Hospitalier de Reims, après accord préalable du CPPRB de Champagne Ardenne. Cette étude a été menée conjointement par les CHU de Reims, Nancy, Dijon, Besançon, et Strasbourg. Elle a débuté le 1 février 1998 pour une durée de 4 ans, avec une étude intermédiaire ayant pris fin en juin 1999. Cette thèse présente les résultats concernant l'intérêt du dosage plasmatique du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA, sur cette période intermédiaire de 2 ans.

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les patients qui ont été inclus dans cette étude, étaient ceux dont le diagnostic d'ischémie mésentérique aiguë était posé sur:

- ⇒ Une angiographie
- ⇒ Une colonoscopie
- ⇒ Un examen tomodensitométrique
- ⇒ Une laparotomie
- ⇒ Des arguments anatomopathologiques lors d'un examen extemporané ou nécropsique.

3. RECUEIL DES DONNEES

Une fiche de données (cf. Annexe I) était constituée pour chaque patient lors du prélèvement sanguin. Cette fiche relevait un certain nombre de critères :

- ✓ Les antécédents ;
- ✓ Les caractéristiques générales du patient ;
- ✓ Le traitement en cours ;
- ✓ Les délais de prise en charge depuis le début de la symptomatologie ;
- ✓ Les signes cliniques du patient à l'admission;
- ✓ Le service d'accueil du patient ;
- ✓ Les examens paracliniques effectués avec notamment la réalisation d'examens iconographiques, et d'un bilan biologique standard (numération formule, ionogramme sanguin, bilan hépatocellulaire et pancréatique, enzymatique dont la CPK et la LDH, les lactates sériques et les bicarbonates sanguins). D'autres dosages plus particuliers ont été effectués dans le cadre de l'étude comme la procalcitonine, la fraction BB de la CPK et bien sûr le D-lactate. Seuls les centres de Reims et Nancy ont pu effectuer ces dosages compte tenu des difficultés techniques de réalisation du dosage ;
- ✓ Le type de prise en charge médico-chirurgicale ou palliative ;
- ✓ Les caractéristiques de l'anesthésie et de la réanimation per et post opératoire ;
- ✓ Les mécanismes de l'ischémie mésentérique ;
- ✓ Les résultats d'un éventuel examen anatomopathologique ;
- ✓ Les complications des 48 premières heures et celles jusqu'à la fin de l'hospitalisation ;
- ✓ Le bilan à un an ainsi que les complications, les patients devant être suivis sur cette période.

4. ANALYSE BIOLOGIQUE

Le principe du dosage est la transformation du D-lactate en pyruvate par la D-lactate déshydrogénase en présence de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). La réaction entraînant la formation de NAD hydrogéné (NADH) est suivie par une lecture en spectrophotométrie à 340 nm.

Le recueil du plasma pour le dosage du D-lactate se faisait au plus tôt, dès le diagnostic posé en pré opératoire ou en post opératoire immédiat si le dosage n'avait pu être effectué avant l'intervention ou s'il devait en retarder la réalisation. De toute façon, aucun dosage n'était effectué plus de 6 heures après l'intervention chirurgicale.

Le prélèvement (2ml minimum) doit en théorie être effectué sur un tube contenant du fluorure de sodium, ainsi que de l'oxalate de potassium afin de limiter les réactions de dégradation enzymatique plasmatique (moins importantes en ce qui concerne le D-lactate que le L-lactate). Pour la majorité des patients, les prélèvements étaient effectués sur tube sec pour des facilités de centrifugation immédiate afin de conserver le plasma à -80°C . Après une centrifugation de 10 minutes à 3500 t/min à $+10^{\circ}\text{C}$, le plasma était recueilli et congelé à -80°C . Les prélèvements provenant de Reims étaient transportés dans de la carboglace vers le laboratoire de biochimie de Nancy, ceci afin d'éviter les biais des différentes méthodes de dosage.

Le plasma est déprotéïnisé par ultrafiltration sur une membrane avec un seuil de coupure à 20000 Da (filtre SARTORIUS®, Goettinger, Allemagne), par 3 centrifugations successives de 5 minutes à 1000 t/min puis une de 20 minutes à 2000 t/min.

Le dosage est effectué avec les réactifs Boehringer® (Ingelheim, Allemagne), le D-lactate de lithium Boehringer® et la D-lacticodéshydrogénase Boehringer®.

La solution mère est concentrée à 2 mmol/l de D-lactate de lithium et la solution fille à 200 $\mu\text{mol/l}$. Les solutions contrôles sont des sera bovins (aucun sérum contrôle humain n'étant disponible).

La mesure est effectuée dans un automate KONE® (KONE® Instruments Evry, France), les résultats étant exprimés en $\mu\text{mol/l}$. La valeur normale fixé par le laboratoire de Biochimie de Nancy est inférieure à 40 $\mu\text{mol/l}$.

C. RESULTATS

En raison de difficultés techniques de réalisation, seuls 13 des 77 patients ont pu bénéficier du dosage du D-lactate (prélèvements précoces, centrifugation immédiate et congélation à -80°C ,...).

La première partie de l'analyse statistique de cette thèse, vérifie si le sous-groupe de patients ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate est comparable au groupe de patients n'ayant pu en bénéficier.

La deuxième partie de l'analyse statistique présente la sensibilité du dosage du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA ainsi que les valeurs moyennes de ce marqueur dans le groupe de patients étudié.

La troisième partie étudie la valeur du dosage du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA, en le comparant avec les techniques diagnostiques utilisées dans l'étude (angiographie, colonoscopie, TDM, laparotomie) et dans la littérature (biologie), et en fonction du mécanisme de l'IMA.

La dernière partie étudie la valeur pronostique du D-lactate avec les facteurs de morbi – mortalité.

L'analyse statistique pour les variables continues a été effectuée par un test t de Student et par un test de χ^2 pour les variables catégorielles. Une valeur de P inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

1. COMPARAISON DES GROUPES

a) Comparaison en fonction des caractéristiques démographiques

Caractéristiques démographiques		Avec D-lactate			Sans D-lactate			P
Age (ans)		65.41	(n=13)	(D.S=12.2)	71.98	(n=63)	(D.S=11.06)	N.S.
Poids (Kg)		73.16	(n=13)	(D.S=14.6)	74.50	(n=61)	(D.S=19.3)	N.S.
Sexe	Homme (%)	53.8			57.81			N.S.
	Femme (%)	46.1			42.18			

Tableau III : Comparaison portant sur les caractéristiques démographiques, entre le groupe de patients chez qui a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

Le sex-ratio des 2 groupes est comparable, avec une légère prédominance masculine.

Il n'existe pas non plus de différence entre les 2 groupes de patients en ce qui concerne les autres caractéristiques démographiques représentées dans le tableau III.

b) Comparaison en fonction des antécédents

Antécédents	Avec D-lactate (%) n=13	Sans D-lactate (%) n=64	P
Sans antécédent cardiaque	50	51.56	N.S.
Antécédents cardiaques	50	48.43	
Sans antécédent vasculaire	58.33	54.68	N.S.
Antécédents vasculaires	41.66	45.31	
Pas d'insuffisance rénale	84.61	82.81	N.S.
Insuffisance rénale non dialysée	0	9.37	
Insuffisance rénale dialysée	15.38	7.81	
Sans antécédent hépatique	100	96.82	N.S.
Insuffisance hépatique	0	1.58	
Cirrhose	0	1.58	
Absence de chirurgie < 3mois	58.33	50.79	N.S.
Chirurgie abdominale < 3 mois	16.67	11.1	
Chirurgie cardiaque < 3 mois	16.67	28.57	
Pas d'antécédent tumoral	83.33	79.68	N.S.
Antécédent tumoral abdominal	16.66	18.75	
Non diabétique	91.66	85.71	N.S.
Diabétique	8.33	14.28	
Pas d'antécédent d'éthylisme	66.6	87.3	N.S.
Ethylisme	33.3	12.69	
Pas d'hypercholestérolémie	75	69.8	N.S.
Hypercholestérolémie	25	30.1	
Pas d'HTA	53.8	47.61	N.S.
HTA	46.1	46.03	
Pas d'obésité	66.6	85.1	N.S.
Obésité	33.3	26.98	
Pas de tabac	33.33	63.49	N.S.
Tabac	66.66	36.5	

Tableau IV : Comparaison portant sur les antécédents, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

Le tableau IV confirme l'absence de différence significative entre le groupe de patients chez qui a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier, en ce qui concerne

les antécédents. Les antécédents cités dans le tableau III constituent des facteurs de risque pour l'apparition d'une IMA. Les facteurs de risques d'IMA sont identiques dans les 2 groupes.

c) Comparaison en fonction de la clinique

Caractéristiques cliniques à l'admission	Avec D-lactate		Sans D-lactate		P
	Moyenne	D.S.	Moyenne	D.S.	
Signes fonctionnels ⁽¹⁾	16.75 (n=13)	7.84	12.875 (n=64)	7.68	N.S.
Signes physiques abdominaux ⁽²⁾	3.83 (n=13)	1.74	1.73 (n=64)	1.48	<0.01*
Signes physiques vasculaires ⁽³⁾	1.41 (n=13)	1.92	3.109 (n=64)	2.36	0.02*
TAS (mmHg)	123 (n=13)	34.62	116 (n=64)	34.75	N.S.
TAD (mmHg)	73.4 (n=13)	19.8	65.1 (n=64)	18.3	N.S.
Température (C°)	37.6 (n=13)	0.79	35.6 (n=64)	8.02	N.S.
IGS	38.1 (n=10)	26.53	46 (n=46)	23.25	N.S.

Tableau V : Comparaison portant sur les paramètres cliniques à l'admission, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier. ⁽¹⁾ Somme d'une cotation arbitraire de signes fonctionnels à l'admission (Douleurs=1 ; Nausées/ vomissements= 2 ; Hématémèse= 4 ; Diarrhée=8 ; Arrêt du transit=16). ⁽²⁾ somme d'une cotation arbitraire de signes physiques abdominaux (Disparition des bruits hydroaériques=1 ; Défense abdominale= 2 ; Contracture abdominale=4). ⁽³⁾ Somme d'un cotation arbitraire de signes physiques d'origine vasculaires (Souffles vasculaires abdominal=1 ; Marbrures=2 ; Oligoanurie=4) (cf. annexe I)

Le tableau V montre l'absence de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les caractéristiques cliniques au moment de l'admission, hormis en ce qui concerne les signes physiques abdominaux et vasculaires. En effet, le groupe de patients ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate avait un score de signes physiques abdominaux plus élevé, alors que celui qui n'a pas bénéficié du dosage de D-lactate avait un score de signes physiques vasculaires plus élevé. Les éventuelles raisons et conséquences de ces différences seront discutées plus loin.

d) Comparaison en fonction des délais de prise en charge du patient

Le tableau VI étudie les délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et l'admission dans un service médical, et celui entre cette admission et le traitement spécifique de l'IMA. Il montre que les délais de prise en charge et de mise en oeuvre du traitement spécifique sont comparables dans les 2 groupes de patients.

Délai	Avec D-lactate			Sans D-lactate			P
	Moyenne	D.S.	Mediane	Moyenne	D.S.	Médiane	
Délai signes cliniques / Prise en charge médicale (h)	18.84 (n=13)	16.4	12	37.33 (n=64)	65.3	13	N.S.
Délai prise en charge médicale / Traitement (h)	16.67 (n=13)	21.8	10	9.64 (n=62)	13.8	2.5	N.S.

Tableau VI : Comparaison portant sur les délais de prise en charge et de mise en oeuvre du traitement spécifique de l'IMA, entre le groupe de patients chez qui a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

e) Comparaison en fonction de la biologie

Le tableau VII montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes de patients en ce qui concerne les résultats biologiques à l'admission du patient. Le groupe de patients n'ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate à un taux moyen de CPK plus important que celui chez lequel a été effectué ce dosage. Cette différence n'est pourtant pas significative ($p=0.06$).

Paramètres biologiques	Avec D-lactate			Sans D-lactate			P
	Moyenne		D.S.	Moyenne		D.S.	
Leucocytes (G/l)	15.03	(n=13)	7.59	14.06	(n=63)	6.55	N.S.
Hémoglobine (g/dl)	12.33	(n=13)	2.99	11.59	(n=64)	3.02	N.S.
Plaquettes (G/l)	226	(n=13)	168.8	186.600	(n=63)	100.8	N.S.
Natrémie (mmol/l)	134	(n=13)	4.29	137	(n=63)	6.76	N.S.
Kaliémie (mmol/l)	4.15	(n=13)	0.71	4.73	(n=63)	0.88	N.S.
Créatininémie (μmol/l)	177.81	(n=13)	160.2	213.47	(n=61)	136.7	N.S.
Protidémie (g/l)	54.91	(n=13)	16.7	48.11	(n=64)	16.1	N.S.
Amylasémie (UI/l)	328	(n=11)	490.5	187	(n=38)	230.7	N.S.
ASAT (UI/l)	537	(n=12)	881.29	320	(n=56)	643.27	N.S.
ALAT (UI/l)	305	(n=12)	485.88	222	(n=54)	488.03	N.S.
Phosphatases Alcalines (UI/l)	176	(n=12)	129.5	109	(n=51)	108.2	N.S.
Gamma GT (mUI/l)	57	(n=12)	50.8	53	(n=48)	64.9	N.S.
Bilirubine (μmol/l)	15.54	(n=12)	12.9	25.83	(n=48)	37.7	N.S.
LDH (mUI/l)	1722	(n=11)	2187.3	1212	(n=33)	1277.27	N.S.
Phosphorémie (mmol/l)	2.067	(n=10)	0.91	1.549	(n=21)	0.77	N.S.
Ac. Lactique (mmol/l)	4.45	(n=10)	4.49	4.41	(n=30)	4.1	N.S.
CPK (UI/l)	347	(n=10)	528.2	2625	(n=32)	5869.9	N.S.
pH	7.34	(n=9)	0.11	7.3	(n=29)	0.12	N.S.
PO2 (mmHg)	98	(n=9)	46.7	100	(n=29)	44.5	N.S.
PCO2 (mmHg)	37.37	(n=9)	7.23	38.48	(n=29)	7.67	N.S.
RA (mmol/l)	20.22	(n=10)	4.02	19.33	(n=30)	4.52	N.S.

Tableau VII : Comparaison portant sur les paramètres biologiques entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

f) Comparaison en fonction du diagnostic iconographique

Les résultats du tableau VIII mettent en évidence l'absence de différence en ce qui concerne les résultats iconographiques dans les 2 groupes étudiés. La prise en charge diagnostique par les méthodes d'imagerie, a été la même dans les 2 groupes.

Dans le groupe de patients avec dosage du D-lactate, le diagnostic iconographique d'IMA était porté exclusivement sur la TDM.

Imagerie	Avec D-lactate (%)		Sans D-lactate (%)		P
Pas d'échographie	84.61	(n=11)	75	(n=48)	N.S.
Pas de signes échographiques d'IMA	15.38	(n=2)	23.43	(n=15)	
Signes échographiques d'IMA	0	(n=0)	1.56	(n=1)	
Pas de TDM	38.46	(n=5)	64.06	(n=41)	N.S.
Pas de signes TDM d'IMA	7.69	(n=1)	10.93	(n=7)	
Signes TDM d'IMA	53.84	(n=7)	25	(n=16)	
Pas d'artériographie	100	(n=13)	93.75	(n=60)	N.S.
Pas de signes artériographiques d'IMA	0	(n=0)	0	(n=0)	
Signes artériographiques d'IMA	0	(n=0)	6.25	(n=4)	

Tableau VIII : Comparaison portant sur la réalisation d'examens iconographiques et leurs résultats, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

g) Comparaison en fonction du type d'ischémie

Mécanisme et localisation de l'ischémie	Avec D-lactate (%)		Sans D-lactate (%)		P
Inconnue	0	(n=0)	14	(n=9)	N.S.
Artérielle embolique	15.38	(n=2)	17.5	(n=11)	
Artérielle thrombotique	38.46	(n=5)	28.5	(n=18)	
Veineuse	7.69	(n=1)	9	(n=6)	
Non occlusive	38.46	(n=5)	31	(n=20)	
Inconnue	0	(n=0)	62.5	(n=40)	<0.01*
AMS	69.23	(n=9)	25	(n=16)	
AMI	7.69	(n=1)	7.81	(n=5)	
Tronc cœliaque	0	(n=0)	1.56	(n=1)	
Tronc cœliaque + AMS	15.38	(n=2)	1.56	(n=1)	
Tronc cœliaque + AMI	7.69	(n=1)	1.56	(n=1)	N.S.
Atteinte muqueuse	14.28	(n=1)	5.26	(n=2)	
Atteinte sous muqueuse	0	(n=0)	18.4	(n=7)	
Atteinte musculaire	85.7	(n=6)	76.31	(n=29)	

Tableau IX : Comparaison portant sur les mécanismes et la localisation de l'IMA, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

Il n'existe pas de différence entre les 2 groupes de patients en ce qui concerne le mécanisme et l'atteinte histologique. Cependant, il faut noter dans le groupe de patients n'ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate, un grand nombre de cas où il n'a pu être possible d'identifier la localisation de l'ischémie digestive (tableau IX).

h) Comparaison en fonction du type du traitement

Traitement	Avec D-lactate (%)		Sans D-lactate (%)		P
Prise en charge chirurgicale	100	(n=13)	89	(n=57)	N.S.
Laparotomie exploratrice sans geste thérapeutique	23	(n=3)	22.8	(n=13)	N.S.
Résection simple avec stomie	30	(n=4)	49.12	(n=28)	
Résection simple avec rétablissement de continuité	38.4	(n=5)	22.8	(n=13)	
Revascularisation et résection avec stomie	7.6	(n=1)	1.75	(n=1)	
Revascularisation et résection avec rétablissement de continuité	0	(n=0)	3.5	(n=2)	
Pas de traitement anticoagulant	61.53	(n=8)	69.84	(n=45)	N.S.
Traitement anticoagulant	38.46	(n=5)	30.15	(n=19)	
Pas de traitement vasodilatateur	100	(n=13)	90.47	(n=58)	N.S.
Traitement vasodilatateur	0	(n=0)	9.52	(n=6)	

Tableau X : Comparaison portant sur le type de prise en charge thérapeutique spécifique de l'IMA, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

Les 2 groupes de patients analysés sont comparables en ce qui concerne le type de prise en charge thérapeutique (Tableau X). L'ensemble du groupe de patients avec D-lactate a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, dont la majorité était une résection chirurgicale simple. Dans le groupe de patients sans D-lactate, 7 patients n'ont pas eu de traitement chirurgical, dont 1 patient n'a eu qu'un traitement anticoagulant, 3 patients ont eu à la fois un traitement anticoagulant et vasodilatateur in situ, et enfin 3 patients ont eu une prise en charge palliative d'emblée. Dans ce même groupe de patients, 3 patients ont pu bénéficier d'un traitement vasodilatateur in situ lors de la chirurgie, et 3 lors de la réalisation d'une angiographie.

Tous les patients ayant reçu un traitement anticoagulant dans le groupe ayant eu un dosage du D-lactate, ont bénéficié d'une chirurgie. Le traitement anticoagulant était délivré en per et post opératoire.

i) Comparaison en fonction des complications per et post opératoires

Complications	Avec D-lactate (%)		Sans D-lactate (%)		P
Pas de complication per anesthésique	13.55	(n=)	86.44	(n=)	N.S.
Complications per anesthésiques	35.7	(n=)	64.28	(n=)	
Pas de complication post opératoire <48	61.53	(n=8)	50	(n=32)	N.S.
Complications post opératoires <48h	38.46	(n=5)	50	(n=32)	

Tableau XI : Comparaison portant sur les complications per anesthésiques et post opératoires précoces (<48h), entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes de patients en ce qui concerne l'apparition des complications per anesthésiques et post opératoires à court et moyen terme (tableau XI). Les complications per anesthésiques étaient essentiellement cardiovasculaires (collapsus, trouble du rythme, œdème aigu du poumon et arrêt cardiovasculaire) et respiratoires (hypoxémie). Les complications post opératoires étaient cardiovasculaires, rénales, respiratoires, abdominales, neurologiques et infectieuses (cf. annexe 1).

j) Comparaison en fonction de la survie

Il existe une différence significative entre la population ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate versus celle sans dosage en ce qui concerne la mortalité à plus de 48h des patients (tableau XII). Le rapport entre les patients décédés et vivants à plus de 48h dans le groupe n'ayant pas eu de dosage du D-lactate est plus grand que celui du groupe de patients chez qui a été dosé le D-lactate. La signification de cette différence et ses conséquences seront traitées plus loin.

Survie	Avec D-lactate (%)		Sans D-lactate (%)		P
Survivants <48h	53.84	(n=7)	50.79	(n=32)	N.S.
Patients décédés <48h	49.20	(n=6)	46.15	(n=31)	
Survivants >48h	53.84	(n=7)	15.62	(n=10)	0.007*
Patients décédés >48h	46.15	(n=6)	84.37	(n=54)	

Tableau XII : Comparaison portant sur les taux de survie, entre le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier.

2. STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES TAUX DE D-LACTATE

a) Sensibilité

L'absence de groupe contrôle ne permet d'étudier ni la spécificité, ni les valeurs prédictives positives et négatives du dosage du D-lactate dans le diagnostic de l'IMA. La sensibilité du dosage est médiocre pour le diagnostic de l'IMA puisque retrouvée à 46% dans notre étude.

b) Valeurs moyennes du D-lactate

	D-lactate
Moyenne (μmol/ml)	49.1
Minimum (μmol/ml)	4.9
Maximum (μmol/ml)	141
Déviati on standard	43.29

Tableau XIII : Valeurs plasmatiques du D-lactate.

Le seuil de positivité du dosage du D-lactate a été fixé par notre laboratoire à 40 μmol/ml.

Mécanismes de l'IMA	Moyenne (μmol/ml)	D.S.
Artérielle embolique (n=2)	40	12.72
Artérielle thrombotique (n=5)	55.18	49.38
Veineuse (n=1)	29	-
Hémodynamique (n=5)	50.7	54.32

Tableau XIV : Moyenne des valeurs de D-lactate en fonction des différents types d'IMA.

Une des particularités de notre étude est la proportion importante d'IMA non occlusives (32% tous patients confondus et 38% dans le groupe de patients chez qui a été dosé le D-lactate) par rapport aux autres études sur l'IMA dans la littérature [96]. Le tableau XIV montre que les taux les plus élevés de D-lactates sont rencontrés dans les IMA d'origine artérielle thrombotique puis hémodynamique. L'analyse statistique concernant ces résultats n'a pas été réalisée à cause du faible effectif des patients.

3. VALEUR DIAGNOSTIQUE DU D-LACTATE

a) En fonction des méthodes diagnostiques de référence

Imagerie	D-lactate augmenté (%)		D-lactate normal (%)		P
Pas d'échographie	83.33	(n=5)	85.71	(n=6)	N.S.
Pas de signe échographique d'IMA	16.66	(n=1)	14.28	(n=1)	
Signes échographiques d'IMA	0	(n=0)	0	(n=0)	
Pas de TDM	33.33	(n=2)	42.85	(n=3)	N.S.
Pas de signe TDM d'IMA	16.66	(n=1)	0	(n=0)	
Signes TDM d'IMA	50	(n=3)	57.15	(n=4)	
Pas d'artériographie	100	(n=6)	100	(n=7)	N.S.
Signes artériographiques d'IMA	0	(n=0)	0	(n=0)	

Tableau XV : distribution des valeurs de D-lactate en fonction de l'iconographie.

Le tableau XV ne montre pas de différence entre le pourcentage de patients ayant un taux de D-lactate élevé et un taux normal en fonction de la présence ou de l'absence de signes iconographiques d'IMA. Il est à noter que dans ce groupe de patient, aucun diagnostic d'IMA n'a pu être porté sur l'échographie, et qu'aucune angiographie n'a été réalisée.

Paramètres biologiques	D-lactate augmenté		D-lactate normal		P
	Moyenne	D.S.	Moyenne	D.S.	
Leucocytes (G/l)	13.44	6.62	14.6	9.61	N.S.
Kaliémie (mmol/l)	4.48	0.89	3.84	0.23	N.S.
Créatininémie (μmol/l)	229.8	221.8	137.28	76.7	N.S.
Amylasémie (UI/l)	353.5	520.19	289.14	498.36	N.S.
ASAT (UI/l)	1137.8	1055.77	398.57	957.62	N.S.
Phosphatases Alcalines (UI/l)	245.8	166.75	117.71	44.57	N.S.
LDH (mUI/l)	3133.4	2402.17	1426	2733.08	N.S.
Phosphorémie (mmol/l)	1.89	0.74	2.14	1.19	N.S.
Ac. lactique (mg/l)	7.04	4.59	1.22	0.71	0.04*
CPK (UI/l)	506.2	647.7	192	141.5	N.S.
Procalcitonine (ng/ml)	18.7	29.19	22.9	21.35	N.S.
Réserve Alcaline (mmol/l)	19	3.31	20.4	5.12	N.S.

Tableau XVI : Relation entre les concentrations de D-lactate et celles des différents marqueurs étudiés dans la littérature pour le diagnostic de l'IMA. Le bilan biologique était réalisé dès que le diagnostic d'IMA était évoqué.

Les marqueurs biologiques présentés dans le tableau XVI ne sont ni spécifiques et ni sensibles pour le diagnostic de l'IMA. Cependant, il a été montré plus haut l'intérêt de l'association de différents marqueurs pour évoquer le diagnostic de l'IMA. Dans ce tableau, l'acide lactique est le seul marqueur biologique significativement élevé en association avec un taux élevé de D-lactate. On note une relation identique avec la CPK, la LDH et l'ASAT, mais cette relation n'est pas significative.

b) En fonction du type et de la localisation de l'IMA

Il n'y a pas de relation statistique entre le taux de D-lactate et le type ou la localisation de l'IMA. Le tableau XVII montre que dans le groupe de patients ayant des concentrations de D-lactate élevées, la moitié des IMA sont de type artériel par thrombose, et le tiers de type hémodynamique. Par contre, le type d'atteinte histologique n'est pas interprétable car seulement 7 patients sur 13 ont un compte rendu histologique. L'ensemble de ces 7 patients a une lésion qui dépasse la musculature.

Type d'ischémie	D-lactate augmenté		D-lactate normal		P
	(%)	N	(%)	n	
Artérielle embolique	16.67	(n=1)	14.28	(n=1)	N.S.
Artérielle thrombotique	50	(n=3)	28.57	(n=2)	
Veineuse	0	(n=0)	14.28	(n=1)	
Non occlusive	33.33	(n=2)	42.85	(n=3)	
Inconnue	0	(n=0)	0	(n=0)	N.S.
AMS	66.66	(n=4)	71.42	(n=5)	
AMI	16.66	(n=1)	0	(n=0)	
Tronc cœliaque	0	(n=0)	0	(n=0)	
Tronc cœliaque + AMS	0	(n=0)	28.57	(n=2)	
Tronc cœliaque + AMI	16.66	(n=1)	0	(n=0)	
Atteinte muqueuse	0	(n=0)	14.28	(n=1)	N.S.
Atteinte sous muqueuse	0	(n=0)	0	(n=0)	
Atteinte musculaire	42.85	(n=3)	42.85	(n=3)	

Tableau XVII : Etude de la relation entre le taux de D-lactate et le type et la localisation de l'atteinte digestive.

La technique chirurgicale utilisée est directement en relation avec le type et la sévérité de l'atteinte digestive (comme vu précédemment). Comme le montre les résultats présentés dans le tableau XVIII, la technique chirurgicale utilisée n'a pas d'influence sur les valeurs de D-lactate.

Type de chirurgie	D-lactate augmenté (%)		D-lactate normal (%)		P
Laparotomie exploratrice	16.66	(n=1)	28.57	(n=2)	
Résection simple avec stomie	50	(n=3)	14.28	(n=1)	N.S.
Résection simple avec rétablissement de continuité	16.66	(n=1)	57.14	(n=4)	
Revascularisation et résection avec stomie	16.66	(n=1)	0	(n=0)	
Revascularisation et résection avec rétablissement de continuité	0	(n=0)	0	(n=0)	

Tableau XVIII : Relation entre le D-lactate et le type de chirurgie.

c) **Relation entre concentrations de D-lactate et complications post-opératoires**

Complications (cf. annexe 1)	D-lactate augmenté (%)		D-lactate normal (%)		P
Pas de complication per anesthésique	66.66	(n=4)	57.14	(n=4)	N.S.
Complications per anesthésiques	33.33	(n=2)	42.85	(n=3)	
Pas de complication post opératoire <48h	16.66	(n=1)	42.85	(n=3)	N.S.
Complications post opératoires <48h	83.33	(n=5)	57.14	(n=4)	

Tableau XIX : relation entre le taux de D-lactate et les complications per et post opératoires.

Le D-lactate ne constitue pas un marqueur pronostique de la morbidité à court et moyen terme de l'IMA (tableau XIX).

Pronostic	D-lactate augmenté (%)		D-lactate normal (%)		P
Vivants <48h	33.33	(n=2)	71.42	(n=5)	N.S.
Décès <48h	66.66	(n=4)	28.57	(n=2)	
Vivants >48h	33.33	(n=2)	71.42	(n=5)	N.S.
Décès >48h	66.66	(n=4)	28.57	(n=2)	
Pas de prise en charge palliative	16.66	(n=1)	83.33	(n=5)	<0.05*
Prise en charge palliative	71.42	(n=5)	28.57	(n=2)	

Tableau XX : Corrélation du taux de D-lactate avec les critères de morbidité.

Le tableau XX montre qu'un taux élevé de D-lactate ne constitue pas dans notre étude un marqueur pronostic de mortalité de l'IMA. Cependant, il existe une relation significative entre un taux élevé de D-lactate et la décision d'une prise en charge thérapeutique palliative, reflet d'une évolution rapidement fatale. La décision d'une prise en charge palliative n'était pas influencé par les valeurs de concentrations de D-lactate, mais par l'étendue et la gravité des lésions digestives. Ces résultats seront discutés plus loin.

D. DISCUSSION

Le relevé des données concernant les patients de notre étude, a été effectué durant 2 années consécutives. Cette étude prospective a permis, au travers d'un effectif important de patients ayant présenté une IMA, de définir plusieurs objectifs, dont la définition des facteurs pronostiques de l'IMA [96], et l'étude de la valeur du dosage du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA. Cependant, peu de patients ont pu bénéficier du dosage du D-lactate, à cause des difficultés de mise en place des techniques de dosage du D-lactate, de prélèvement et d'acheminement du plasma vers Nancy. Cette étude doit se prolonger pour 2 années supplémentaires.

L'effectif de la population totale est de 77 patients, dont la moyenne d'âge est de 71 ans, avec un sexe ratio aux environs de 1.2, à prédominance masculine. La particularité de la population dans notre étude, est qu'elle présente quasiment autant d'ischémie d'origine artérielle (44%) que non occlusive (37%), alors que l'ischémie d'origine veineuse est comparable aux valeurs de la littérature (10%). En outre, l'effectif du groupe de patients pour lequel a pu être dosé le D-lactate (13 patients), est le plus important dans la littérature pour une étude prospective (9 patients [72] et 11 patients [95]). La mortalité globale de l'ensemble des patients de notre étude est aux alentours de 78%.

Compte tenu de la discordance entre les deux études précédentes qui ont montré que le dosage de l'isomère dextrogyre du lactate (D-lactate) pouvait être utilisé comme un marqueur biologique précoce de l'IMA, et nos résultats (faible sensibilité 46%), il était important de caractériser la sous-population des patients ayant bénéficié du dosage du D-lactate.

1. COMPARAISON DES GROUPES

Le fait qu'un petit sous-groupe de patients ait pu bénéficier du dosage du D-lactate, nous a obligé à effectuer une comparaison entre ce sous-groupe (n=13) et les autres patients de l'étude (n=64). Les comparaisons ont porté sur :

- Les caractéristiques démographiques (tableau III)
- Les antécédents (tableau IV)
- La clinique au moment de l'admission en service hospitalier (tableau V)
- Les délais entre le début de la douleur et la prise en charge médicale du patient (tableau VI)
- La biologie au moment de l'admission en service hospitalier (tableau VII)
- La réalisation et les résultats du bilan iconographique (tableau VIII)
- Le type et la localisation de l'IMA (tableau IX)
- Le type de traitement (tableau X)
- Les complications per et post-opératoires (tableau XI)
- Le taux de survivants à court et moyen terme (tableau XII)

Il est indispensable d'éliminer d'éventuels éléments susceptibles de constituer des facteurs de confusion. La comparaison du groupe de patients ayant pu avoir un dosage du D-lactate avec celui n'ayant pu en bénéficier, ne montre globalement pas de différence significative.

La comparaison des 2 groupes de patients concernant les antécédents (tableau III) repose sur l'interrogatoire et les données d'éventuels dossiers antérieurs (cf. annexe 1). Ainsi l'évaluation des antécédents cardiaques rassemble 4 items : l'IDM, les troubles du rythme, les valvulopathies et la présence d'une cardiomyopathie (cf. annexe I). Il s'agit là d'une évaluation qualitative, une évaluation quantitative des pathologies valvulaires ou d'une cardiomyopathie aurait rendu le recueil des données plus laborieux. Ainsi, les seuls éléments susceptibles de renseigner sur la fonction systolique ou diastolique auraient nécessité au minimum une évaluation échocardiographique récente. De la même façon, les troubles de coagulation reposent sur une évaluation clinique et non sur des dosages de protéine C et S ou de l'ATIII.

Les antécédents hépatiques étaient importants à prendre en compte car il s'agit d'une population dont la présence d'un troisième secteur ainsi que d'un déficit protéique sont des facteurs de risque pour l'apparition d'IMA non occlusive ou thrombotique. En outre, la présence d'une hypertension portale peut entraîner une gêne au retour veineux porte à l'origine d'IMA de type veineuse.

Les signes cliniques étudiés (tableau V) sont hiérarchisés de façon arbitraire (douleurs abdominales=1 ; vomissements= 2 ; hématuries=4 ; selles sanglantes=8). Cette cotation, bien qu'approximative, est un assez bon reflet de la gravité de la maladie car la présence de selles sanglantes signe déjà une évolution de la maladie. Cependant, il faut noter l'existence d'une différence statistique en ce qui concerne les signes physiques abdominaux et vasculaires. Le groupe de patients chez lequel a été dosé le D-lactate aurait plus de signes physiques abdominaux. A l'inverse, le groupe de patients n'ayant pu avoir un dosage du D-lactate présente plus de signes physiques vasculaires. Cette différence est difficilement interprétable car il a été mis en évidence l'absence de corrélation entre les signes cliniques à l'admission et la sévérité de l'atteinte digestive [3]. L'interprétation la plus probable de cette différence est en relation avec le faible nombre de patients ayant pu bénéficier d'un dosage de D-lactate.

Le délai moyen entre le début de la douleur et la prise en charge médicale, et celui entre cette prise en charge médicale et la décision d'une thérapeutique spécifique de l'IMA, est comparable dans les deux groupes de patients avec et sans dosage du D-lactate (tableau VI).

L'analyse statistique de la comparaison des groupes de patients avec et sans dosage du D-lactate en fonction des résultats biologiques ne montre aucune différence (tableau VII). Les dosages biologiques ont été effectués à l'admission des patients. Comme il a été dit précédemment, un certain nombre de centres n'ont pu effectuer des dosages particuliers comme les CPK-BB , la procalcitonine et les D-lactates pour des raisons techniques, ou compte tenu de l'urgence de la prise en charge chirurgicale. Dans ce dernier cas, seul un bilan préopératoire classique était réalisé, comprenant une

numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, un bilan d'hémostase et la détermination du groupe sanguin avec la recherche d'agglutinines irrégulières. Le diagnostic de l'IMA était évoqué par la clinique ou la réalisation d'un examen iconographique. En outre, certains de ces patients étaient déjà hospitalisés, et ce bilan biologique avait été déjà réalisé.

De la même façon, la comparaison des 2 groupes de patients en fonction des facteurs de morbi-mortalité (tableau XI et XII) retrouve une proportion plus importante de patients décédés au delà de la 48^{ème} h dans la population n'ayant pas eu de dosage du D-lactate. Cette constatation constitue un facteur de confusion, car le groupe de patient n'ayant pas eu de dosage du D-lactate pourrait être celui dont l'atteinte digestive est la plus grave. Cependant, il a été montré plus haut que les 2 groupes de patients étaient comparables en terme de gravité, puisque l'atteinte histologique (tableau IX), et le type de prise en charge thérapeutique (tableau X) proportionnels à la gravité de l'IMA, sont les mêmes dans les 2 groupes. Ici aussi, le faible effectif du groupe de patients ayant pu avoir un dosage du D-lactate est probablement la raison de cette différence.

Au total, on peut considérer que le groupe de patients qui a bénéficié du dosage du D-lactate est comparable au groupe sans dosage.

2. ANALYSE DE LA VALEUR DU D-LACTATE POUR LE DIAGNOSTIC DE L'IMA

Les résultats de l'étude statistique ne permettent pas de confirmer l'utilité du dosage du D-lactate pour le diagnostic précoce de l'IMA. En outre, il n'existe pas de corrélation entre les taux les plus élevés de ce marqueur et les situations d'IMA les plus graves.

La mortalité globale dans notre étude est élevée (77%), comme dans l'ensemble des études sur l'IMA. Il est donc important de pouvoir mettre en évidence un marqueur, qui pourrait aider le praticien dans sa démarche diagnostique devant un abdomen aigu. Un certain nombre d'études ont montré, au travers d'analyses prospectives, rétrospectives,

en clinique humaine [72;95] ou en expérimentation animale [73;88], que l'augmentation du D-lactate était précoce lors de l'IMA, et pouvait apparaître avant le stade des lésions irréversibles.

Dans notre étude, seulement 13 des 77 patients ont pu avoir un dosage du D-lactate. Sur ces 13 dosages, 6 étaient supérieurs au seuil fixé par notre laboratoire. Il existe donc des patients dans notre étude ayant un diagnostic d'IMA sans augmentation des taux de D-lactate. On peut tenter d'expliquer ces résultats :

✓ Le D-lactate est produit lors de la fermentation bactérienne des sucres par des bactéries aérobies comme l'*Escherichia Coli* et les *Klebsiella*, et anaérobies comme le *Lactobacillus sp*, et les *Bacteroides sp*. L'isomère L-lactate est par contre produit par les cellules humaines lors des réactions de glycolyse. Lors d'une ischémie mésentérique, le nombre de bactéries du tube digestif ischémié, peut augmenter de 1000 fois. La pullulation bactérienne concerne parfois une souche de bactérie qui peut devenir prédominante [9]. Expérimentalement chez le rat, la diffusion des germes se fait vers la veine porte à la 24^{ème} heure, puis dans la circulation systémique et le péritoine à la 48^{ème} heure. Le foie constitue un filtre antibactérien efficace. La rupture de la paroi du tube digestif peut entraîner un passage direct des bactéries dans le péritoine. La cinétique d'élimination du D-lactate chez l'homme est extrapolée à partir des expérimentations animales. Chez l'homme, dans un modèle de « grêle court », la clairance du D-lactate est rapide, avec une demie-vie de l'ordre de 20 à 40 minutes [52]. La clairance rapide du D-lactate peut expliquer les taux bas de notre étude, les prélèvements étaient effectués parfois tardivement dans notre étude (mais au maximum dans les 6 heures après le traitement de l'IMA), et dans un délai mal défini par rapport au début de l'ischémie. Il aurait été intéressant de doser le D-lactate dans les urines pour confirmer cette hypothèse, ou au mieux d'effectuer des prélèvements plasmatiques répétés.

✓ Il peut exister une différence dans la réalisation elle-même du dosage. En effet, les 2 études cliniques sur l'intérêt du D-lactate pour le diagnostic précoce de l'IMA ont

utilisé des méthodes de prélèvements, de préservation et de dosage différentes. Les plasmas ont été soit congelés à -20°C ou à -80°C (comme dans notre étude) [95], soit les dosages étaient effectués immédiatement [72]. Les plasmas devaient subir une déprotéinisation indispensables pour éliminer les erreurs dues au dosage de la fraction L-lactate et de la L-lactate déshydrogénase [86]. L'ensemble des études, y compris la notre, utilise une méthode enzymatique pour le dosage du D-lactate. Par contre, les techniques de déprotéinisation ne sont pas les mêmes. Il s'agit soit de neutralisation acide/base [72] soit d'ultrafiltration [95]. Le tableau XXIII présente les différentes méthodes de dosage du D-lactate dans le cadre de l'IMA rapportées dans la littérature.

	[95]	[72]	Notre étude
Taille de la population (n)	11	9	13
Moment du prélèvement	Post opératoire	Préopératoire	Post opératoire
Conservation	-70°C	-	-80°C
Déprotéinisation	Neutralisation	Neutralisation	Ultrafiltration*
Technique	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique
Seuil de positivité	0.2 mmol/l	20 $\mu\text{g/ml}$	40 $\mu\text{mol/l}$

Tableau XXIII: Comparaison des méthodes de prélèvements et de dosage des différentes études. * L'ultrafiltration est proposée comme la technique la plus sûre pour la déprotéinisation [86].

La valeur de normalité du taux de D-lactate fixé par le laboratoire de Biochimie de Nancy pourrait être trop haute. Cependant, Il n'est pas possible de confirmer cette hypothèse car le sérum contrôle utilisé pour établir ce seuil est de type bovin (pas de sérum contrôle humain disponible pour ce dosage), et il aurait fallut effectuer ce dosage dans un groupe de patients contrôle qui aurait bénéficié, par exemple, d'une chirurgie abdominale en dehors du contexte d'une ischémie mésentérique aiguë.

Les circonstances du dosage peuvent être aussi très différentes entre notre étude et les études portant sur le dosage du D-lactate lors d'une IMA. En effet, ces études ne présentent leurs résultats ni en fonction du type d'ischémie, ni en fonction de la localisation anatomique de l'ischémie du tube digestif [72;95]. Dans notre étude, Il est intéressant de noter une proportion plus importante d'IMA d'origine non occlusive (32% contre 20 à 25% dans la majorité des études [1]). Il est décrit dans cette situation une

translocation bactérienne en relation avec l'hyperperméabilité membranaire secondaire aux lésions d'ischémie-reperfusion [97], mais il est difficile de préciser la production de D-lactate en fonction du type d'ischémie. D'autre part, si l'on considère que la production de D-lactate est directement proportionnelle à la pullulation microbienne, la localisation de l'IMA (62.5% d'atteinte de l'AMS, 18.9% de l'AMI et 3.1% du tronc coeliaque dans notre étude), est importante à prendre en considération. En effet, la pullulation microbienne sera moins importante lors d'une atteinte grêle que lors d'une atteinte colique. La partie haute du tube digestif est protégée de la pullulation microbienne par le transit gastro-intestinal par rapport à la relative stase de la partie terminale iléale et colique [98].

✓ Enfin, le faible nombre de patients qui ont bénéficié du dosage du D-lactate, rend difficile toute analyse statistique au delà de la partie descriptive. Le sous-groupe de patients ayant bénéficié du dosage du D-lactate (n=13) était comparable aux autres patients inclus dans l'étude (n=64). La comparaison a porté sur les paramètres cliniques et paracliniques. Certaines différences entre les 2 groupes (avec et sans dosage du D-lactate), ont été mises en évidence. De même, le tableau XX met en évidence une concentration moyenne plus élevée de D-lactate dans la population pour laquelle a été effectuée une prise en charge palliative. Ceci pourrait laisser supposer que le dosage du D-lactate soit un marqueur pronostic de l'IMA. Mais ce même tableau ne montre pas qu'un taux élevé de D-lactate soit associé à une proportion de décès plus importante. D'autre part le tableau XIX n'associe pas non plus l'existence de complications per et post opératoires à un taux élevé de D-lactate.

Seul l'effectif réduit de patients ayant pu bénéficier du dosage du D-lactate peut expliquer ces résultats. Dans ce contexte, il n'est pas possible de conclure sur le bénéfice du dosage du D-lactate comme marqueur pronostique dans l'IMA.

L'absence de groupe contrôle (soit des patients admis pour une pathologie abdominale sans IMA), rend impossible la détermination de la spécificité et des valeurs prédictives et négatives du dosage du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA.

IV. CONCLUSION

Dans le soucis constant de baisser la morbi-mortalité de l'ischémie mésentérique aiguë, la recherche de marqueurs biologiques capables de faire un diagnostic précoce d'IMA, et ayant une bonne valeur prédictive positive et négative, est la source d'une littérature abondante. Le dosage plasmatique du D-lactate, a été proposé récemment comme un marqueur fiable et précoce, du stade réversible de cette maladie. Ces données basées sur les résultats d'expérimentations animales ont été extrapolées à l'homme.

Notre étude n'apporte pas d'argument en faveur de l'utilisation du dosage du D-lactate pour le diagnostic de l'IMA. La limite de notre étude est le faible effectif du groupe de patients ayant pu bénéficier de ce dosage. La réalisation de dosages sanguins répétés afin de définir une cinétique d'évolution de ce marqueur lors de l'IMA, et de dosages urinaires, sont des études complémentaires qu'il faudrait réaliser pour confirmer la valeur diagnostique de ce marqueur. Le contexte de l'urgence de cette pathologie représente une limite à la bonne conduite des travaux de recherche clinique, et nécessite la mise en place d'une collaboration multidisciplinaire.

Il reste à résoudre la faisabilité de ce dosage, à la fois dans le temps (puisque'il faut un résultat en urgence) et en ce qui concerne le coût de l'examen. Il est difficile de consommer des kits pour des dosages épisodiques, compte tenu de la rareté de cette pathologie. Il serait intéressant d'évaluer ce marqueur dans les situations précédemment décrites (pullulation microbienne dans le « Syndrome du grêle court », les dérivations digestives, évaluer ce marqueur dans les processus infectieux, etc.) pour rendre ce dosage plus "routinier".

D'autres marqueurs comme l'I-FABP, la procalcitonine, l'acide lactique, les CPK-BB et l'utilisation d'un ensemble d'arguments clinico-biologiques sont susceptibles d'être utiles dans le diagnostic précoce de l'IMA.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Duron JJ, Peyrard P, Boukhtouche S, Farah A. [Acute mesenteric ischemia: changes in 1985-1995. Surgical Research Associations]. *Chirurg* 1998; 123: 335-342
2. Leeson TS. Histologie. 2 ed. *Masson*. Paris. 1980.
3. Reys P, Doerfler JP - Tactiques et techniques chirurgicales devant un infarctus mésentérique - Editions Techniques - *Encycl Med Chir.* (Paris-France), Techniques Chirurgicales -Chirurgie vasculaire, 43-105, Appareil digestif, 40-492, 1995
4. Lundgren O. The circulation of the small bowel mucosa. *Gut* 1974; 15: 1005-1013
5. Kieny R, Cinqualbre J. Les ischémies intestinales aiguës. in *Expansions Scientifiques*. Paris. 1979
6. Filep J, Braquet P, Mozes T. Significance of platelet-activating factor in mesenteric ischemia-reperfusion. *Lipids* 1991; 26: 1336-1339
7. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997; 23: 218-24
8. Zhi-Yong S, Dong YL, Wang XH. Bacterial translocation and multiple system organ failure in bowel ischemia and reperfusion. *J Trauma* 1992; 32: 148-153
9. Bennion RS, Wilson SE, Serota AI, Williams RA. The role of gastrointestinal microflora in the pathogenesis of complications of mesenteric ischemia. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1: S132-S138
10. Barnett SM, Davidson ED, Bradley EL. Intestinal alkaline phosphatase and base deficit in mesenteric occlusion. *J Surg Res* 1976; 20: 243-246
11. Hay JM. [Semeiology of intestinal infarction. Multicenter prospective study. Prospective study of ARC and AURC]. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 260-264
12. Park A , Towner RA , Langer JC. Diagnosis of persistent intestinal ischemia in the rabbit using proton magnetic resonance imaging. *J Invest Surg* 1994; 7: 485-92

13. Temes RT, Kauten RJ, Schwartz MZ. Nuclear magnetic resonance as a noninvasive method of diagnosing intestinal ischemia: technique and preliminary results. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 775-779
14. Bradbury A.W., Brittenden J., McBride K., Ruckley C.V. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995; 82: 1446-1459
15. Poole JW, Sammartano RJ, Boley SJ. The use of tonometry in the early diagnosis of mesenteric ischemia. *Curr Surg* 1987; 44: 21-24
16. Kurland B, Brandt LJ, Delany HM. Diagnostic tests for intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 85-105
17. Jonas J, Schwarz S, A Dehkordy. [Behavior of the lactate level in occlusion and reperfusion of the right superior mesenteric artery. An animal experiment study]. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 1-6
18. Ljungdahl M, Rasmussen I, Raab Y, Hillered L, Haglund U. Small intestinal mucosal pH and lactate production during experimental ischemia-reperfusion and fecal peritonitis in pigs. *Shock* 1997; 7: 131-138
19. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock; a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282-287
20. O'Neill PJ, Cobb LM, Steigman CK, Chaudry IH. Prevention of secondary cardiovascular instability after intestinal ischemia and reperfusion improves survival. *Am J Physiol* 1993; 264: R622-R629
21. Shapiro DM, Cronenwett JL, Lindenauer SM, Luce JL, Stanley JC. Effects of glucagon and prostacyclin in acute occlusive and postocclusive canine mesenteric ischemia. *J Surg Res* 1984; 36: 535-546
22. Ariceta J, Ferrer JV, Guerrero D, Tellechea E, Balen E, Lera JM. Metabolism of the intestine with intermediate ischemia after intestinal ischemia-reperfusion injury: therapeutic effects of somatostatin. *Transplant Proc* 1999; 31: 2572
23. Adar R, Franklin A, Salzman EW. Letter: Hemoconcentration in acute nonocclusive mesenteric ischemia. *Jama* 1974; 228: 27

24. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 307-318
25. Brooks DL, Carey L. Base deficit in superior mesenteric artery occlusion: An aid to early diagnosis. *Ann Surg* 1973; 177: 352-356
26. Kazmierczak SC, Lott A, Caldwell JH. Acute intestinal infarction or obstruction: search for better laboratory tests in an animal model. *Clin Chem* 1988; 34: 281-288
27. Jamieson WG, Marchuk S, Rowsom J, Durand D. The early diagnosis of massive acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 1982; 69 Suppl: S52-S53
28. Liao XP, She YX, Shi CR, Li M. Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1412-1415
29. Lange H. [Differential diagnostic significance of lactate in acute abdominal diseases]. *Chirurg* 1989; 60: 356-360
30. Nutz V, Sommer JH, Schultze-Petzold J. [Hyperlactacidemia in intestinal ischemia. II. Experimental principles]. *Langenbecks Arch Chir* 1987; 370: 69-78
31. Janda A, Hagmüller GW, Denck H. [Lactate in the diagnosis of acute intestinal vascular occlusions]. *Chirurg* 1984; 55: 469-473
32. Allen KB, Salam AA, Lumsden AB. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 1992; 16: 391-395
33. Lange H, Toivola A. [Warning signals in acute abdominal disorders. Lactate is the best marker of mesenteric ischemia]. *Lakartidningen* 1997; 94: 1893-1896
34. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 1994; 160: 381-4
35. Grise P, Tenière P, Hue G, Metayer J. [Early biological disorders in acute intestinal ischemia in the rat. Determination of blood phosphorus and serum alkaline phosphatase]. *J Chir (Paris)* 1982; 119: 655-658
36. Heys SD, Brittenden J, Crofts TJ. Acute mesenteric ischaemia: the continuing difficulty in early diagnosis. *Postgrad Med J* 1993; 69: 48-51
37. Williams RA, Wilson SE. Studies on the alkaline phosphatase rise following colon ischemia. *J Surg Oncol* 1981; 16: 65-70

38. De Toma G, Marzano D, Salvatore P, Cerza F, De Cesare E, Giacobuzzo M, Martelletti P, Antonucci M. Enzymatic and metabolic changes in peripheral serum after superior mesenteric artery ligation in dogs. *Ital J Surg Sci* 1983; 13: 269-273
39. Graeber GM, Cafferty PJ, Reardon MJ, Curley CP, Ackerman NB, Harmon JW. Changes in serum total creatine phosphokinase (CPK) and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Ann Surg* 1981; 193: 499-505
40. McGovern RP, Franco RA. Acute mesenteric ischemia after colonoscopy [letter]. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 170
41. Brayne C, Calloway P. Serum creatine kinase BB isoenzyme levels in an epidemiological study of dementia and cognitive impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 6-8
42. Vazquez MD, Sanchez Rodriguez F, Osuna E, Diaz J, Cox DE, Perez Carceles, MD, Martinez P, Luna A, Pounder DJ. Creatine kinase BB and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid in the diagnosis of brain insult. *Am J Forensic Med Pathol* 1995; 16: 210-214
43. Graeber GM, Wukich DK, Cafferty PJ, O'Neill JF, Wolf RE, Ackerman NB, Harmon JW. Changes in peripheral serum creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH) in acute experimental colonic infarction. *Ann Surg* 1981; 194: 708-715
44. Chastain S.L., Ketchum C.H., Grizzle W.E. Stability and electrophoretic characteristics of creatine kinase BB extracted from human brain and intestine. *Clin Chem* 1988; 34: 489-492
45. Sachs SM, Morton JH, Schwartz SI. Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1982; 92: 646-653
46. Graeber GM, O'Neill JF, Wolf RE, Wukich DK, Cafferty PJ, Harmon JW. Elevated levels of peripheral serum creatine phosphokinase with strangulated small bowel obstruction. *Arch Surg* 1983; 118: 837-840
47. Thompson JS, Bragg LE, West WW. Serum enzyme levels during intestinal ischemia. *Ann Surg* 1990; 211: 369-373

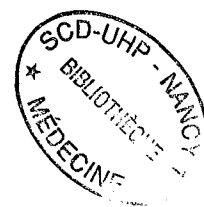
48. Kanda T, Fujii H, Fujita M, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Intestinal fatty acid binding protein is available for diagnosis of intestinal ischaemia: immunochemical analysis of two patients with ischaemic intestinal diseases. *Gut* 1995; 36: 788-791
49. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 339-343
50. Gollin G, Marks C, Marks WH. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery* 1993; 113: 545-551
51. Carter EA, Tompkins RG, Burke JF. Hepatic and intestinal blood flow following thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1988; 9: 347-350
52. Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 320-330
53. Kanda T, Nakatomi Y, Ishikawa H, Hitomi M, Matsubara Y, Ono T, Muto T. Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1362-1367
54. Marks WH, Salvino C, Newell K, Wider M, Marks C. Circulating concentrations of porcine ileal peptide but not hexosaminidase are elevated following 1 hr of mesenteric ischemia. *J Surg Res* 1988; 45: 134-139
55. Temes RT, Kauten RJ, Schwartz MZ. Nuclear magnetic resonance as a noninvasive method of diagnosing intestinal ischemia: technique and preliminary results. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 775-9
56. Herrera Hernandez MF, Odor Morales A, Chavez Ponce MT, Reyes Gutierrez E, Gonzalez Aguirre S, Cortes Gonzalez R, de la Rosa Laris C. [Immunoreactive urinary thromboxane B2 in experimental mesenteric thrombosis in dogs]. *Rev Invest Clin* 1989; 41: 123-127
57. Filez L, Stalmans W, Penninckx F, Kerremans R. Influences of ischemia and reperfusion on the feline small-intestinal mucosa. *J Surg Res* 1990; 49: 157-63
58. Canada AT, Coleman LR, Jr., Fabian MA, Bollinger RR. Adenine nucleotides of ischemic intestine do not reflect injury. *J Surg Res* 1993; 55: 416-21

59. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, Morris JB, Haglund UH. Protection of the small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. *Am J Surg* 1987; 153: 108-116
60. Kusche J, Stahlknecht CD, Lorenz W, Reichert G, Richter H. Diamine oxidase activity and histamine release in dogs following acute mesenteric artery occlusion. *Agents Actions* 1977; 7: 81-84
61. Bragg LE, Thompson JS, West WW. Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury. *J SurgRes* 1991; 50: 228-233
62. Vincent J. L. Procalcitonin: THE marker of sepsis? [editorial; comment]. *Crit Care Med* 2000; 28: 1226-8
63. Boeken U, Feindt P, Petzold T, Klein M, Micek M, Seyfert UT, Mohan E, Schulte HD, Gams E. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 348-51
64. Snider RH, Jr., Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997; 45: 552-60
65. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschima D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89: 93-104
66. Bertsch T, Richter A, Hofheinz H, Bohm C, Hartel M, Aufenanger J. [Procalcitonin. A new marker for acute phase reaction in acute pancreatitis]. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 367-72
67. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40
68. MacCannell KL. Comparison of an intravenous selective mesenteric vasodilator with intraarterial papaverine in experimental nonocclusive mesenteric ischemia. *Gastroenterology* 1986; 91: 79-83

69. Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, Sperl WJ, Severijnen RS, Bakkeren JA, Willems JL. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microb Pathog* 1997; 22: 285-293
70. Halverson J., Gale A., Lazarus C. D-lactic acidosis and other complications of intestinal bypass surgery. *Arch Intern Med* 1984; 144: 357-360
71. Smith SM, Eng RH, Buccini F. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections. *J Infect Dis* 1986; 154: 658-664
72. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* 1994; 167: 575-578
73. Murray MJ, Barbose JJ, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as a predictor of acute intestinal ischemia in a rat model. *J Surg Res* 1993; 54: 507-509
74. Bennion RS, Wilson SE, Williams RA. Early portal anaerobic bacteremia in mesenteric ischemia. *Arch Surg* 1984; 119: 151-155
75. Pelletier G, Brivet M, Ducreux M, Briantais MJ, Lemonnier A, Etienne JP. [Is D-lactate assay useful for the diagnosis of ascitic infection in patients with liver cirrhosis? (letter)]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 304-305
76. Karton MA, Rettmer R, Lipkin EW, Ott SM, Chait A. D-lactate and metabolic bone disease in patients receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 132-135
77. Redan JA, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW. Organ distribution of gut-derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. *Am J Surg* 1990; 159: 85-89
78. Nutz V, Sommer HJ. [Hyperlactacidemia in intestinal ischemia. I. Theoretical considerations]. *Langenbecks Arch Chir* 1987; 370: 63-68
79. Wells CL. Relationship between intestinal microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1990; 58: 87-93
80. Kalapos MP. [D-lactate, D-lactic acidosis. Biochemical review of D-lactic acid metabolism and its clinical implications]. *Orv Hetil* 1994; 135: 1459-1465
81. Yasuda T, Ozawa S, Shiba C, Maeba T, Kanazawa T, Sugiyama M, Owada S, Ishida M. D-lactate metabolism in patients with chronic renal failure undergoing CAPD. *Nephron* 1993; 63: 416-422

82. Roberts JP, Shackford S, Peters RM. Metabolism of D lactate in patients receiving hypertonic sodium lactate solution. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 429-432
83. Uribarri J, Oh M.S, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 73-82
84. Kawase M, Kondoh C, Matsumoto S, Teshigawara M, Chisaka Y, Higashiura M, Nakata K, Ohmori S. Contents of D-lactate and its related metabolites as well as enzyme activities in the liver, muscle and blood plasma of aging rats. *Mech Ageing Dev* 1995; 84: 55-63
85. Fine A. Metabolism of D-lactate in the dog and in man. *Perit Dial Int* 1989; 9: 99-101
86. Martí R, Varela E, Segura RM, Alegre J, Suriñach JM, Pascual C. Determination of D-lactate by enzymatic methods in biological fluids: study of interferences. *Clin Chem* 1997; 43: 1010-1015
87. Giesecke D, Stangassinger M, Henle K. [D(-)Lactic acid-a metabolism problem]. *Z Ernahrungswiss* 1985; 24: 172-186
88. Gunel E, Caglayan O, Caglayan F. Serum D-lactate levels as a predictor of intestinal ischemia- reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 59-61
89. Christopher MM, Broussard JD, Fallin CW, Drost NJ, Peterson ME. Increased serum D-lactate associated with diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 1995; 44: 287-290
90. Goodall SR, Byers FR. Automated micro method for enzymatic L(+) and D(-) lactic acid determinations in biological fluids containing cellular extracts. *Anal Biochem* 1978; 89: 80-86
91. BATTERY JE, Pannall PR. Enzymatic D(-)-lactate measurement: a potential source of error. *Clin Chem* 1986; 32: 2100-2101
92. McLellan AC, Phillips SA, Thornalley PJ. Fluorimetric assay of D-lactate. *Anal Biochem* 1992; 206: 12-16
93. BATTERY JE, Pannall PR. Colorimetric measurement of D(-)lactate in plasma. *Clin Biochem* 1987; 20: 237-239

94. Kondoh Y, Kawase M, Ohmori S. D-lactate concentrations in blood, urine and sweat before and after exercise. *Eur J Appl Physiol* 1992; 65: 88-93
95. Poeze M, Froon A.H, Greve JW, Ramsay G. D-lactate as an early marker of intestinal ischaemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1998; 85: 1221-1224
96. Frayssinet N. Facteurs pronostiques de deces de l'ischemie mesenterique aigue - 90. Th. D: Medecine: Reims: 1999; MO59
97. Hisham S, Bassiouny MD. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 319-326
98. Rambaud JC. [Bacterial ecology of the digestive tract and defense of the body]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1992; 28: 263-266





N° du Centre :
N° d'inclusion :
Date d'entrée : / /

Nom :
Prénom :
Date et lieu de naissance :
Age :
Sexe :

Coordonnées du medecin traitant (nom, adresse et N° de téléphone)



1. N° du CENTRE :
2. N° d'inclusion :
3. AGE :
4. SEXE :

ANTECEDENTS :

5. Cardiaques : non=0 oui=1

6. Idm =1 Tdr=2 valvulopathie=4 cardiomyopathie=8

7. Vasculaire : non=0 oui=1

8. Anévrys=1 ArtérioP=2 AVC=4 Phlébite/Ep=8

9. Processus tumoral : non =0

PT non Abdo=1

PT Abdo=2

10. Troubles de coagulation :

non =0

deficit (AT III, prot C, prot S)=1

thrombopathie=2

polyglobulie=4

coag de conso=8

11. Pathologie rénale : non =0

I R non dialysée=1

I R dialysée=2

12. Récemment <3 mois : rien=0

pancréatite=1

traumatisme=2

chir abdo=3

chircardio=4

13. si chir Nbre jours/diag d'IMA :

14. Pathologie hépatique : non =0 insuf=1

cirrhose=2

TERRAIN :

15. HTA : non =0 HTA non ttt=1 HTA ttt=2

16. DIABETE : non=0 oui=1

17. HYPERCHOLESTEROLEMIE : non=0 oui=1

18. TABAGISME : non=0 oui=1

19. OBESITE : non=0 oui=1

20. ETHYLISME : non=0 oui=1

21. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX avant l'épisode :

digitaliques =1

I.E.C =2

Propanolol =4

Phénobarbital =8

Anticoagulant=16

AVANT SON ADMISSION LE PATIENT PRESENTAIT :

22. Des douleurs abdominales =1

Des vomissements =2

Une diarrhée =4

Des selles sanglantes =8

23. DELAIS entre sympt douloureux / prise en charge médicale:.....

A SON ADMISSION A L'HOPITAL :

24. SERVICE D'ACCUEIL :	urgences med	=1
	urgences chir	=2
	chir dig	=3
	chir vasc	=4
	chir card	=5
	chir uro	=6
	gynéco	=7
	médecine	=8
	Réa	=9

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

CLINIQUE :

25. TA diast :		
26. TA syst :		
27. T°		
28. IGS :		
29. Poids :		
30. signes fonctionnels:	Douleurs	=1
	Nausées/vomiss	=2
	Hématémèse	=4
	Diarrhée	=8
	Arrêt des matières et des gaz	=16
	Aucun	=0

SIGNES PHYSIQUES :

31. SP Abdo : Aucun=0

Disparition des bruits hydroaériques =1

Défense abdominale =2

Contracture abdominale =4

32. SP vascu : Aucun=0

Souffle abdominal =1

Marbrures =2

Oligoanurie=4

PARACLINIQUE :

ECG :

33. TDR : Non=0 Oui=1

34. Ischémie=1 Necrose=2 Lésion=3 rien=0

BIOLOGIE :35. GB : _____ $10^9 / l$

36. PN : _____ %

37. Hb : _____ g/dl

38. Plaq : _____ Giga/l

39. Natrémie : _____ mmol/l

40. Kaliémie : _____ mmol/l

41. Protidémie : _____ g/l

42. Créat : _____ $\mu\text{mol/l}$

43. Amylasémie : _____ UI/l

44. TGO : _____ UI/l

45. TGP : _____ UI/l

46. PAlc : _____ UI/l

47. γGT : _____ mU/ml48. Bilirubinémie (totale) : _____ $\mu\text{mol/l}$

49. LDH : _____ mU/ml

50. Ph : _____ mmol/l

51. lactates : _____
52. CPK : _____
53. Dlactates : _____
54. CPKbb : _____ UI/l
55. Procalcitonine : _____
56. pH : _____
57. pO2 : _____
58. pCO2 : _____
59. RA : _____
60. Trbles Hémostases : _____
61. Hémocultures : : non=0
oui neg=1
oui pos=2
62. Prélèvement de liquide péritonéal : non=0
oui neg=1
oui pos=2
63. ECBU : non=0
oui neg=1
oui pos=2

IMAGERIE :

- 64 ASP : non =0 oui=1
65. iléus=1 grisaille diffuse=2 Calcifications=4 Rien=0
66. Echo Abdo : non=0 pas de signes=1 signes+=2
67. TDM Abdo : non=0 pas de signes=1 signes+=2
68. Arterio : non=0 Normale=1 Thrombose=2 Embole=3
69. Localisation : T coeliaque=1
AMS=2
AMI=4
70. RP : non =0 RP sans calcif=1 RP avec calc=2
71. COLOSCOPIE : non =0 pas de signes=1 signes+=2

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

72. SERVICE D'ACCUEIL : urgences med =1

urgences chir =2

chir dig =3

chir vasc =4

chir card =5

chir uro =6

gynéco =7

médecine =8

Réa =9

73. DELAI de prise en charge thérap depuis le début des symptômes : _____ H

TYPE :

74. Prise en charge chirurgicale : non =0 oui=1

75. Si oui :

- Laparotomie exploratrice diagnostique sans autre geste thérapeutique =1
- Revascularisation sans résection=2
- Resection simple avec stomie=3
- Resection simple avec rétablissement continuité=4
- Revascularisation et résection avec stomie=5
- Revascularisation et resection avec rétab continuité=6

76. Traitement par angioplastie percutanée : non =0 oui=1

77. Traitement anticoagulant : : non =0 oui=1

78. Traitement vasodilatateur : non=0 oui/non in situ=1 oui in situ=2

79. Prise en charge médicale palliative : non =0 oui=1

ANESTHESIE :

80. Durée de l'intervention : -----mn

81. Drogues vasoactives avant anesthésie : non=0 oui=1

82. Dopexamine : non=0 oui=1

83. Type d'anesthésie : AG =1 Locorégionale =1

Bilan ENTREE-SORTIE :

84. Volume perfusé : _____

85. Transfusion : non=0 oui=1

86. Sortie : _____

Durant l'intervention :

87. Valeur systolique minimale : _____

Complications :

88. Incidents, accidents per anesthésiques : non=0 oui=1

89. Respiratoires : non=0 oui=1

90. Cardio-vasculaires :

Aucun=0

Arrêt cardiaque =1

Collapsus =2

Etat de choc=4

Troubles du rythme =8

OAP =16

Traitement associé :

91. Antibioprophylaxie : non =0 oui =1

92. Type : peni

carbapénèmes

céphalo

aminosides

macrolides

glycopep

imidazolé

93. Drogues vasoactives : non=0 oui=1

94. Dopexamine : non=0 oui=1

Salle de réveil :

95. TA : _____

96. SpO₂ : _____

97. Diurèse : _____

98. Analgésie post-opératoire :

Morphinique=1

M+Parac=2

M+Parac+Ains=3

99. Antibiothérapie per-opératoire :

peni

carbapénèmes

céphalo

aminosides

macrolides

glycopep

imidazolé

100. Drogues vasoactives : non=0 oui=1

101. Anticaagulants : non=0 Héparine=1

HBPM=2

Surveillance des 48H :

102. Accidents post-opératoires : non=0 oui=1

103. Cardio-vasculaire : non =0 oui=1

104. Respiratoire : non =0 oui=1

105. Infectieux : non =0 oui=1

106. Abdominal : non =0 oui=1

107. Neuro : non =0 oui=1

108. Rénal : non =0 oui=1

109. Patient : DECEDE =0 VIVANT =1

Si décédé :

110. Delai de décès/prise en charge therap :j ou H

111. Cause de décès : évolution propre de l'IMA=1

Récidive de l'IMA=2

Complication chirurgicale=3

Décompensation d'une maladie sous-jacente=4

SDMV=5

Arrêt cardiaque

112. Traitement palliatif: non =0 oui=1

MECANISME DE L'ISCHEMIE :

113. connue : non =0 oui=1

114. type : Artérielle /embolie=1 Artérielle/thrombose=2

Veineuse=3 Hémodynamique=4

[illegible]

AMI=2 Tronc coeliaque=4

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

116 . faite : non=0 oui=1

Si oui :

117. Dimension de la pièce de résection : _____

118. Localisation : grêle=1 colon=2

119. Limites de resection saines : non =0 oui =1

Signes anapath :

120. atteinte de la muqueuse digestive : atteinte muqueuse=1

atteinte sous muqueuse=2

atteinte musculaire=3

121. atteinte vasculaire artérielle=1

vasculaire veineuse=2

BILAN DE SORTIE

122. Durée totale d'hospitalisation :j/ prise en charge thérapeutique

123. Durée totale d'hospitalisation :j/entrée initiale à l'hôpital

DURANT LE SEJOUR :

124. **Complication :** non =0 oui=1

125. Cardio-vasculaire : non =0 oui=1

126. Respiratoire : non =0 oui=1

127. Infectieux : non =0 oui=1

128. Abdominal : non =0 oui=1

129. Neuro : non =0 oui=1

130. Rénal : non =0 oui=1

131. **Chirurgie complémentaire :** non =0 oui=1

132. De second look : non =0 oui=1

133. Nombre de jours après 1^{ère} interv :

134. De rétablissement de continuité : non =0 oui=1

135. Nombre de jours après 1^{ère} interv :

136. Complication nécessitant une reprise chirurgicale : non =0 oui=1

137. Nombre de jours après 1^{ère} interv :

138. Patient : DECEDE =0 VIVANT =1

Si décédé :

139. Cause de décès : évolution propre de l'IMA=1

Récidive de l'IMA=2

Complication chirurgicale=3

Décompensation d'une maladie sous-jacente=4

SDMV=5

140. Traitement palliatif : non =0 oui=1

Si vivant :

141. Poids : -----

142. Indice de KARNOFSKY : _____%

143 Type de nutrition à la sortie :

Voie orale stricte =1

Sonde d'alimentation=2

Parentérale=3

Par stomie =4

BILAN A UN AN

144. Patient : DECEDE =0 VIVANT =1

Si décédé :

145. Délai du décès/ttt :

146. Décès : hôpital=1 domicile=2

147. Cause de décès : évolution propre de l'IMA=1

Récidive de l'IMA=2

Complication chirurgicale=3

Décompensation d'une maladie sous-jacente=4

SDMV=5

Si vivant :

148. Poids : -----

149. Indice de KARNOFSKY : _____ %

Complications durant l'année :

150. Complication médicale: non =0 oui=1

151. Cardio-vasculaire : non =0 oui=1

152. Respiratoire : non =0 oui=1

153. Infectieux : non =0 oui=1

154. Abdominal : non =0 oui=1

155. Neuro : non =0 oui=1

156. Rétablissement de continuité : non =0 oui=1

157. Nombre de jours après 1^{ère} interv :

158. Complication nécessitant une reprise chirurgicale : non =0 oui=1

159. Nombre de jours après 1^{ère} interv :

160 Type de nutrition à la sortie :

Voie orale stricte =1

Sonde d'alimentation=2

Parentérale=3

Par stomie =4



ANNEXE II

GLOSSAIRE

Abréviations	Signification
D-lactate	Isomère dextrogyre de l'acide lactique
IMA	Ischémie mésentérique aiguë
TC	Tronc coélique
AS	Artère splénique
AH	Artère hépatique
AMS	Artère mésentérique supérieure
AMI	Artère mésentérique inférieure
IINO	Ischémie intestinale non occlusive
VMS	Veine mésentérique supérieure
ATP	Adénosine triphosphate
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
RA	Réserve alcaline
ASAT	Aspartate aminotransferase
DAO	Diamine oxydase
TXB2	Thromboxane B2
I-FABP	Intestinal fatty acid binding protein
CPK-BB	Créatine phosphokinase (fraction BB)
IDM	Infarctus du myocarde

VU

NANCY, le **1^{er} SEPTEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **25 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **C. MEISTELMAN**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **27 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

Résumé de thèse :

L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) fait l'objet d'une littérature abondante au travers de laquelle les praticiens s'efforcent d'effectuer un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement efficace.

Malgré ces efforts, cette pathologie conserve une morbi-mortalité importante.

L'auteur rapporte ici, après un bref rappel anatomo-physiologique de la circulation splanchnique, les différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques au travers d'une revue de la littérature.

Dans une deuxième partie l'auteur présente les résultats d'une étude prospective, multicentrique, menée du 1^{er} février 1998, à juin 1999, et plus particulièrement l'intérêt du dosage du D-lactate plasmatique, pour le diagnostic précoce de l'IMA.

Il s'agit d'un témoin biologique de la translocation bactérienne qui se produit lors de l'ischémie mésentérique. Le D-Lactate est un produit spécifique du métabolisme bactérien, et qui n'est que très lentement catabolisé par l'homme.

Sur l'ensemble des 77 patients ayant présenté une ischémie ou un infarctus mésentérique, seuls 13 ont pu bénéficier de ce dosage. Les résultats mettent en évidence une faible sensibilité du dosage du D-lactate (46%) pour le diagnostic de l'IMA, les éventuelles raisons étant détaillées dans cette thèse. Il s'agit en outre d'un dosage difficile à mettre en œuvre dans le cadre de l'urgence.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Interest of D-lactate in the acute mesenteric ischemia diagnosis. Multicenter prospective study.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2000

MOTS CLES : D-lactate – Diagnostic – Mésentère – Intestin – Ischémie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDOEUVRE LES NANCY - CEDEX