

# L'amaigrissement et sa physiopathologie au cours des états d'agression

Pr Michel Hasselmann

*Réanimation médicale NHC*

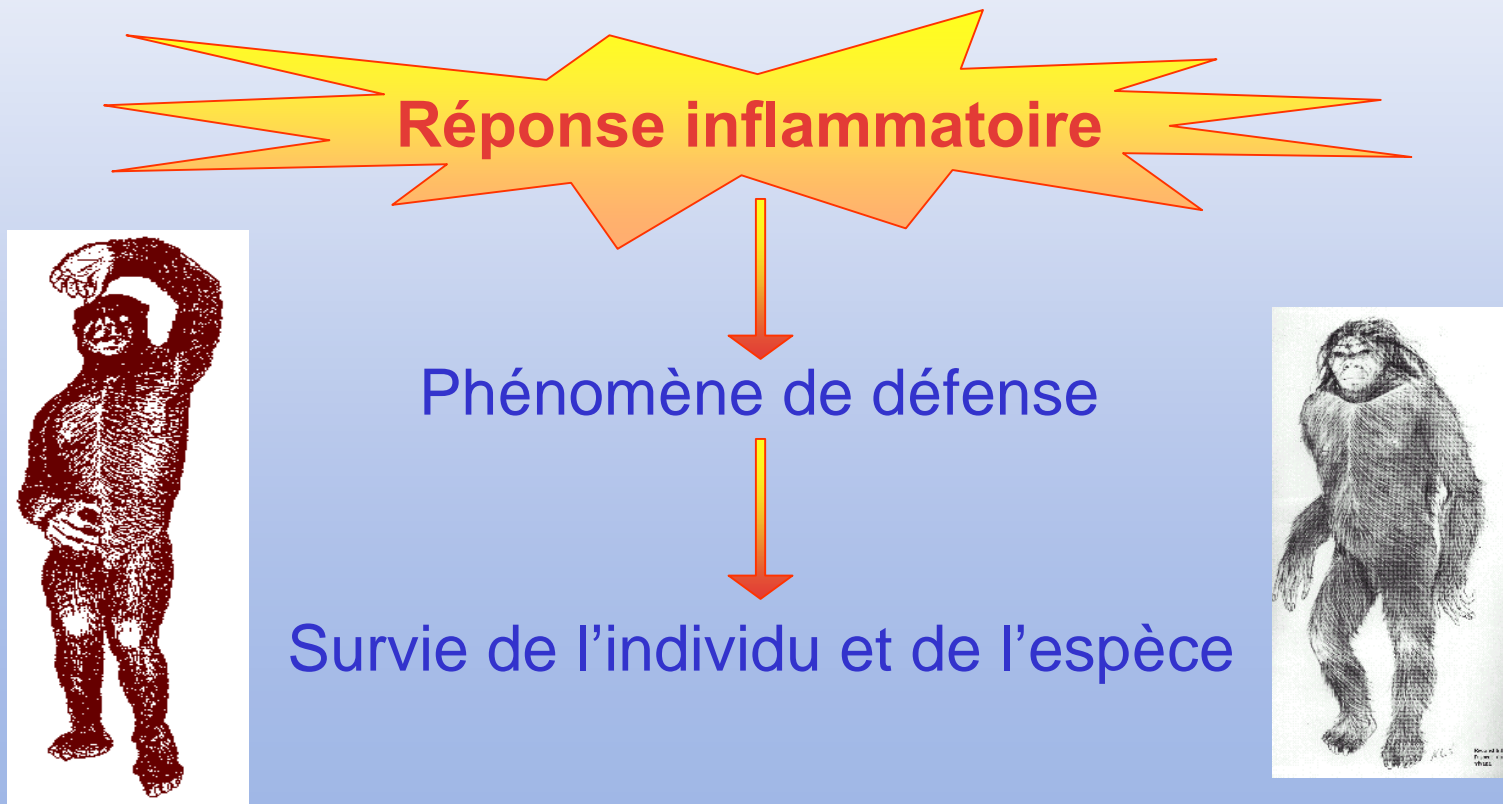


# L'agression et l'organisme

Quelque soit la nature du dommage initial :

*Traumatisme, plaies, pancréatite, brûlure, électrisation, infections...*

la réponse à l'agression à une voie commune :



# Sous l'effet de la réponse neuro-endocrinienne, la réponse à l'agression évolue en trois phases

## 1. Phase immédiate, brève (<24h)

avec sidération hypokinétique = **Ebb phase**

- réduction de la dépense énergétique
- diminution du débit cardiaque
- augmentation des hormones de contre régulation

# Sous l'effet de la réponse neuro-endocrinienne, la réponse à l'agression évolue en trois phases

## 2. phase hyperkinétique

qui peut se prolonger = **flow phase**

- phase hypercatabolique
- directement liée à l'importance de l'agression

## 3. phase de convalescence

- avec la résolution de l'affection causale

# Enchaînement des phénomènes

## Agression

<i>ACTIVATION</i>	macrophages, monocytes, polynucléaires système nerveux
<i>PRODUCTION</i>	radicaux libres, peroxydation, NO° etc

## Réponses physiologiques

<i>ACTIVATION</i>	système sympathique & axe hypothalamo-hypophysaire
<i>PRODUCTION</i>	cytokines pro- et anti-inflammatoires leucotriènes (PGE2 et LTB4)

# Phénomènes mis en jeu

- **Phénomènes cellulaires :**  
*cellules immunocompétentes  $\Leftrightarrow$  tissus*
- **Phénomènes biochimiques :**  
*médiateurs de l'inflammation*
- **Phénomènes vasculaires :**  
*modification des débits régionaux ; redistribution ; reperfusion*
- **Anomalies rhéologiques :**  
*viscosité*
- **Augmentation de la perméabilité capillaire**
- **Coagulation intravasculaire disséminée**

# Conséquences

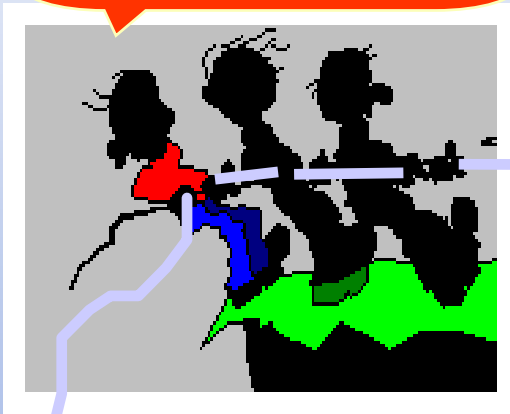
**Toute les cellules sont touchées :**

- **Cardiomyocytes :**  
*facteur déprimant le myocarde ; macrophages*
- **Cellules endothéliales glomérulaires :**  
*insuffisance rénale*
- **Hépatocytes :**  
*altérations métaboliques hépatiques ; activation des cellules de Kupffer ; apoptose ; augmentation du °NO*
- **Cellules endothéliales pulmonaires :**  
*SDRA*
- **Neurones :**  
*stupeur ; anxiété*
- **Syndrome de défaillance multiviscéral**

# L'agression met simultanément en jeu des réponses systémiques **inflammatoire** et **anti-inflammatoire**

$\alpha$ TNF, IL-1, IL-2, IL-6  
Chemokines, PAF  
Complément, **LTB4**

**Inflammation**

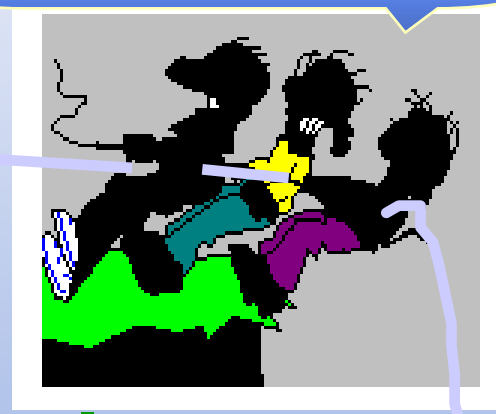


**SDMV**

**Agression**

IL-4, IL-10, IL-11, IL-13  
Sr TNF, Ra IL-1  
 $\beta$ -TGF, **PGE2**

**Anti inflammatoire**



**Immuno  
dépression**

# **Réponse cellulaire et immunologique**

# Réponse cellulaire et immunologique

- **Réponse normale, immédiate et transitoire**  
=> SIRS
- **Vasodilatation capillaire**
- **Exsudation plasmatique : protéine ; mastocytes ; fibroblastes ; plaquettes**
- **Libération d 'histamine, sérotonine, kinines**
- **Activation du complément**
- **Activation des cellules endothéliales => capture de leucocytes**

**Rôle majeur des cytokines**

# Les Cytokines : répartition selon leur fonction biologique

1. **Interférons** : inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées
2. **Interleukines** : échanges d'informations entre les globules blancs
3. **Facteurs de croissances hématopoïétiques** : stimulent la production de cellules du système sanguin
4. **Facteurs de croissances** : contrôlent la formation et l'entretien du tissu conjonctif
5. **Chemokine** : participent aux phénomènes de migration des leucocytes (lymphocytes, monocytes etc)

# Adipokines ou adipocytokines

1. Leptine
2. Adiponectine
3. Resistine
4. Inhibitor-1 de l'activateur du plasminogene (PAI-1)
5. TNF $\alpha$
6. Visfatine

*Insuline like exprimée par le tissu adipeux viscéral*

Fukuhara A et al *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science 2005;307:426-30.

# Rôle des cytokines

**IL-1** et **TNF $\alpha$**  : jouent un rôle majeur dans l'orchestration de la réaction inflammatoire

**Sous leur action des cellules produisent**

- Enzymes protéolytiques
- Radicaux libres
- Chémokines
  - => *entretien du processus inflammatoire*
- Médiateurs lipidiques : **PGE2** et **LTB4**

# Action des cytokines

*lors de la réponse inflammatoire*

## **IL-1 et TNF**

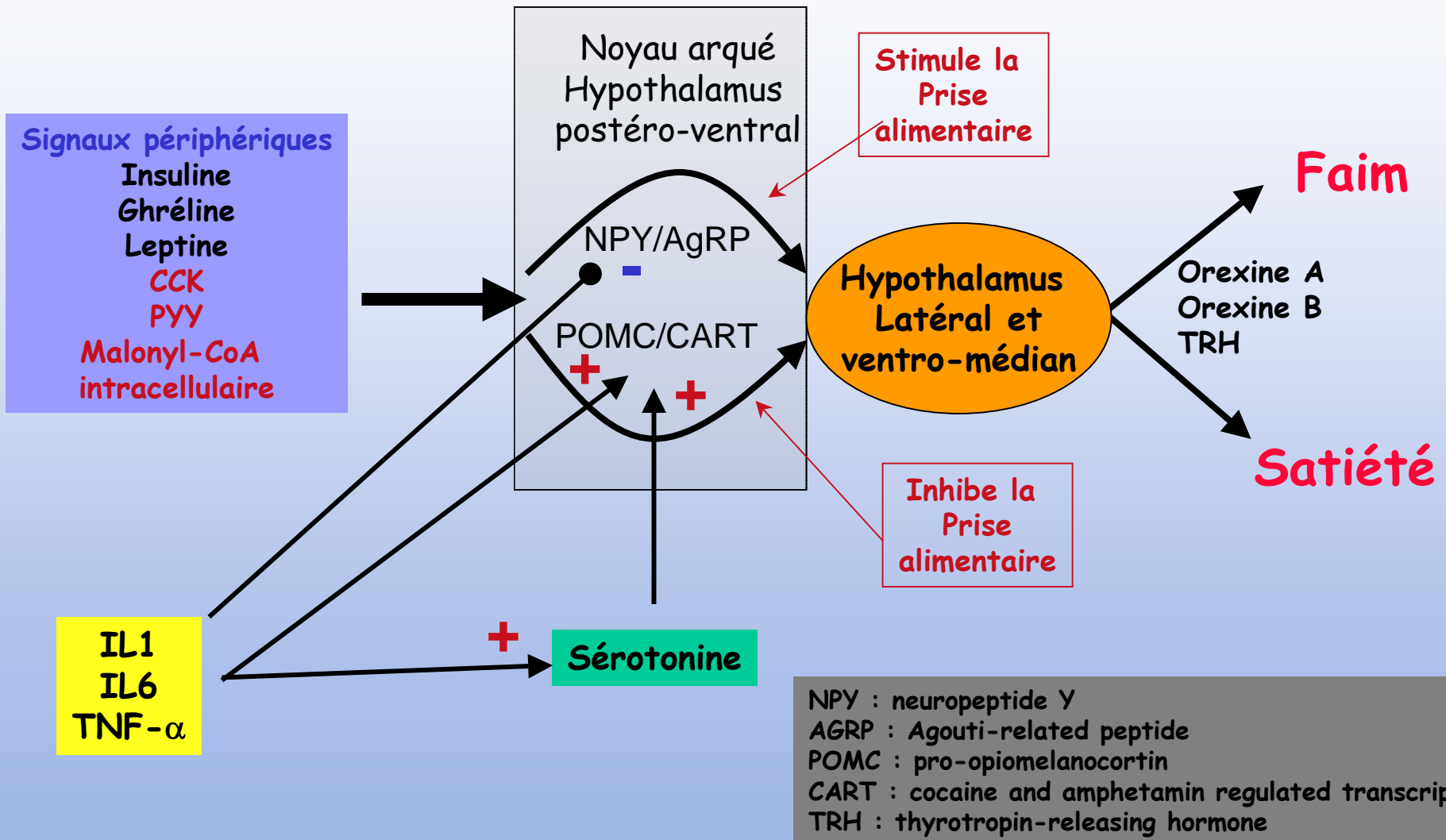
- Fièvre ; torpeur
- CRF ; ACTH ; glucocorticoïdes
- modifications de métabolismes intermédiaires

## **IL-1 ; IL-6 ; TNF ; TGF $\beta$**

- protéines de la phase aiguë de l'inflammation
- réduction de la synthèse d'albumine ; transférine ; transtyrétine

# Contrôle de l'appétit :

## *rôle des cytokines*

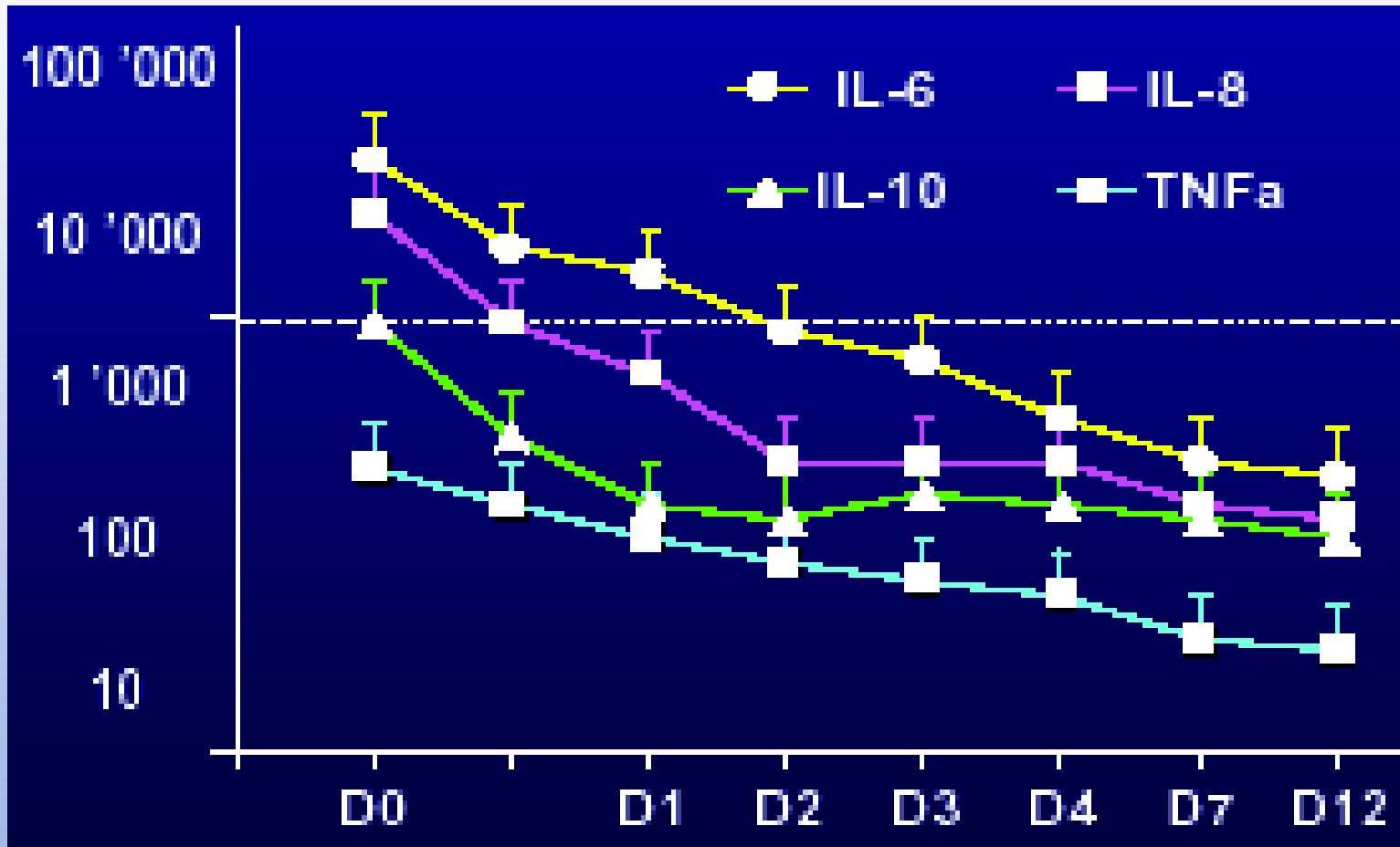


# Réponse Anti-inflammatoire

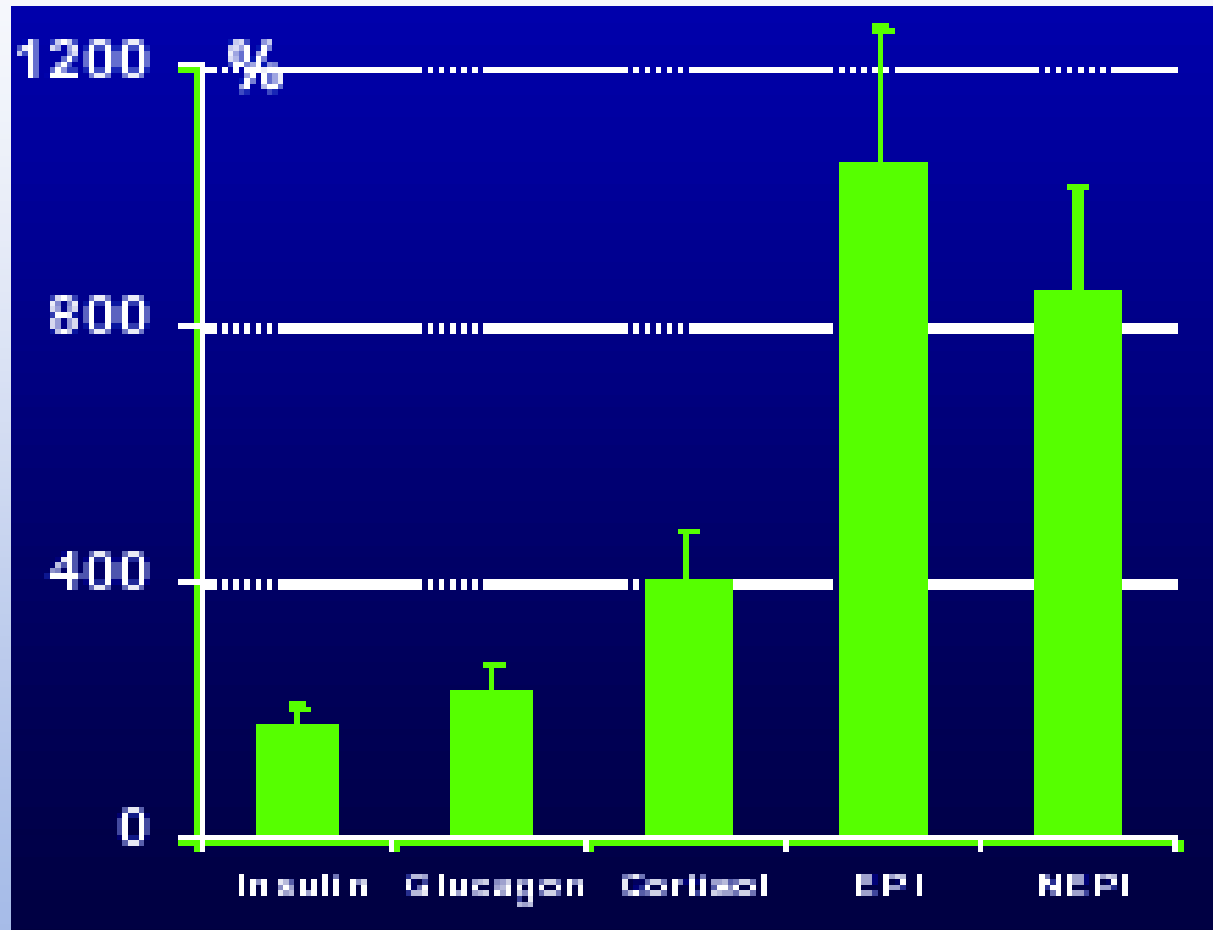
IL-4 ; IL-10 ; IL-13 ; IFN $\alpha$   
inhibiteur du TNF ; Rs IL-1;

**S'opposent aux effets de cytokines inflammatoires**

# Cytokines plasmatiques au cours du sepsis sévère



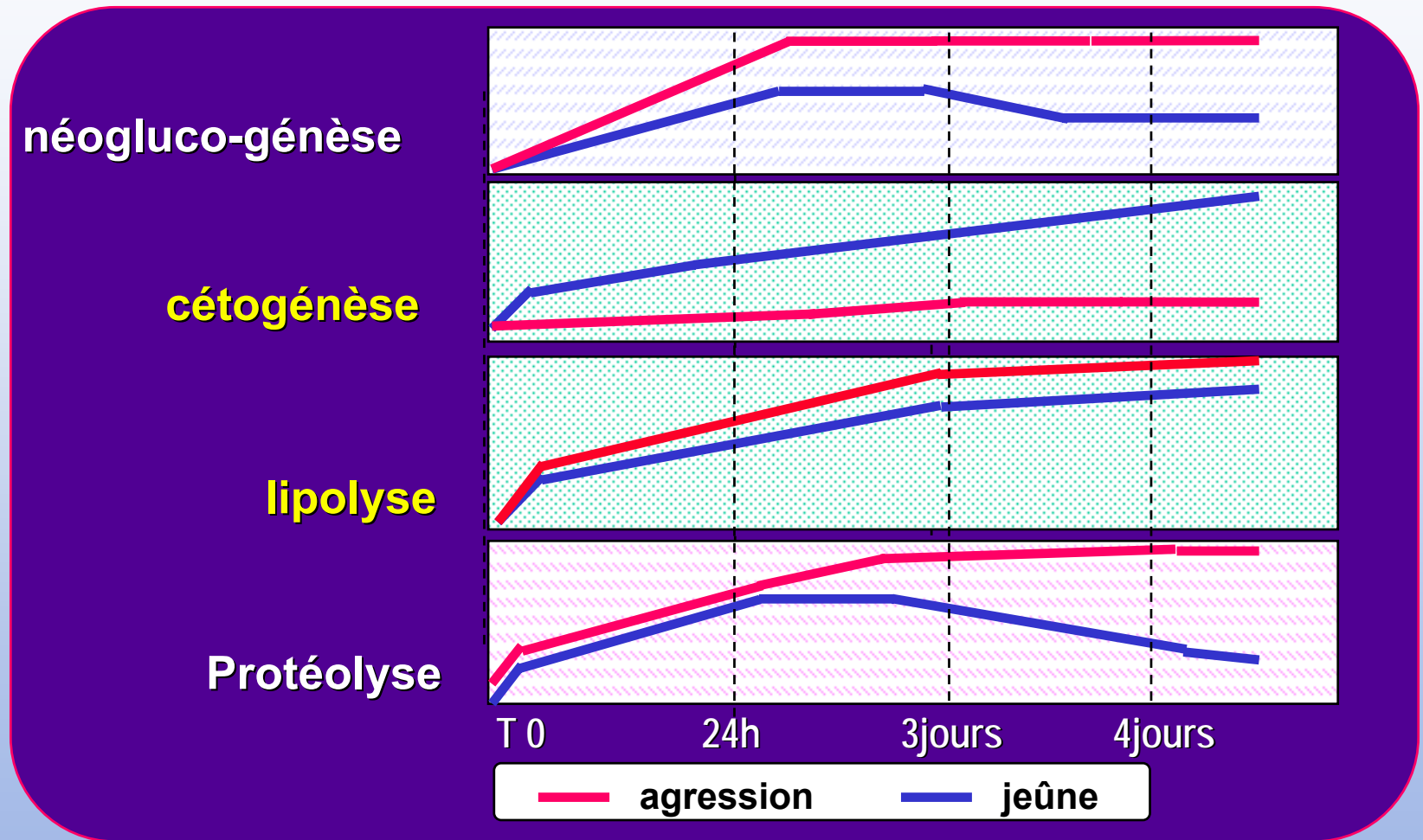
# Hormones de stress chez le brûlé



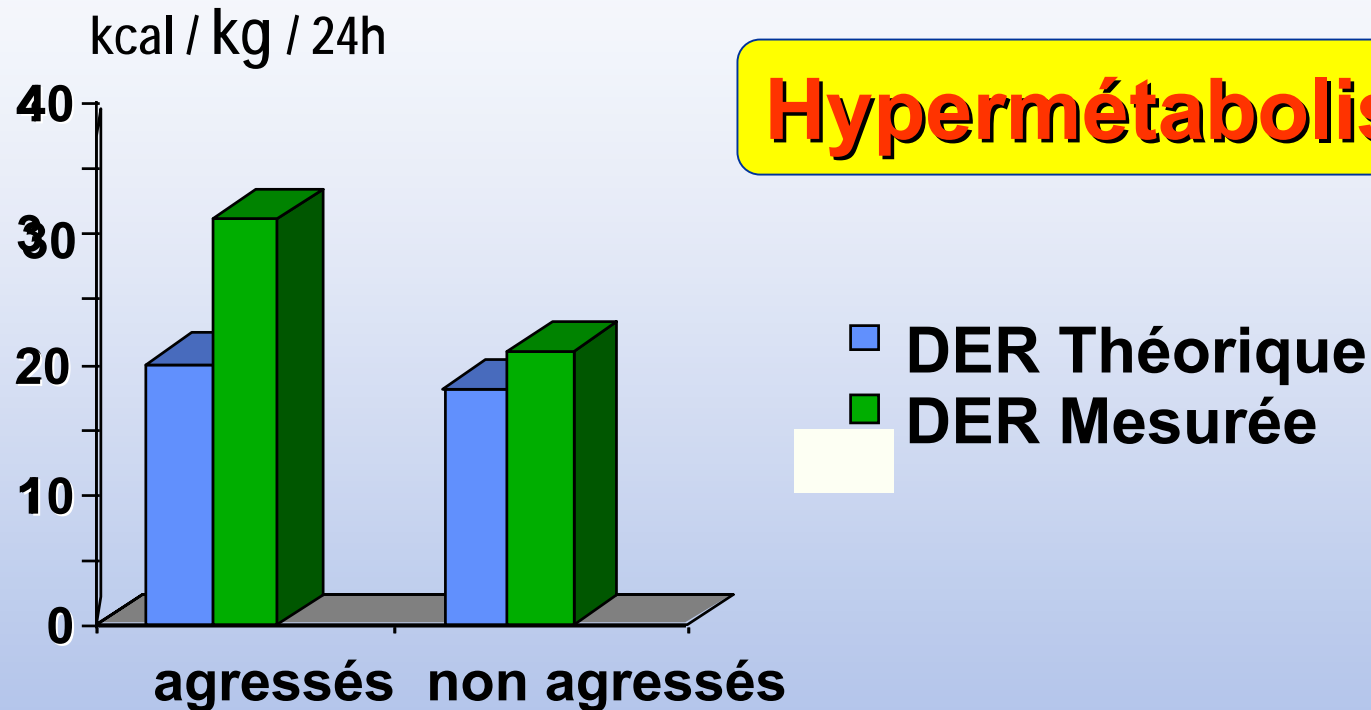
# **Réponse métabolique à l'agression**

# Utilisation des substrats énergétiques

## *comparaison jeûne-stress*

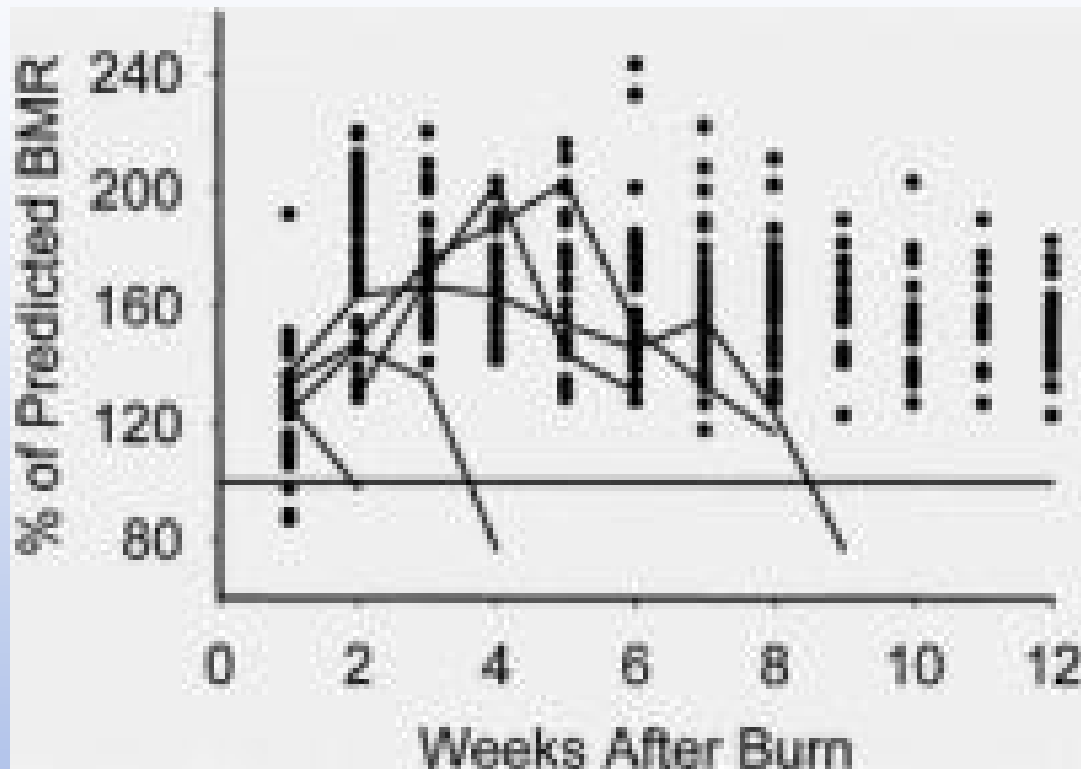


# Elévation de la dépense énergétique dans l'agression



Dépense énergétique de repos mesurée et théorique  
(selon Harris et Benedict)

## Energy expenditure and caloric balance after burn: increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion.



Dépense énergétique en % de la DER prédite  
La DE s'effondre juste avant le décès chez des brûlés

# Stress et métabolisme :

## *hydrates de carbone (1)*

### **① Augmentation de la production endogène de glucose**

➤ *par glycogénolyse puis gluconéogenèse*

➤ *à partir de l'alanine et du lactate  
(cycles de Felig et de Cori)*

### **② L'infusion de glucose ne freine plus la production endogène de glucose +++**

# Stress et métabolisme :

## *hydrates de carbone (2)*

### **3 Augmentation du turn-over du glucose :**

➤ *Production endogène accrue*

➤ *Captation tissulaire accrue :*

- *par les tissus agressés (+++) => voie de la glycolyse*
- *par le muscle => stockage (glycogène)*

➤ *Oxydation accrue (glucose --> pyruvate --> CO<sub>2</sub>)*

➤ *Production de lactate très augmentée*

### **4 Insuline très élevée mais peu efficace**

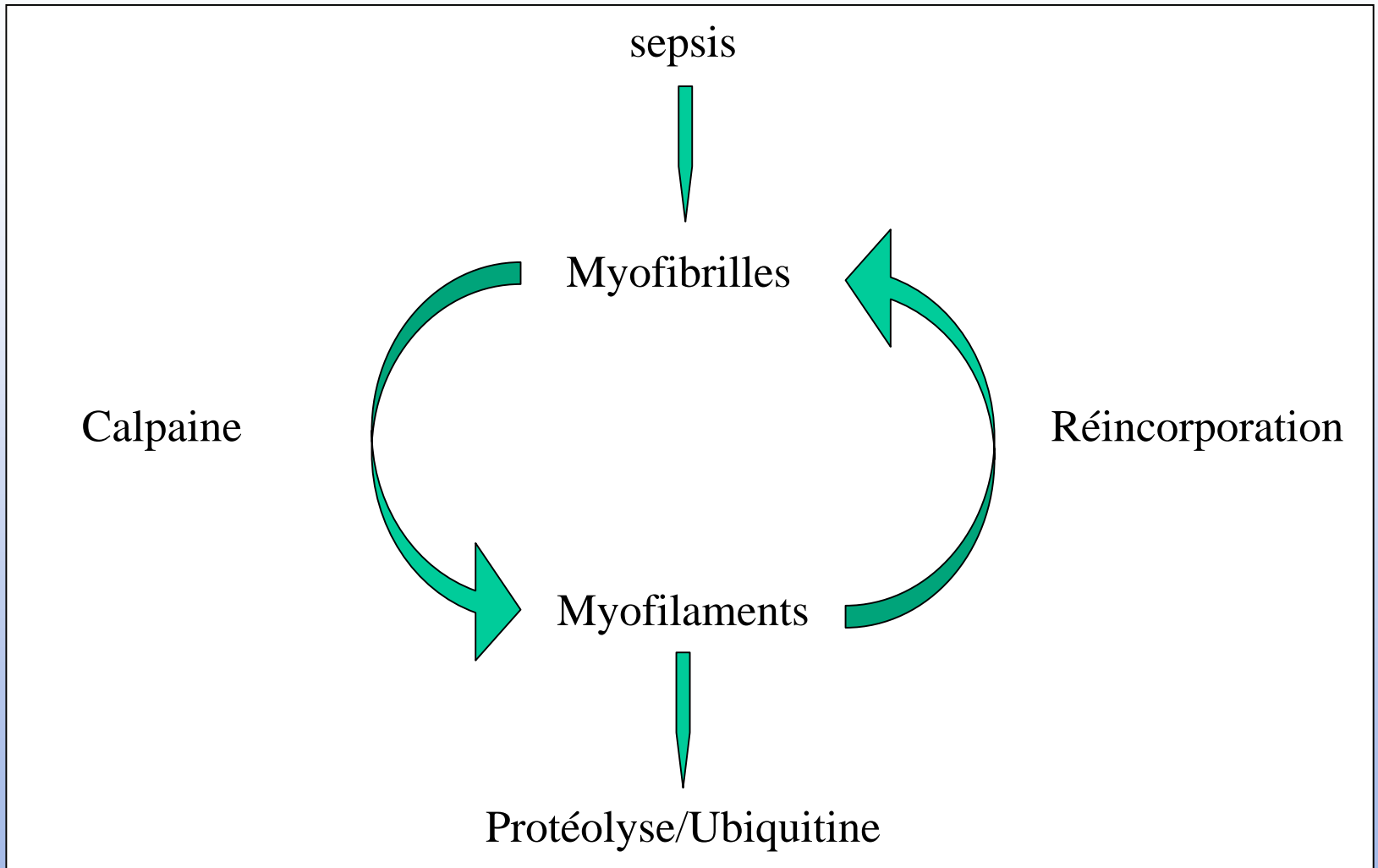
# Modifications du métabolisme des protéines



**agression = catabolisme protéique**

- ☞ Hormones de contre-régulation
  - *protéolyse*
- ☞ AA utilisés pour synthèses protéiques
  - *foie, tissus agressés, tissus immunologiques*
- ☞ Alanine libérée
  - *néoglucogenèse*
- ☞ Glutamine libérée
  - *substrats pour entérocytes & lymphocytes*

# Sepsis et cachexie

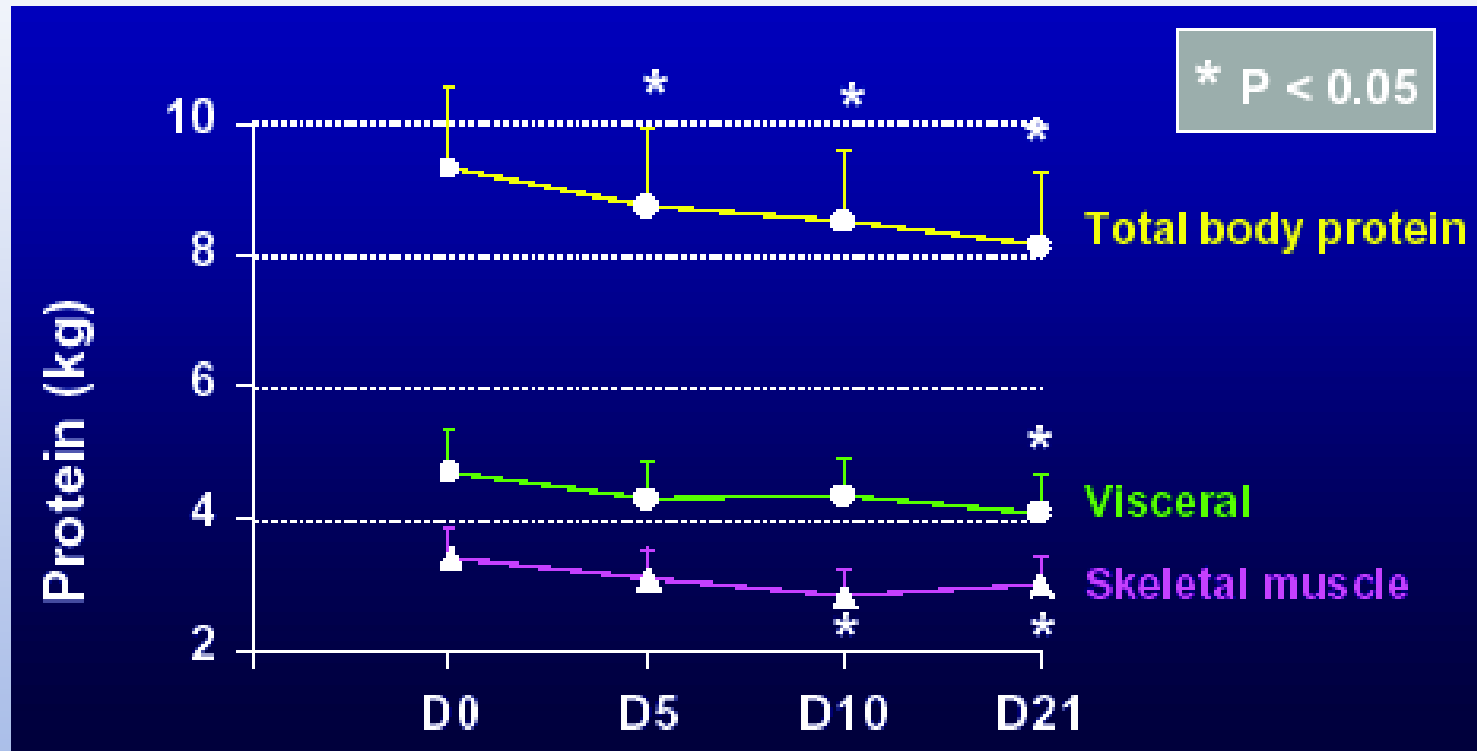


# Modifications du métabolisme des protéines

- ✓ Augmentation de certaines synthèses
  - ☞ *albumine*
  - ☞ *protéines de la réponse de phase aiguë*
  - ☞ *protéines de l'immunité*
- ✓ Balance protéolyse / synthèse protéique toujours négative en phase aiguë

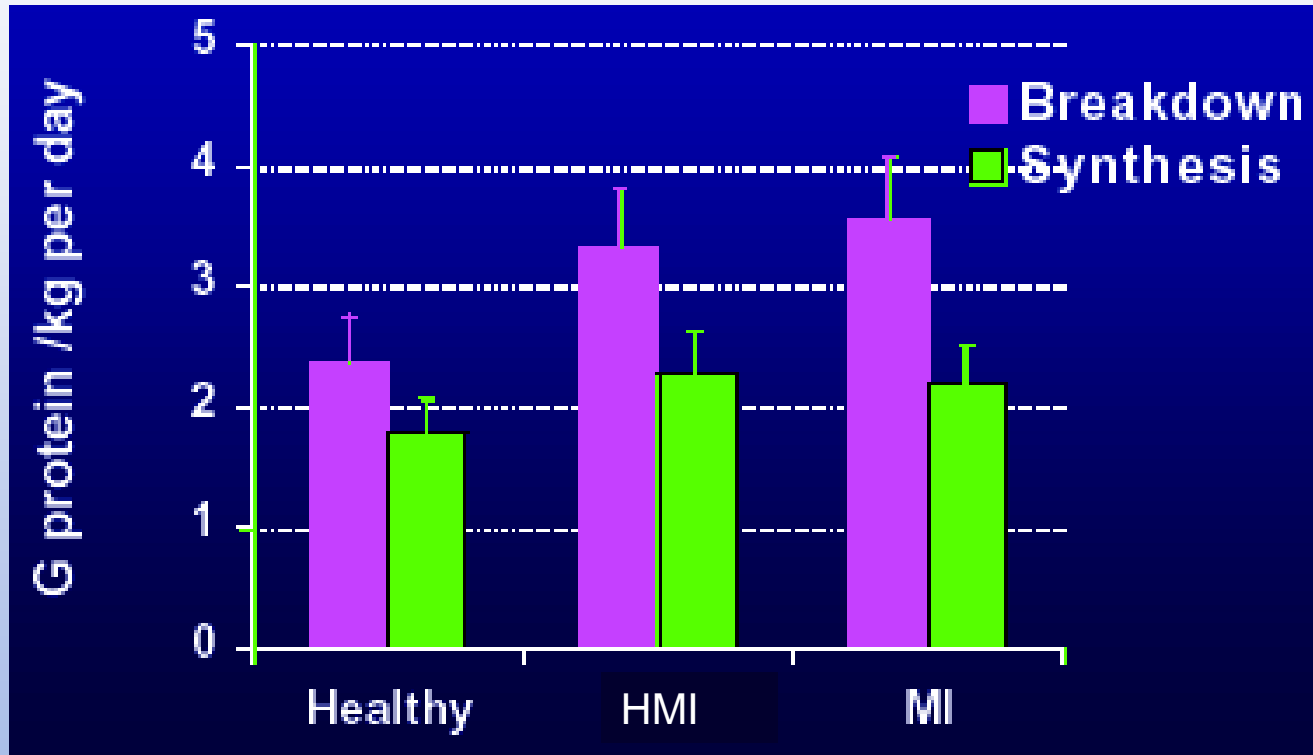
hypercatabolisme

# Composition corporelle (activation neutronique) chez 12 patients avec sepsis abdominal

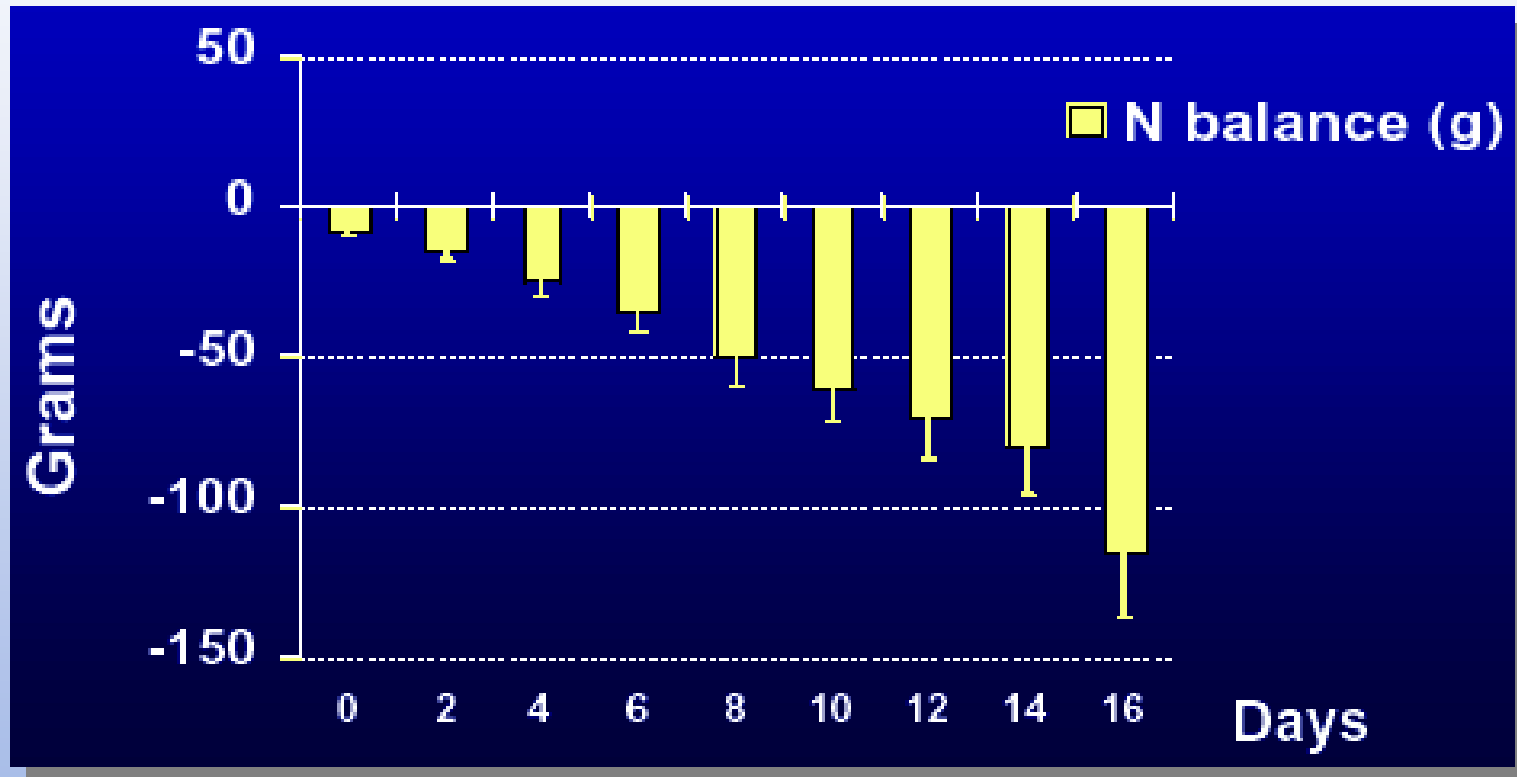


# Augmentation de la protéolyse post-absorptive chez des traumatisés

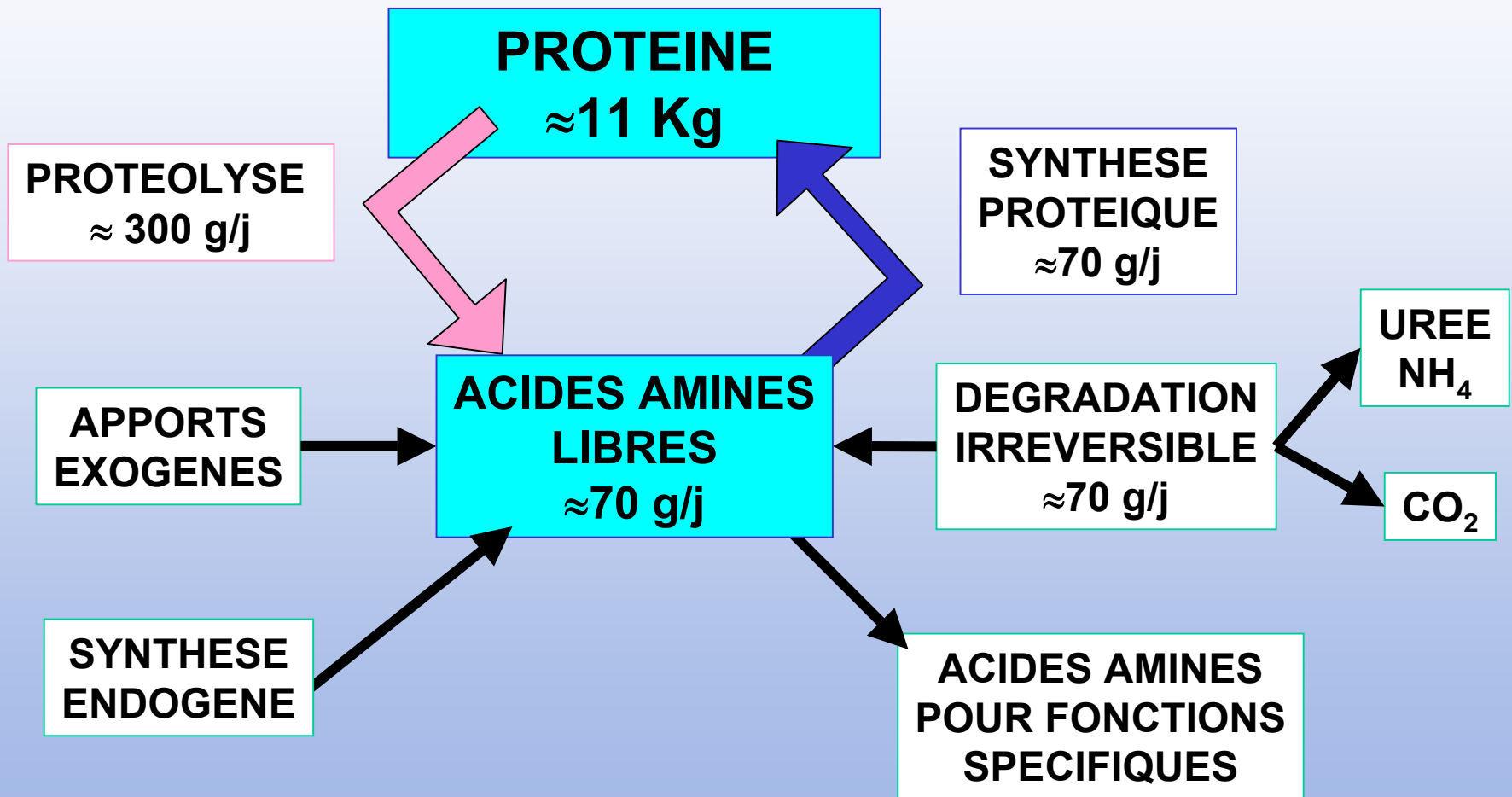
*avec (HMI) ou sans (MI) trauma crânien*



# Balance azotée cumulative chez des patients ventilés en nutrition entérale



# Balance protéolyse / synthèse protéique



# Stress et métabolisme :

## Lipides (1)

### ① Lipolyse augmentée

➤ libération d'AGL >>> oxydation

➤ ré-estérification hépatique importante

### ③ Seuls 35 % des AGL sont oxydés

➤ 65% des AG libérés sont ré-estérifiés (foie, muscle)

➤ cycle futile sur le plan énergétique

### ② Turn-over du glycérol très élevé

➤ le glycérol entre dans la néoglucogénèse

# Stress et métabolisme :

## Lipides (2)

### ④ Cétogénèse faible

➡ *en raison de l'hyperinsulinisme*

### ⑤ Cytokines (TNF) = inhibition de la LPL

➡ *peut entraver l'utilisation des EL*

### ⑥ Lipogénèse hépatique augmentée

➡ *sous l'effet des cytokines. Potentialisation par les apports de glucose*

# Lipides et muscle

## ✓ ***L'utilisation des AGL plasmatique dépend***

- *disponibilité en AG*
- *transport intramitochondrial*
- *métabolisme mitochondrial*

## ✓ **Le taux d'AGL plasmatique dépend de la lypolyse adipocytaire**

- *freinée par les apports de sucre via l'hyper-insulinémie*

# Stress et lipolyse adipocytaire

- 1** **Lypolyse adipocytaire augmentée**  
*malgré l'hyperinsulinisme qui normalement l'inhibe*
- 2** **Cathécholamines => rôle prépondérant**  
*par activité  $\alpha$  – adrénergique >  $\beta$  – adrénergique.*
- 3** **Dépend de l'activité de la LHS**
- 4** **Niveaux d'expression de la LHS inconnus**  
*on ne sait pas quelle est l'action des catécholamines sur l'expression de cette hormone.*

***Au total : au cours du stress, les réserves lipidiques sont mobilisées mais leur utilisation est limitée***

# Leptine et stress

✓ **La leptine possède des actions périphériques (1) :**

➡ *sur la réponse métabolique à l'agression*

➡ *sur la sensibilité tissulaire à l'insuline*

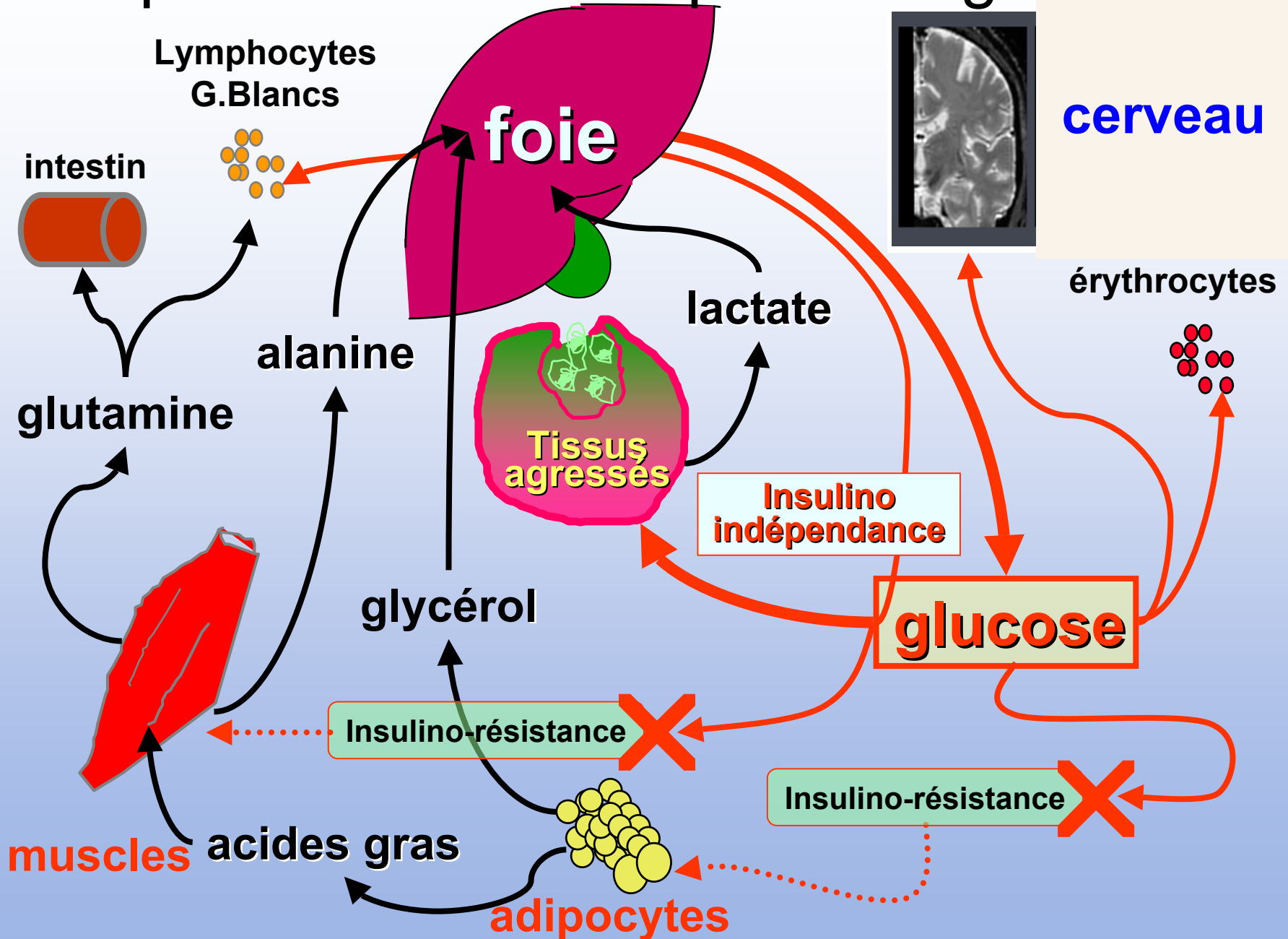
✓ **Au cours du stress chirurgical, les taux de leptine plasmatiques s'élèvent dans le même temps que l'IL-6 (2)**

<b>Cortisol</b>	<b>06 h</b>	<b>Leptine</b>	<b>18 h</b>	<b>CRP</b>	<b>48 h</b>
<b>AGL</b>	<b>09 h</b>	<b>IL-6</b>	<b>18 h</b>	<b>Oroso</b>	<b>48 h</b>

1 - Harris RB Annu Rev Nutr 2000 ; 20 : 45-75

2 - Wallace AM et al. Cytokine 2000 ;12 : 1042-5

# Adaptations métaboliques à l'agression



# Adaptations métaboliques à l'agression

