

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

Pr Michel Hasselmann

Réanimation médicale NHC

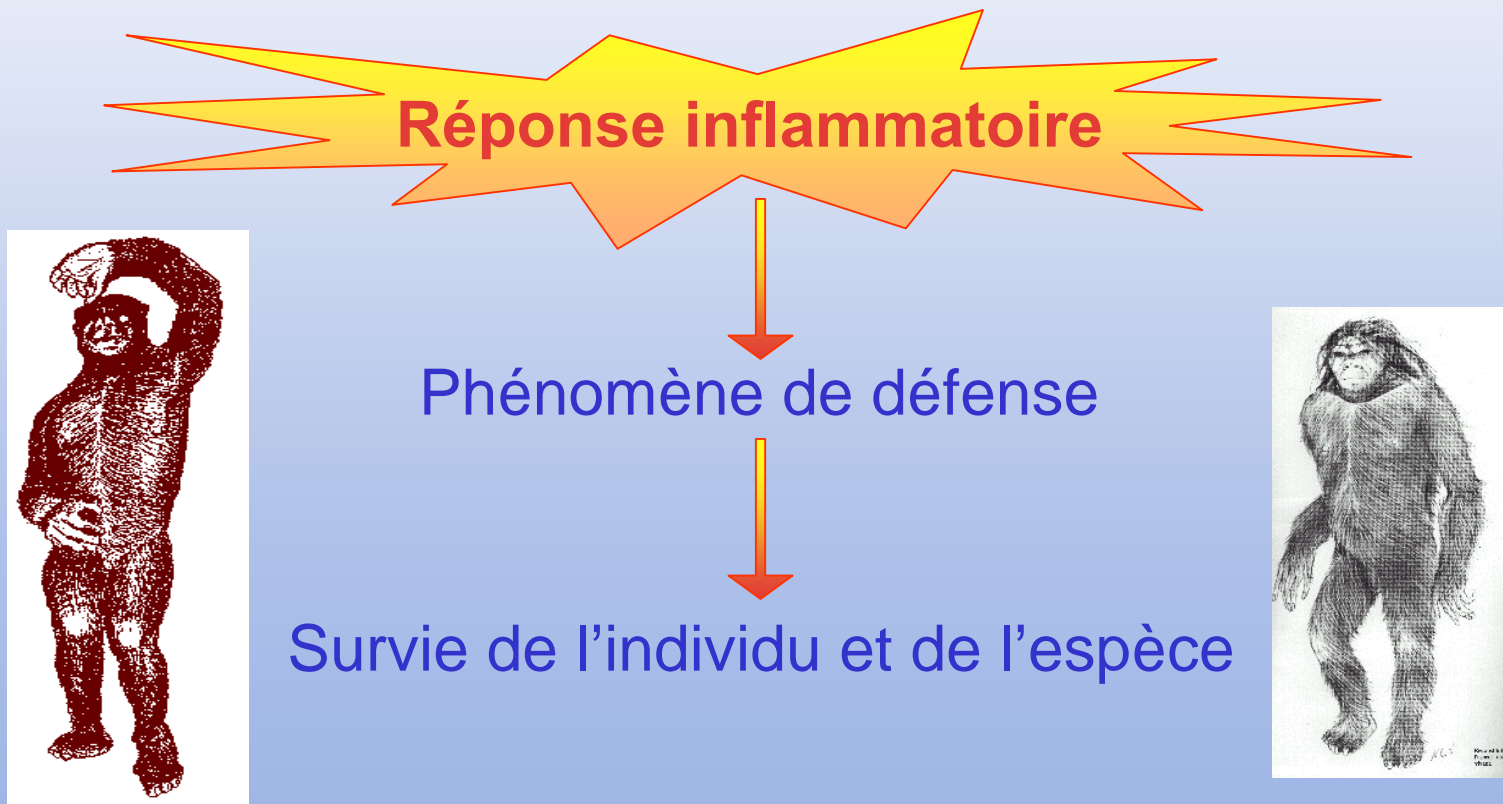


L'agression et l'organisme

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

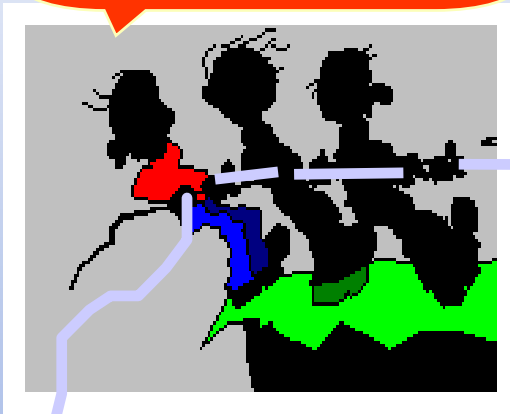
Toute les cellules sont touchées :

- **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**

α TNF, IL-1, IL-2, IL-6
Chemokines, PAF
Complément, **LTB4**

Inflammation



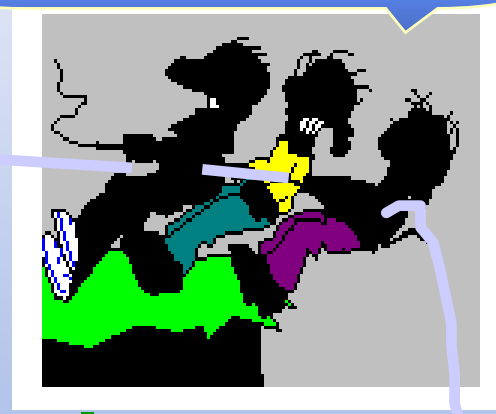
SDMV

Agression



IL-4, IL-10, IL-11, IL-13
Sr TNF, Ra IL-1
 β -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 α
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 α** : 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

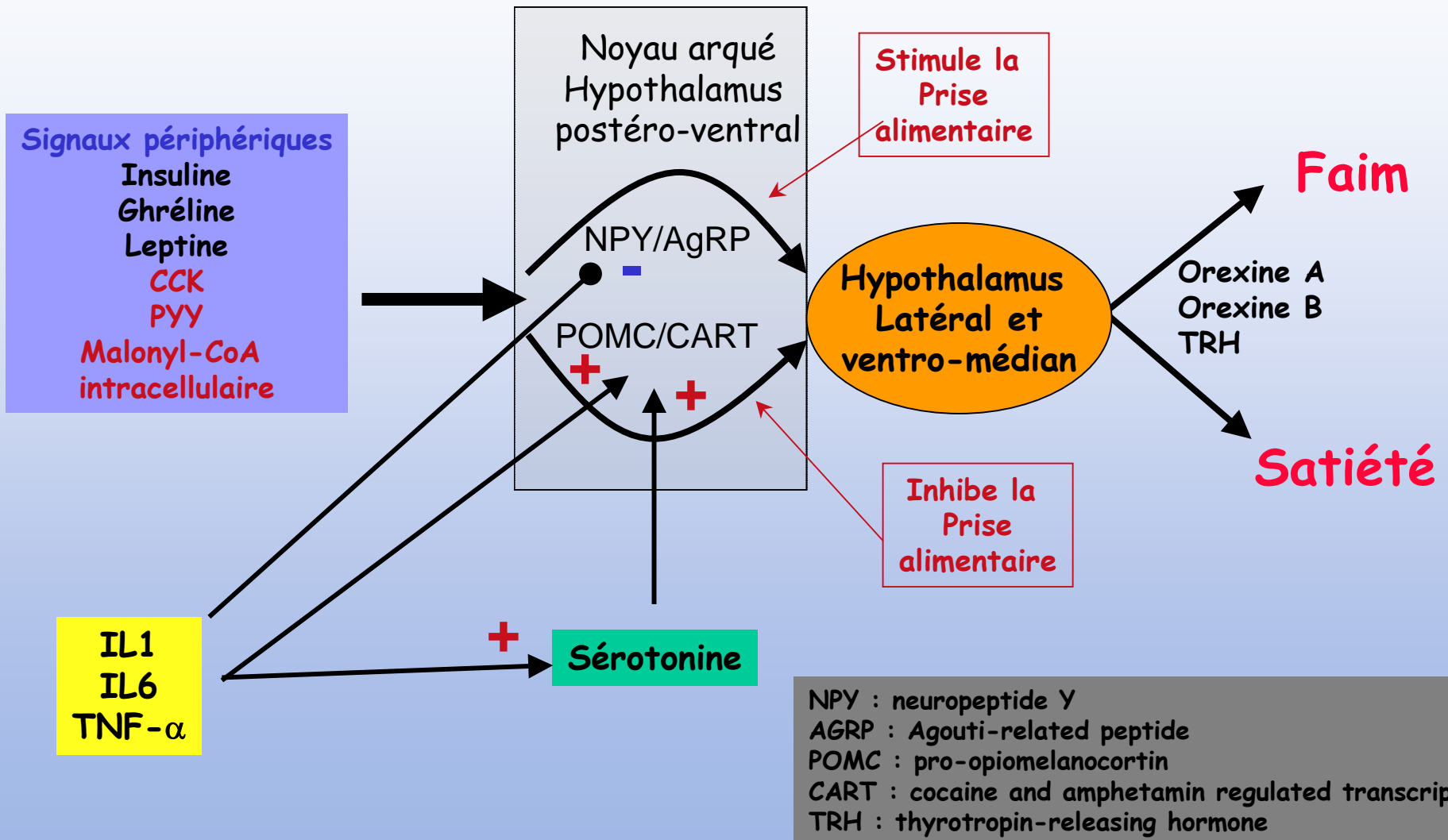
- Fièvre ; torpeur
- CRF ; ACTH ; glucocorticoïdes
- modifications de métabolismes intermédiaires

IL-1 ; IL-6 ; TNF ; TGF β

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

Contrôle de l'appétit :

rôle des cytokines

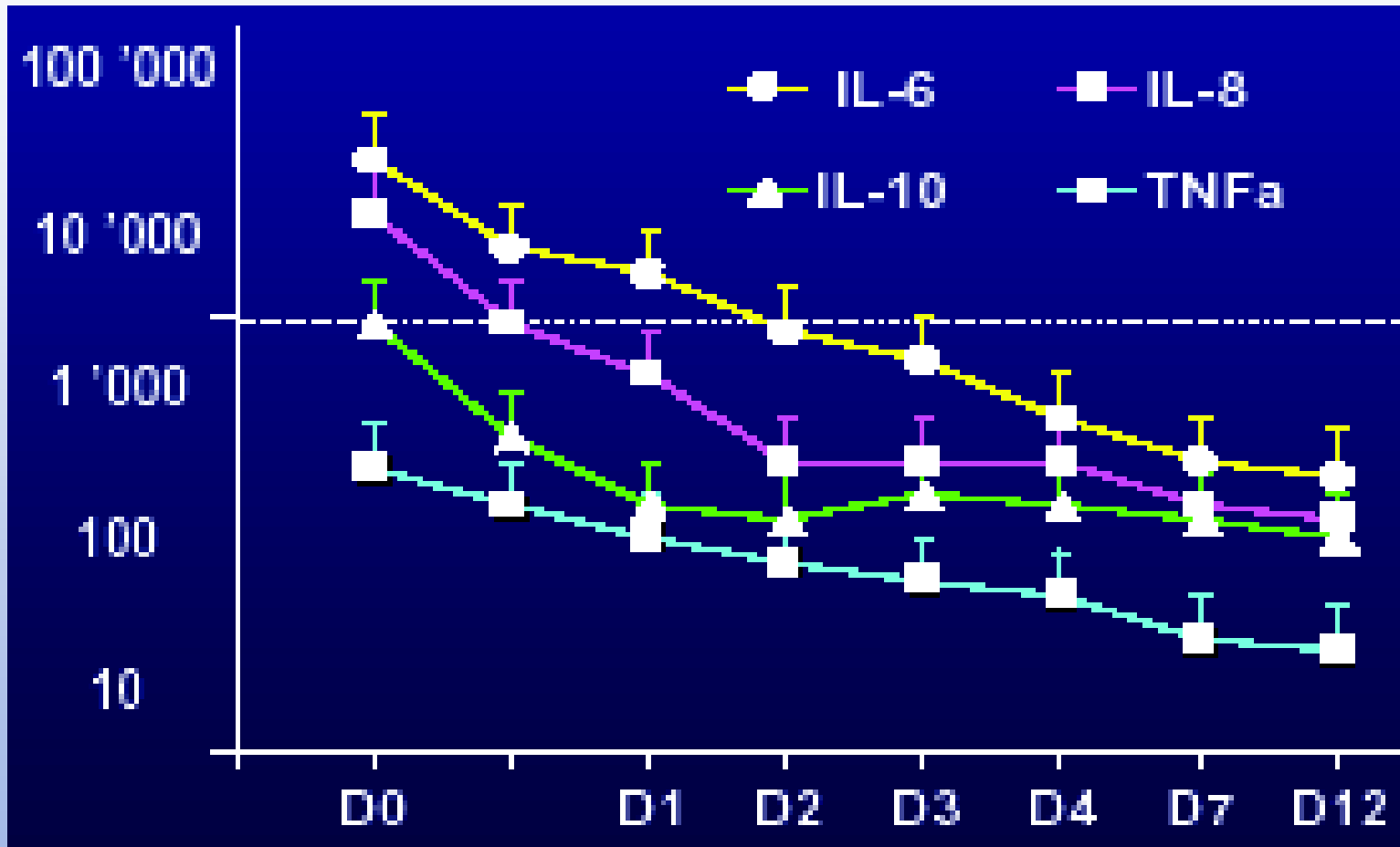


Réponse Anti-inflammatoire

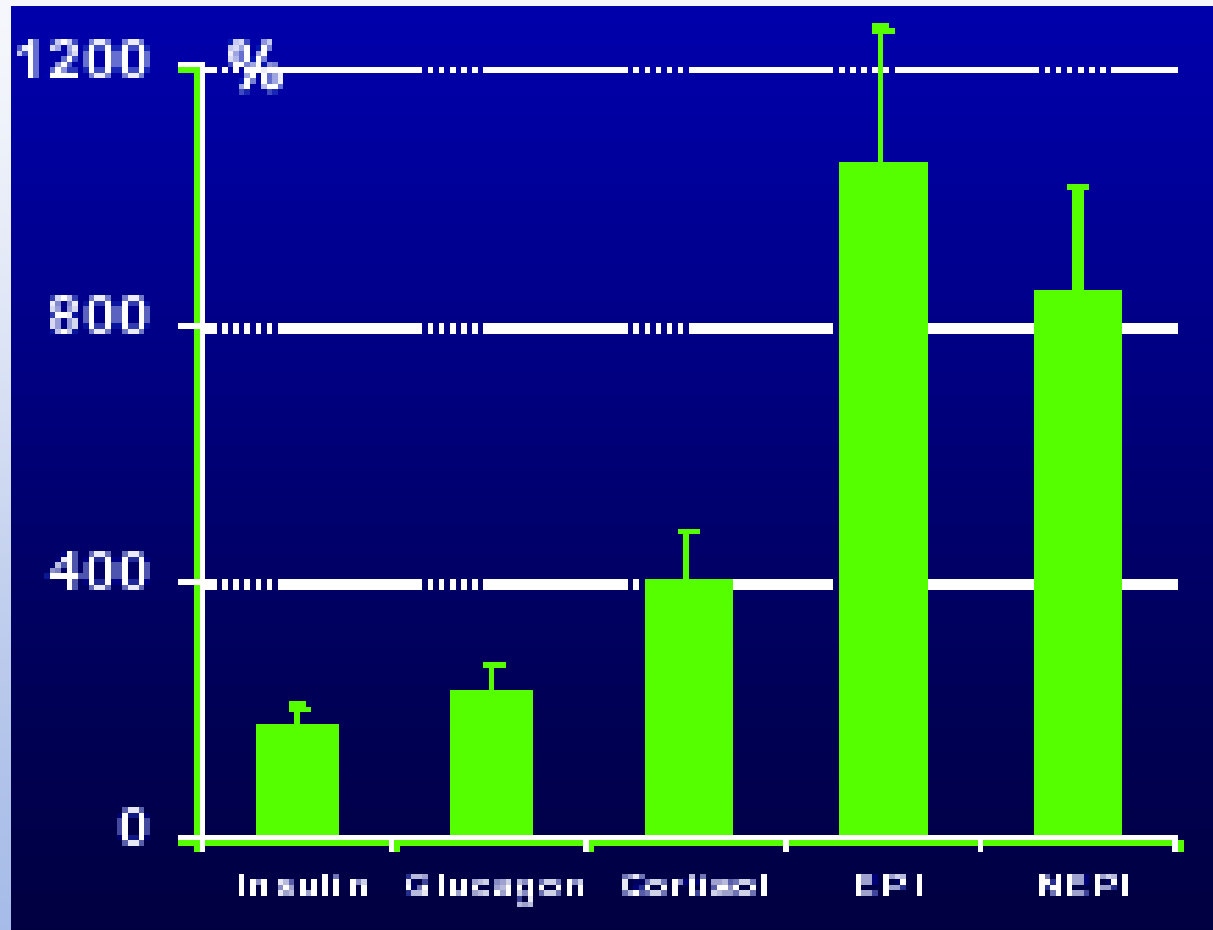
IL-4 ; IL-10 ; IL-13 ; IFN α
inhibiteur du TNF ; Rs IL-1;

S'opposent aux effets de cytokines inflammatoires

Cytokines plasmatiques au cours du sepsis sévère



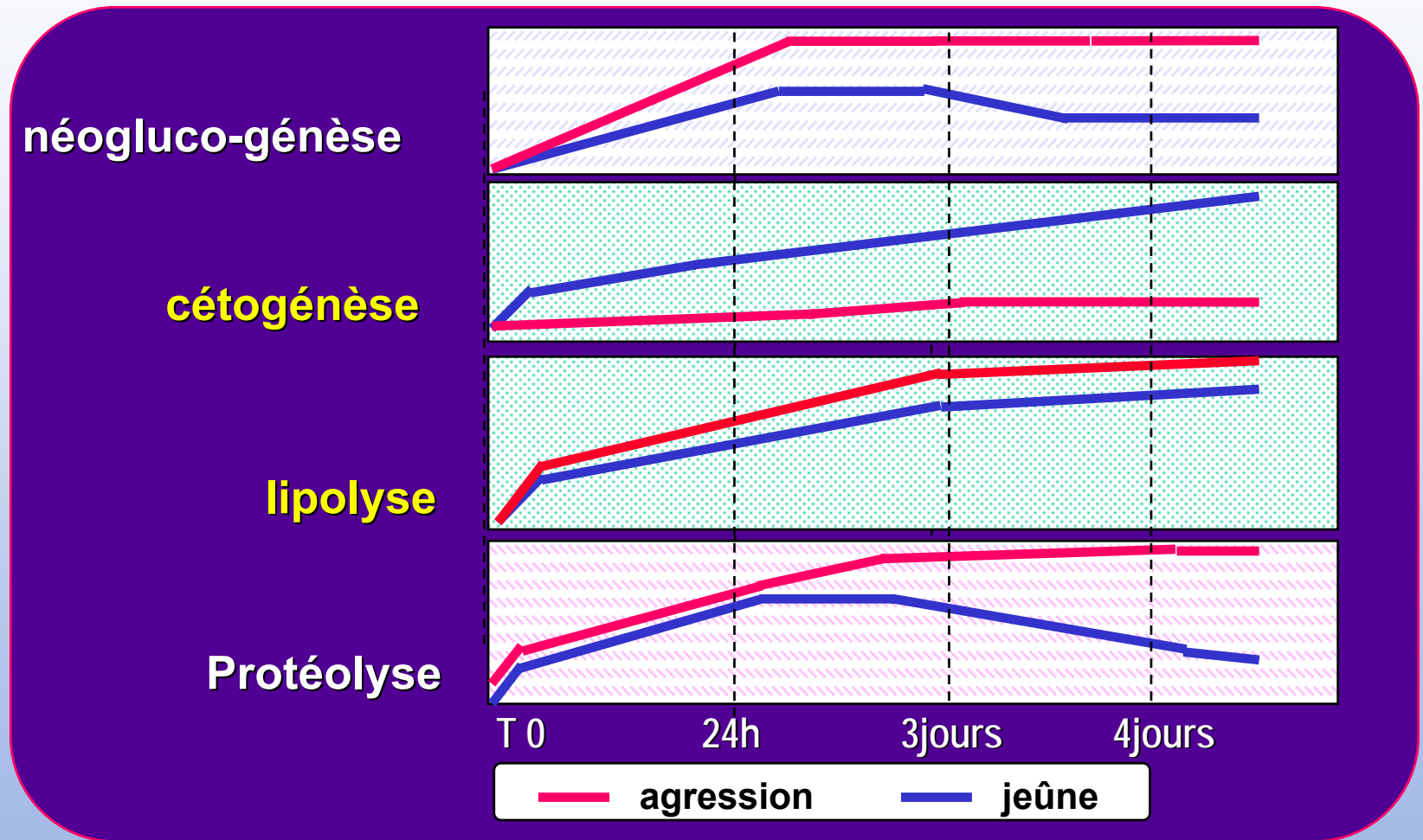
Hormones de stress chez le brûlé



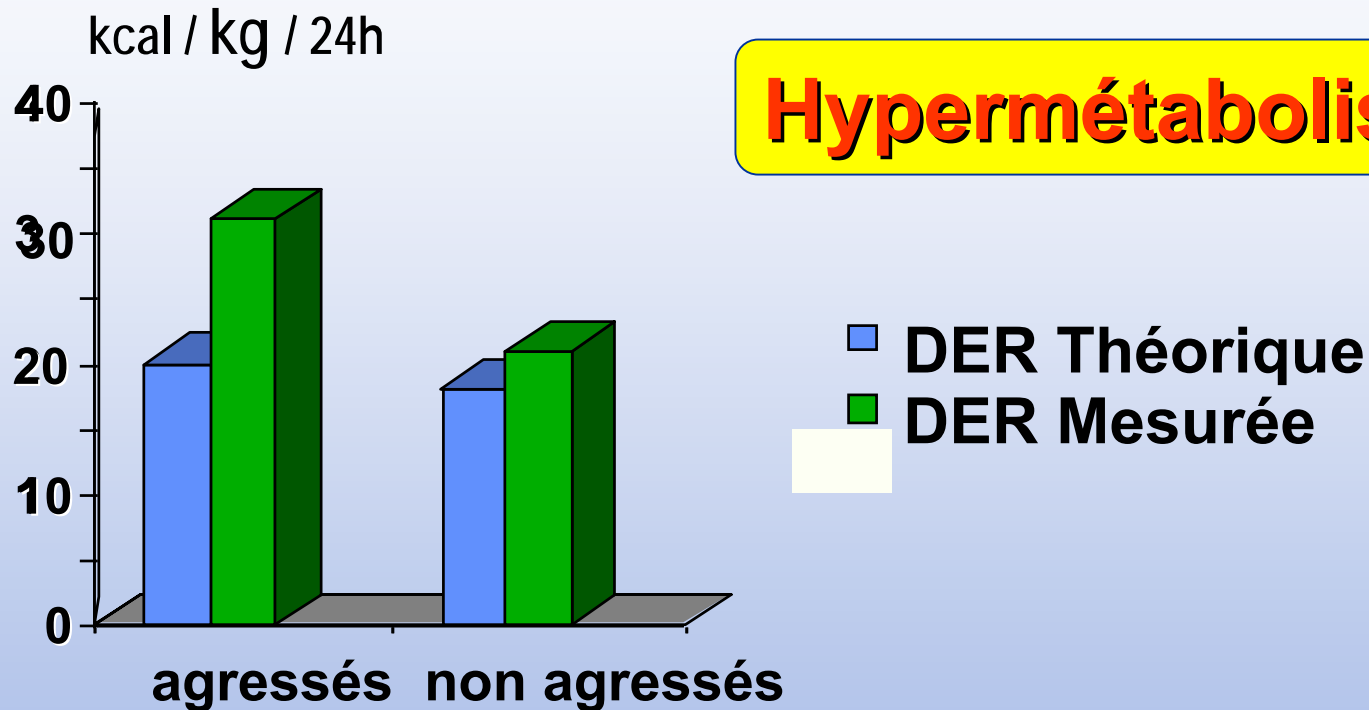
Réponse métabolique à l'agression

Utilisation des substrats énergétiques

comparaison jeûne-stress

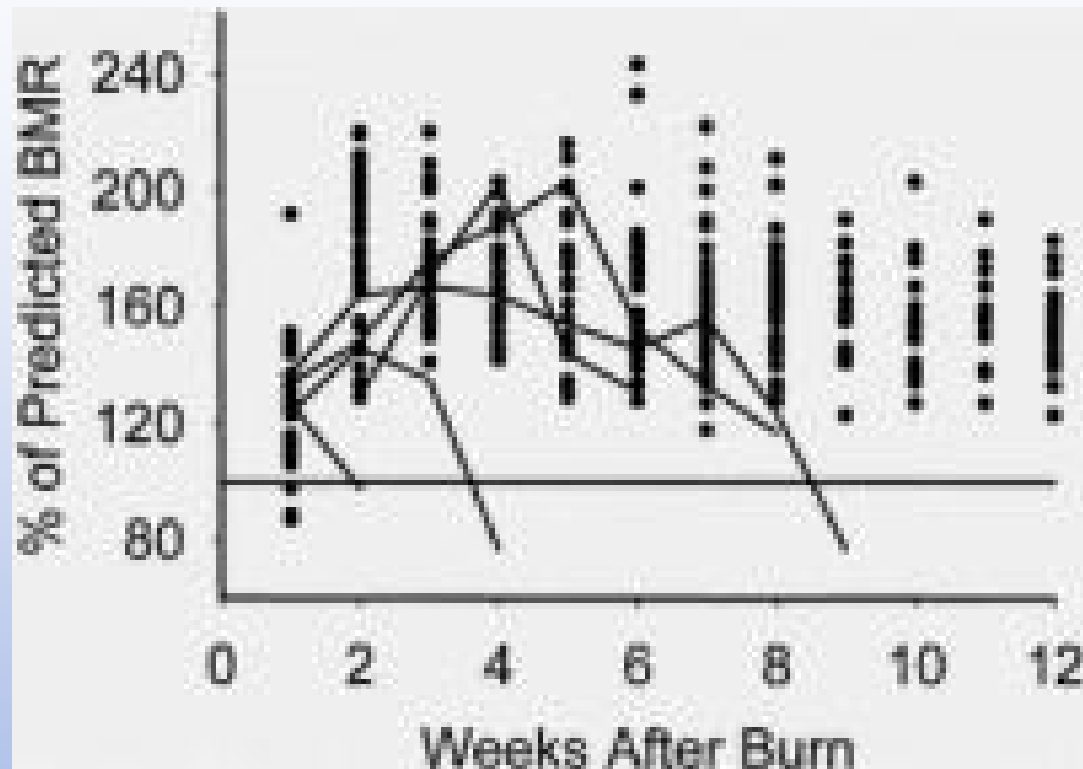


Elévation de la dépense énergétique dans l'agression



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 --> CO₂)*

➤ *Production de lactate très augmentée*

4 Insuline très élevée mais peu efficace

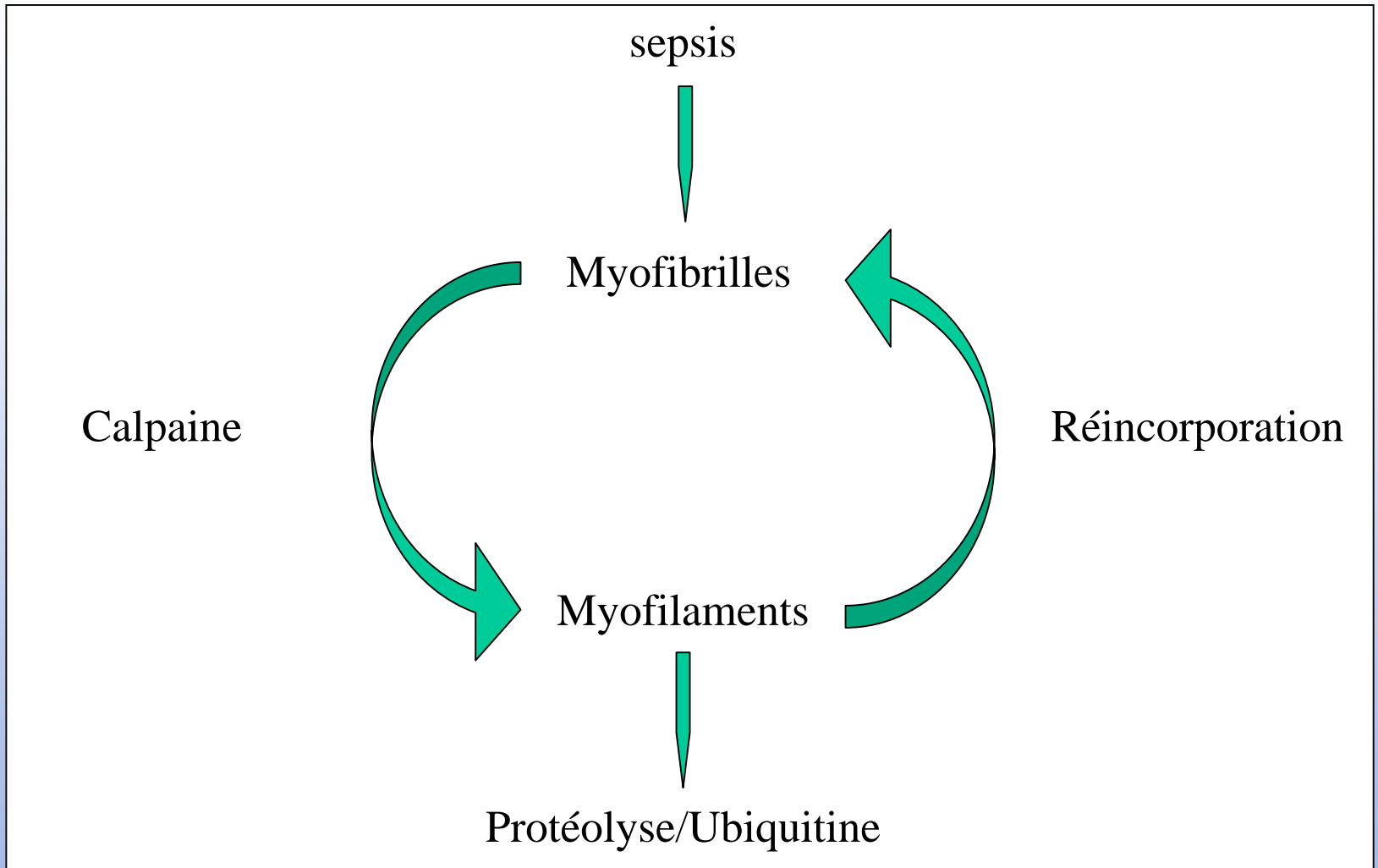
Modifications du métabolisme des **protéines**



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

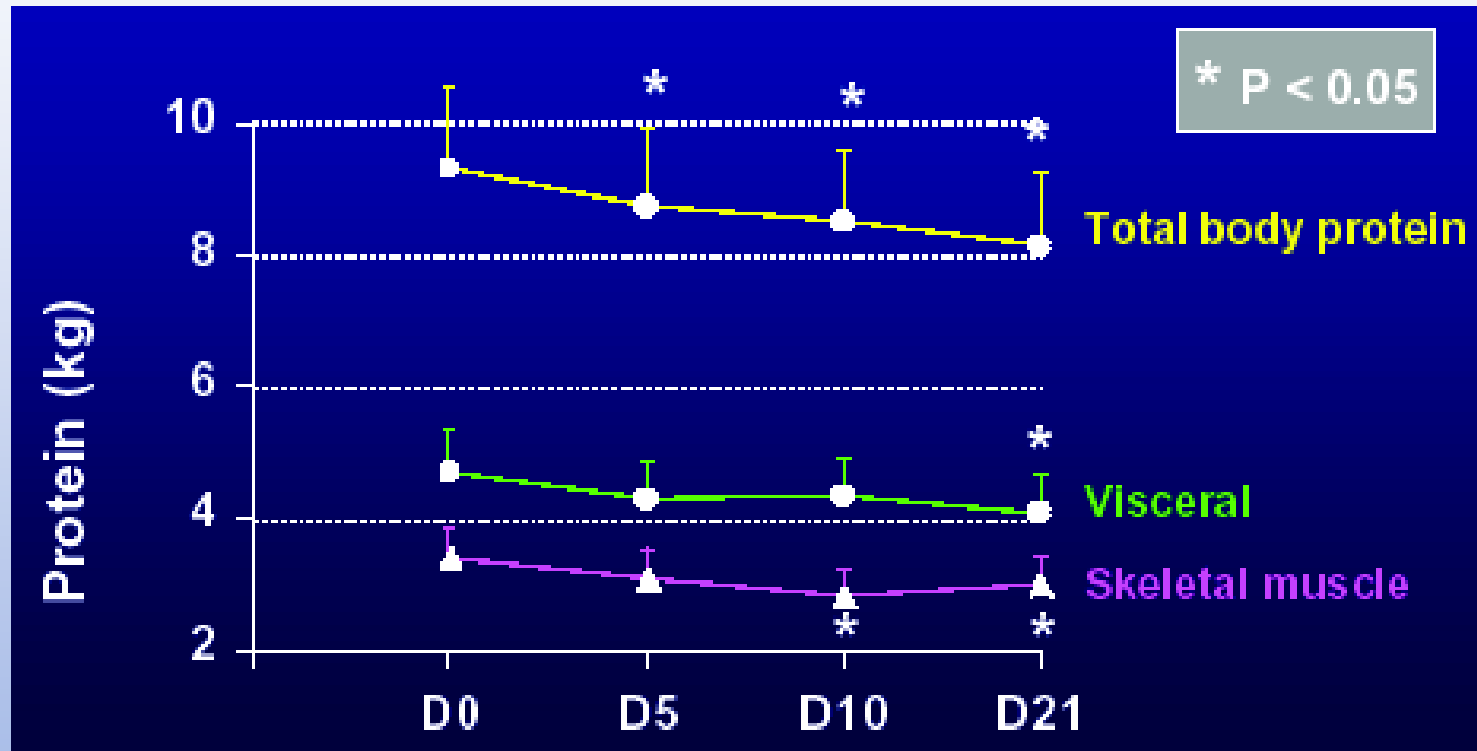


Modifications du métabolisme des protéines

- ✓ 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

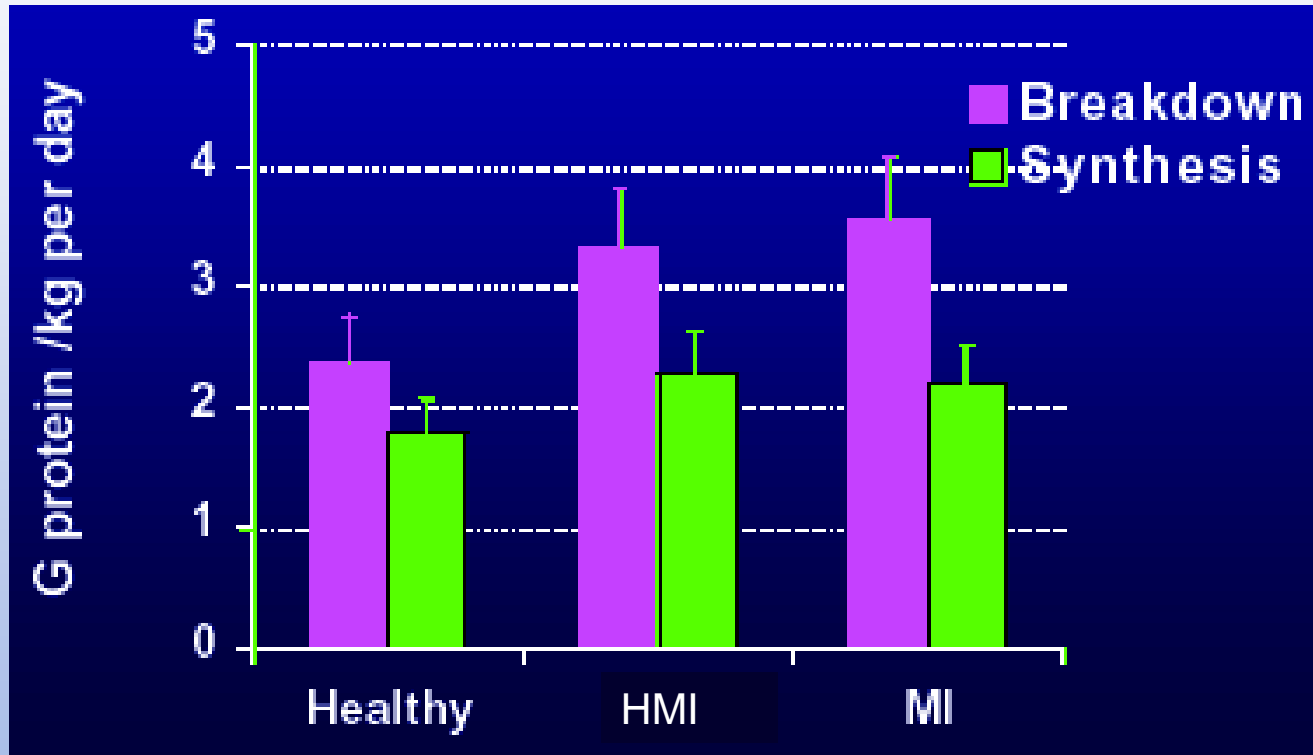
hypercatabolisme

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

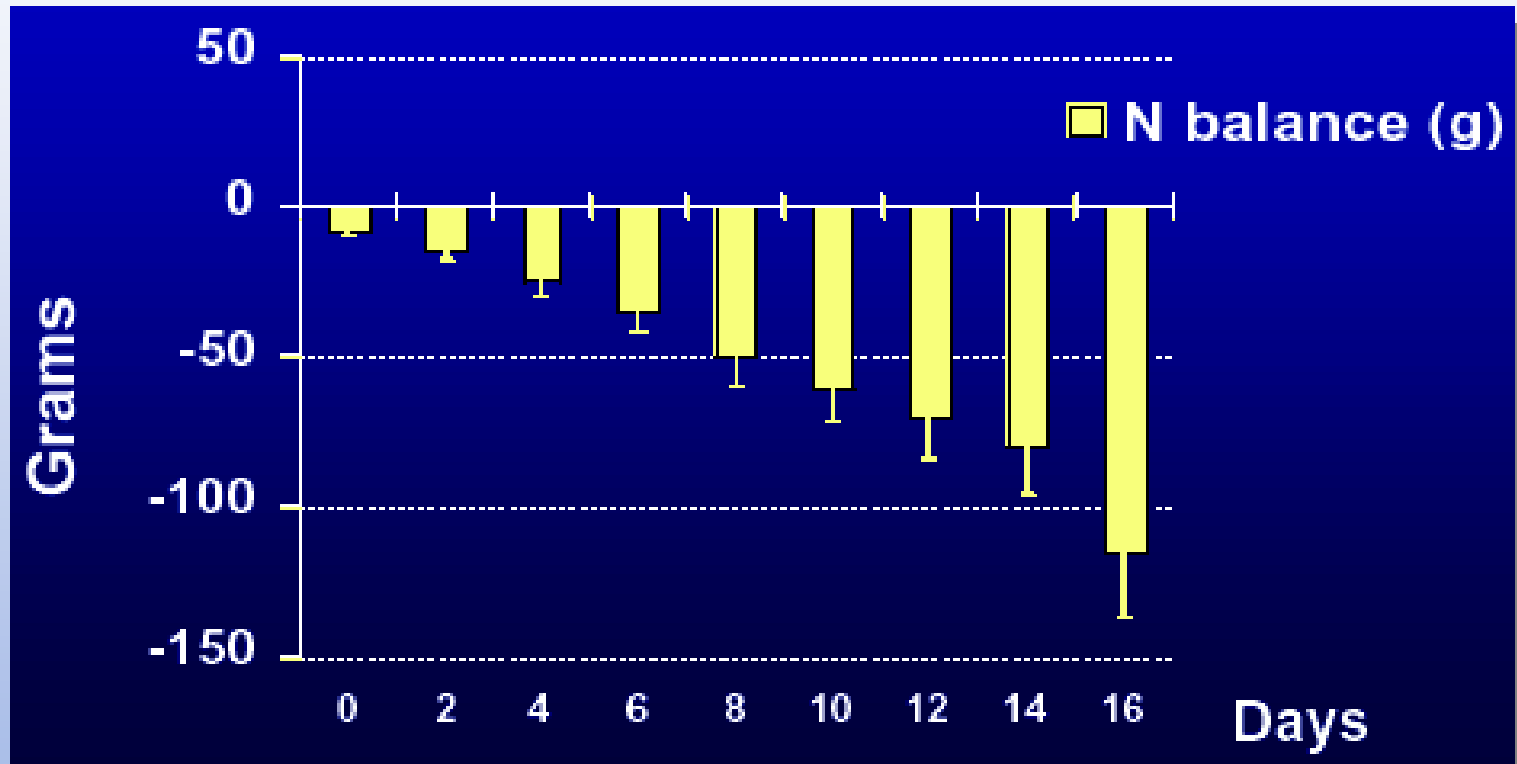


Augmentation de la protéolyse post-absorptive chez des traumatisés

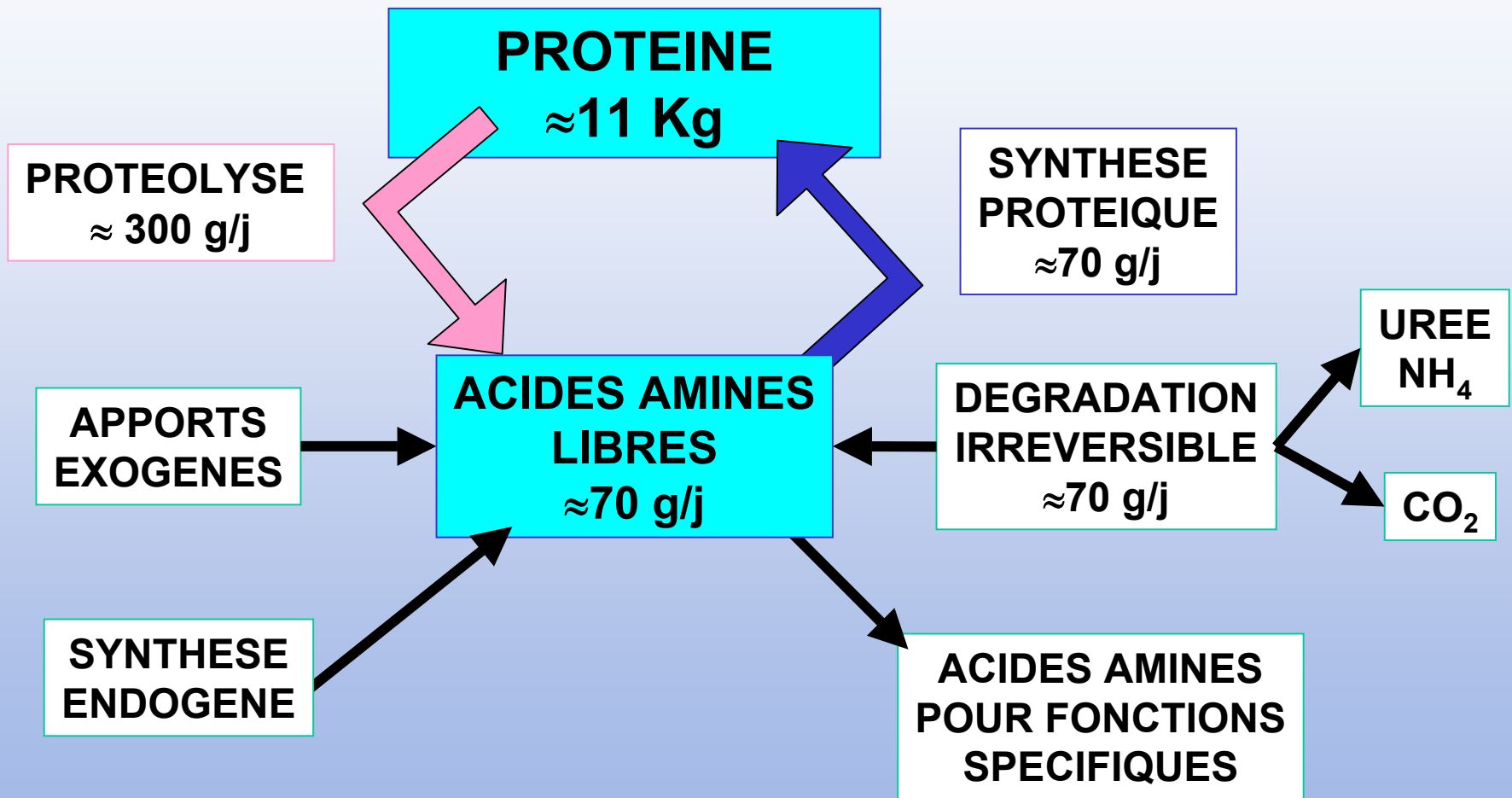
avec (HMI) ou sans (MI) trauma crânien



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 α – adrénergique > β – 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*

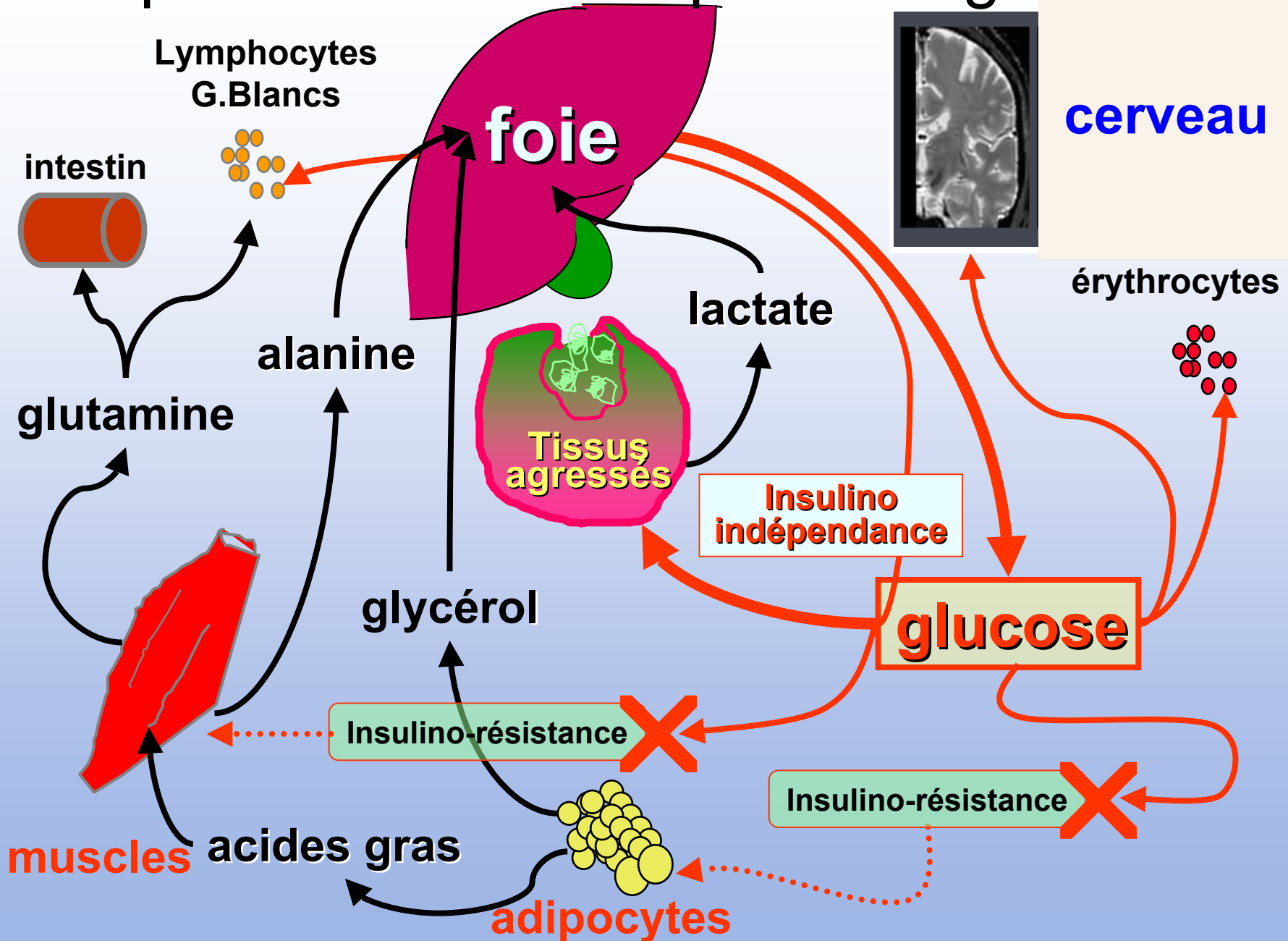
✓ **Au cours du stress chirurgical, les taux de leptine plasmatiques s'élèvent dans le même temps que l'IL-6 (2)**

| | | | | | |
|-----------------|-------------|----------------|-------------|--------------|-------------|
| Cortisol | 06 h | Leptine | 18 h | CRP | 48 h |
| AGL | 09 h | IL-6 | 18 h | Oroso | 48 h |

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

