

Conséquences Métaboliques de l'agression

Jean-Pascal De Bandt

**Service de Biochimie Cochin-Hôtel-Dieu, AP-HP,
EA2498, Dpt de Biologie Expérimentale, Biologique et Clinique
Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes
Paris**



Réponse métabolique à l'agression

Biphasique :

Période initiale ou "ebb phase" (2 à 3 jours) : altérations cardiovasculaires et respiratoires, hypothermie et réduction du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène.

Phase hypermétabolique ou "flow-phase" avec une première période catabolique (catabolisme protéique et pertes azotées, hyperglycémie) et une seconde anabolique (restauration progressive de l'intégrité de l'organisme).

Réponse métabolique à l'agression

Quels médiateurs ?

Hormones « classiques » :

- insuffisance de sécrétion des hormones anaboliques ou résistance à leur action
- augmentation de la sécrétion des hormones cataboliques : glucagon, cortisol et catécholamines.

Réponse métabolique à l'agression

Quels médiateurs ?

Rôle des hormones « classiques » :

- glucagon : effet principal d'augmentation de la captation et de l'utilisation néoglucogénique des AA
- catécholamines : effets cardio-vasculaires et augmentation de la néoglucogenèse et de la lipolyse.
- glucocorticoïdes : synergie avec l'action hépatique des autres hormones, catabolisme protéique

Réponse métabolique à l'agression

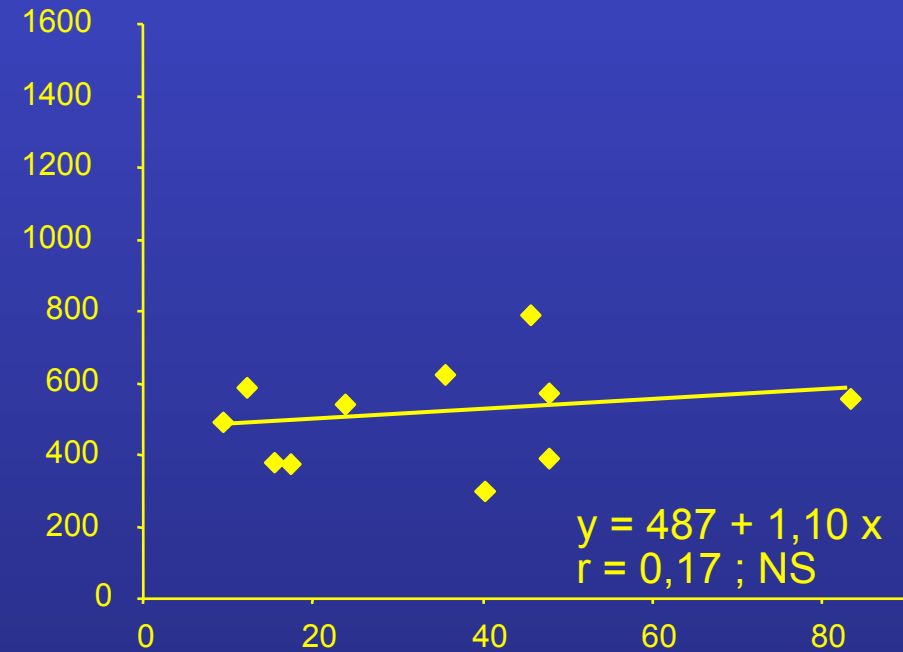
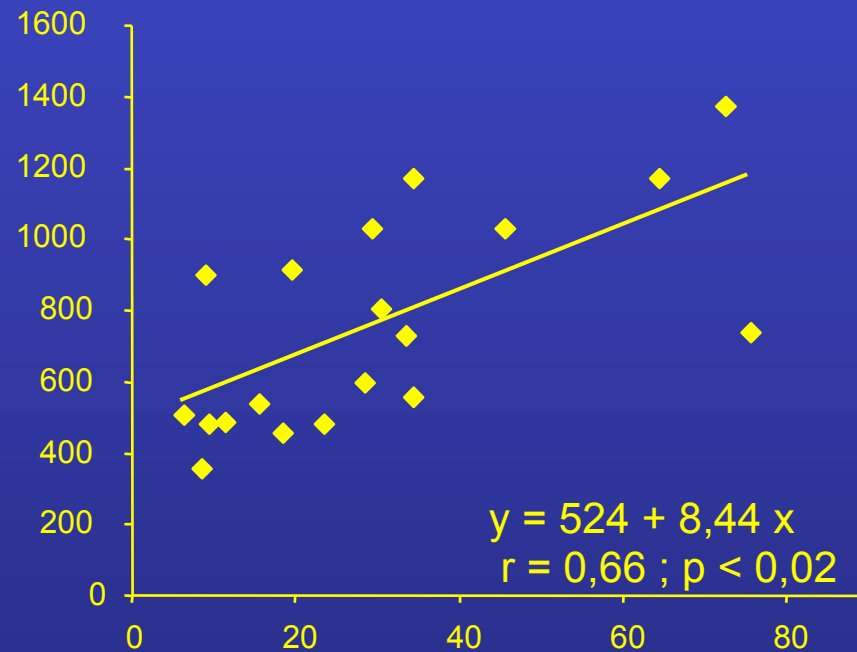
Quels médiateurs ?

	Traumatisme sévère	Hormones « stress modéré »	Hormones « stress sévère »
Azote urinaire	100-300	30	90
3MH urinaire	100-200	-	20-30
Flux de leucine	80	-	NS
DEB	50-100	15-20	10

En % d'augmentation

D'après Watters et al Arch Surg 1984
Bessey et al Ann Surg 1984
Gelfand et al JCI 1987

Cortisol plasmatique chez le brûlé ($\mu\text{mol/L}$)



Surface corporelle brûlée (%)

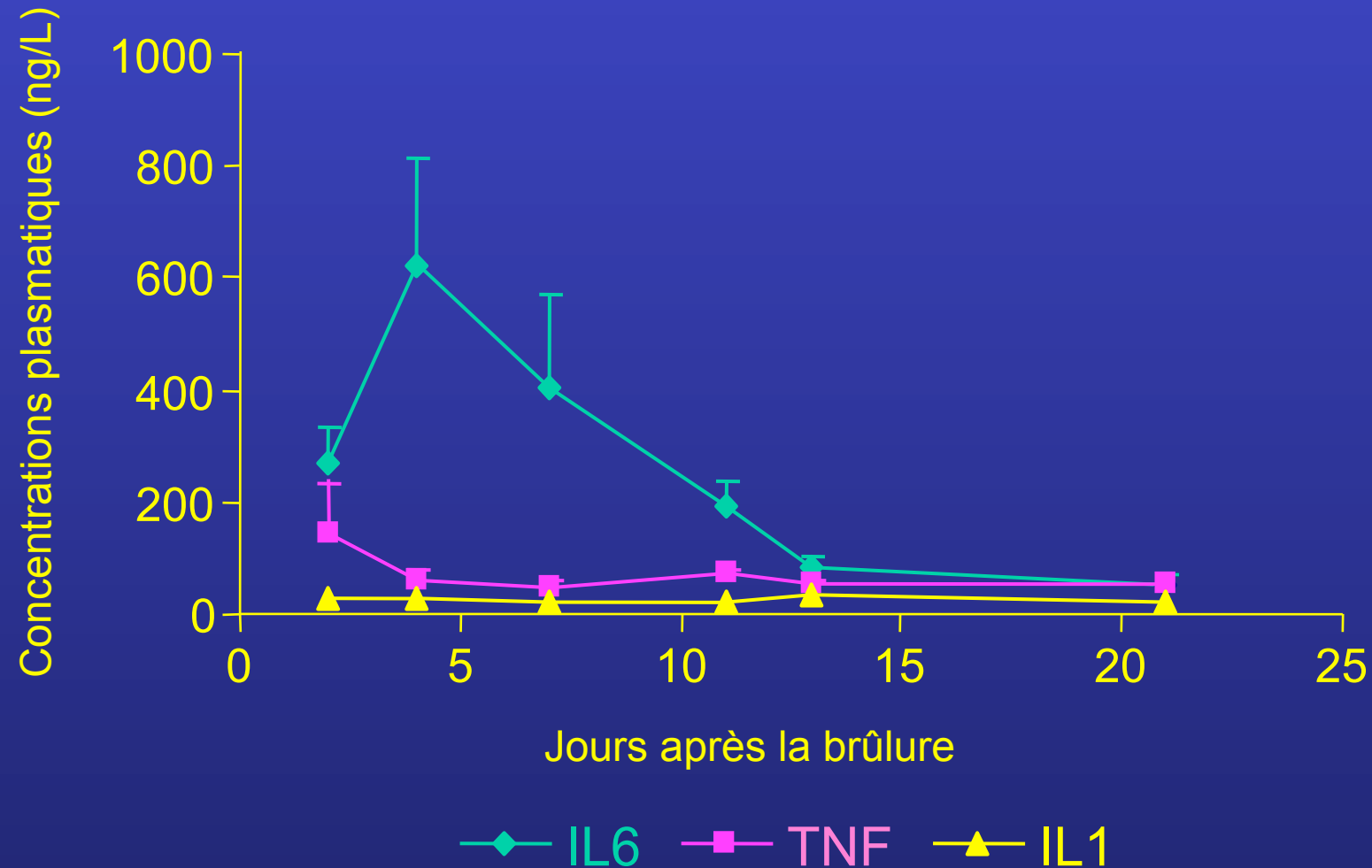
Réponse métabolique à l'agression

Quels médiateurs ?

Les cytokines :

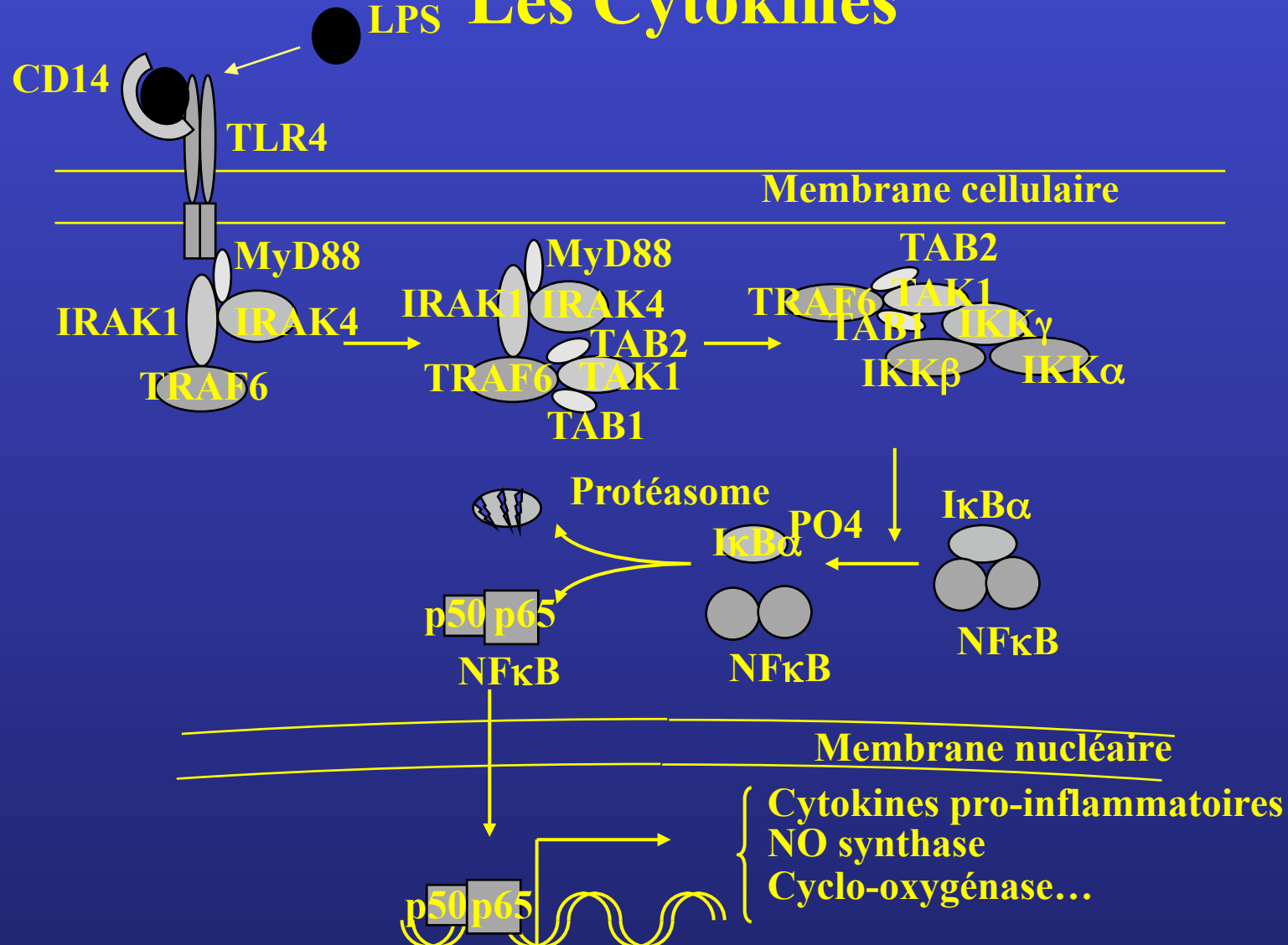
Pro-inflammatoires	Anti-inflammatoires
IL1	IL4
TNF	IL10
IL6	IL6
IL8	IL13
IFN γ	TGF β

Cinétique des cytokines plasmatiques chez des patients brûlés



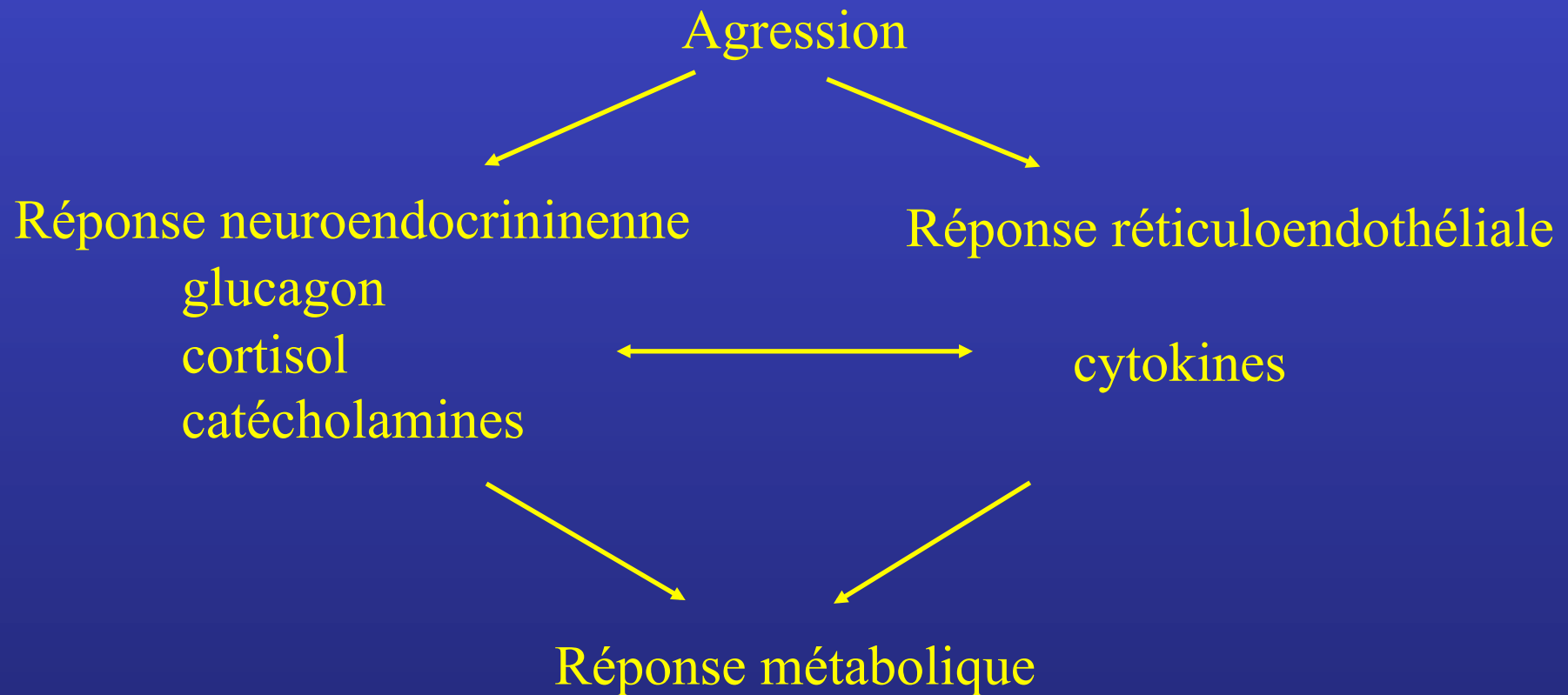
Réponse métabolique à l'agression

Les Cytokines



Réponse métabolique à l'agression

Quels médiateurs ?



Réponse immuno-endocrine à l'agression

L'exemple du LPS

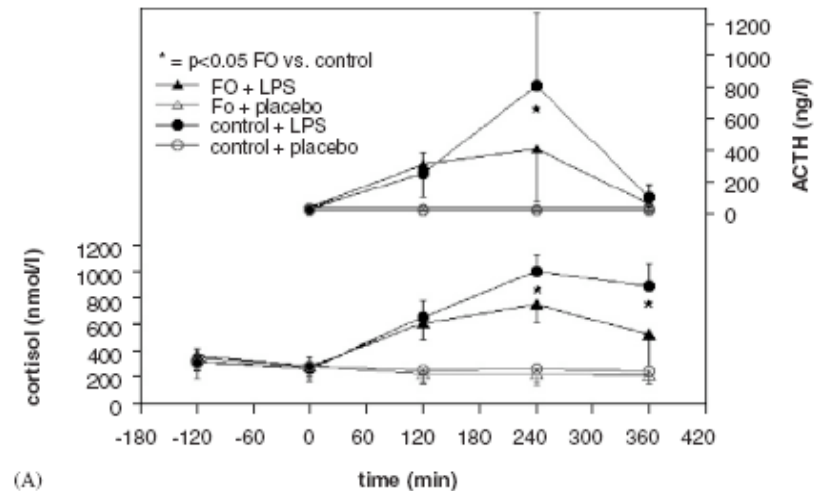
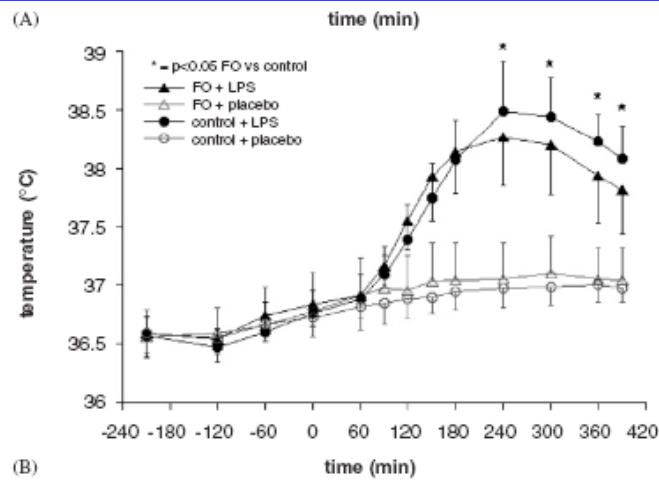


Figure 1 Systemic responses to endotoxin: (A) heart rate and cardiac output, (B) temperature.

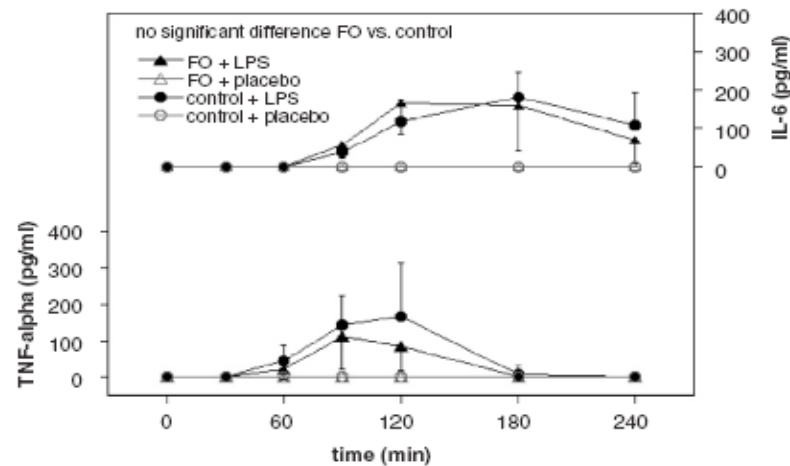


Figure 2 Effects of FO on plasma TNF- α and IL-6 after a LPS challenge.

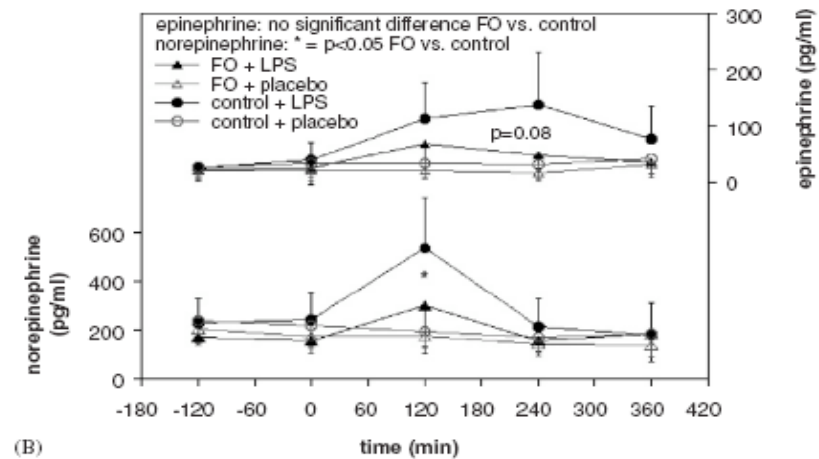
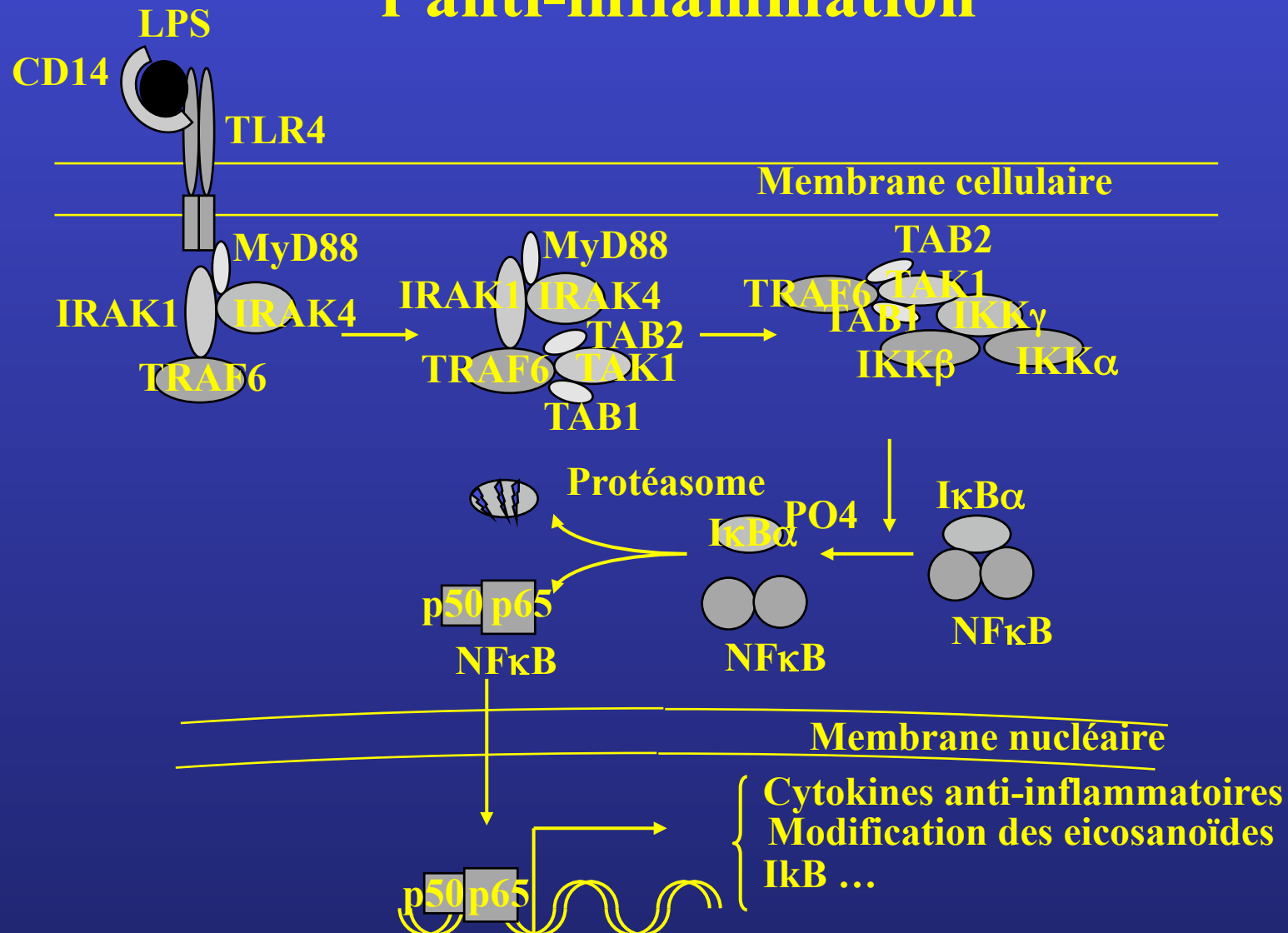


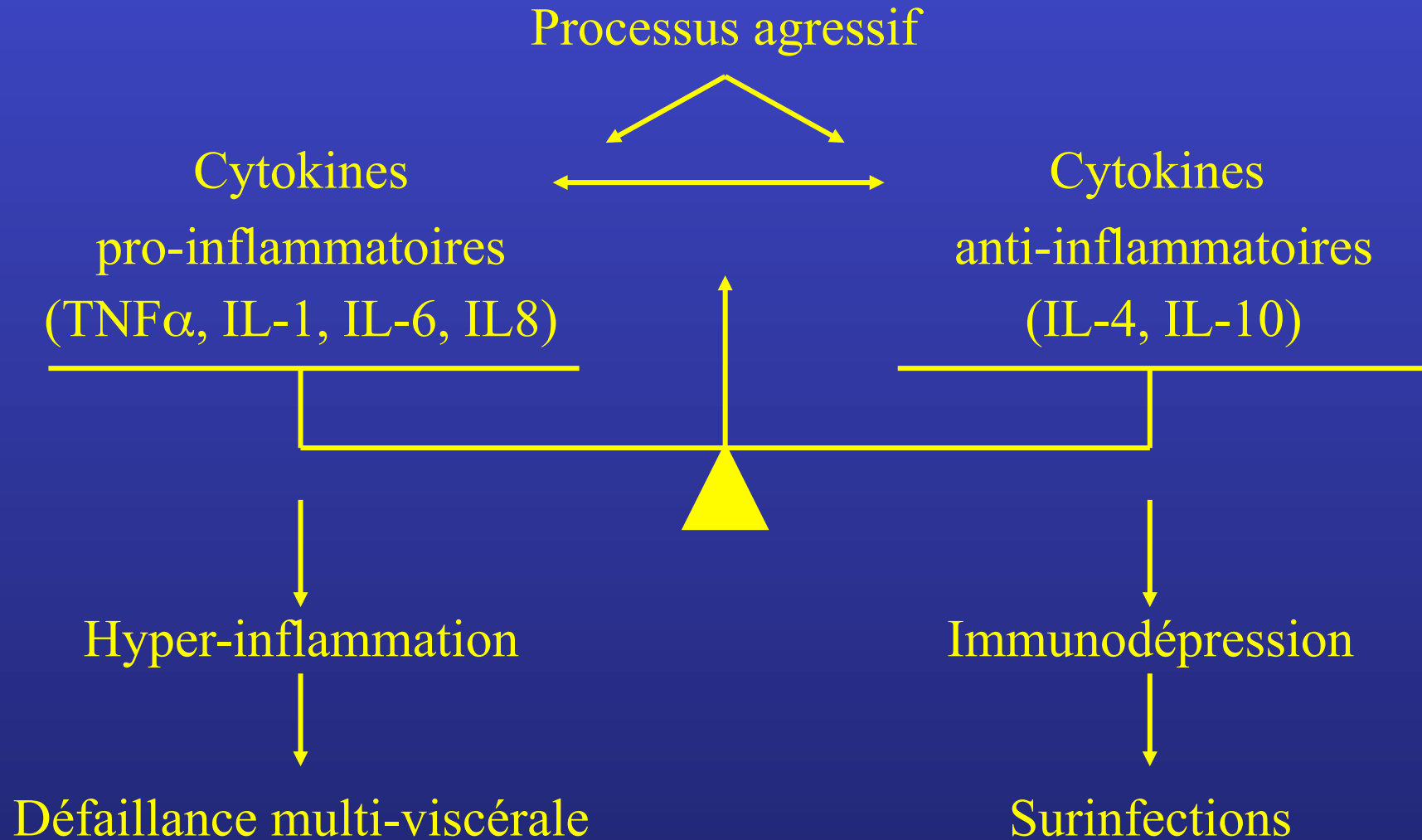
Figure 3 Effects of FO on the endocrine responses to LPS.

Réponse métabolique à l'agression l'anti-inflammation



Réponse immuno-endocrine à l'agression

L'équilibre inflammation/anti-inflammation



Réponse immuno-endocrine à l'agression

Polymorphisme du gène du TNF α

- Polymorphisme -308 G/A du promoteur du TNF α (TNF1 and TNF2)
- Présence de l'allèle TNF2 associée à une expression accrue du TNF α

	TNF $\frac{1}{2}$ +2	TNF1	TNF2
n		54	54
Age		57 \pm 15	59 \pm 16
SAPS II		54 \pm 17	56 \pm 22
Med/Chir		42/12	42/12
pTNF α		14 - 43	14 - 43
- 82			
mortalité observée %	42,6	41,4	41,4

Mirza JP et al. JAMA 1999

*p < 0.008

Réponse métabolique à l'agression

Dépense énergétique

Augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) proportionnelle à la sévérité de l'agression et liée à :

- la fièvre : augmentation de la DER de l'ordre de 10 % par °C (effet Q10);
- la stimulation directe des flux métaboliques.

Intérêt de l'analgésie, des β -bloquants, des antipyrétiques, de la sédation ...

Réponse métabolique à l'agression

Dépense énergétique



Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme lipidique

Diminution du quotient respiratoire (V_{CO_2}/V_{O_2}), témoin d'une majoration de l'utilisation des lipides pour le métabolisme énergétique

Augmentation du turnover des lipides avec accélération des vitesses d'apparition des acides gras libres et du glycérol :

- accélération de la lipolyse dans le tissu adipeux
- réduction de l'oxydation hépatique des acides gras et disparition de la réponse cétogénique au jeûne prolongé

Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme lipidique

Hyperlipidémie :

Diminution de l'activité lipoprotéine lipase dans certains organes et augmentation hépatique de la synthèse des triglycérides et de la production de VLDL

Modifications des lipoprotéines avec enrichissement des LDL en triglycérides et diminution des HDL

Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme glucidique

Augmentation de l'utilisation périphérique du glucose par les tissus insulino-indépendants.

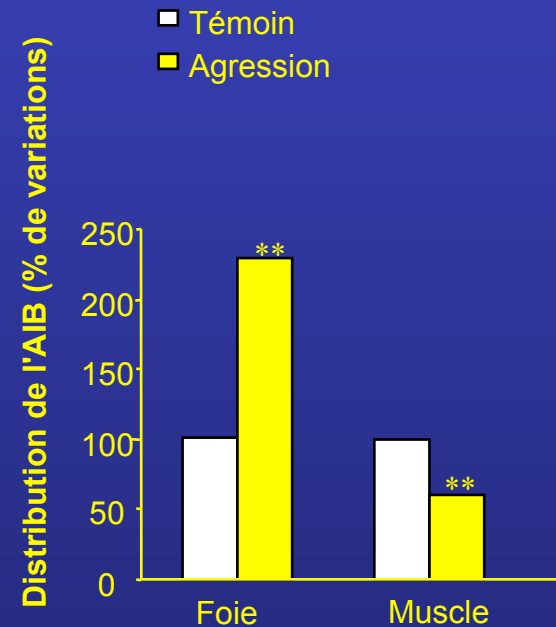
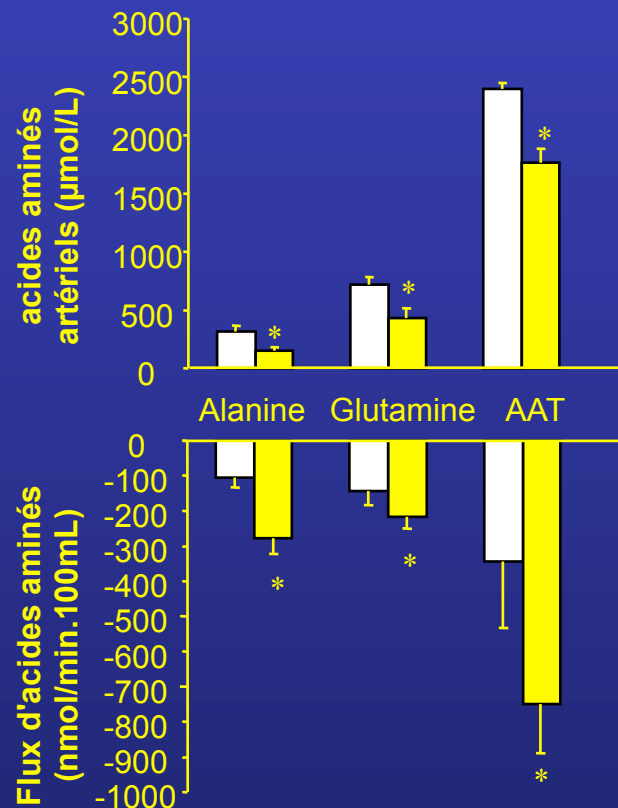
Augmentation de la vitesse d'apparition du glucose liée à la glycogénolyse puis à la néoglucogenèse à partir du lactate, des acides aminés néoglucogéniques et du glycérol. Activation non freinable par le glucose et par l'insuline.

Hypoglycémie possible par inhibition par les cytokines de la synthèse de novo du glucose.

Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme azoté

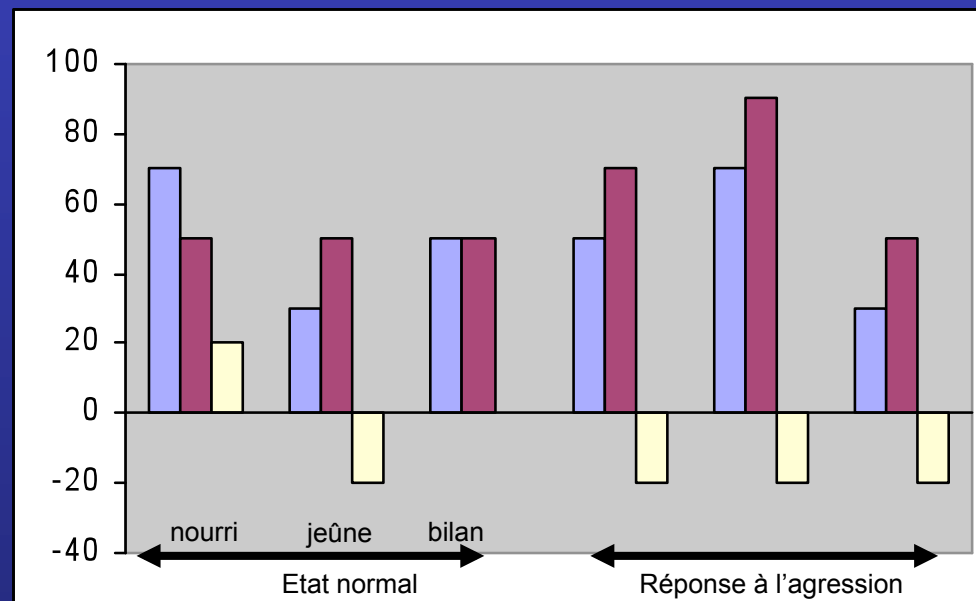
Augmentation des échanges interorganes d'acides aminés



Réponse métabolique à l'agression

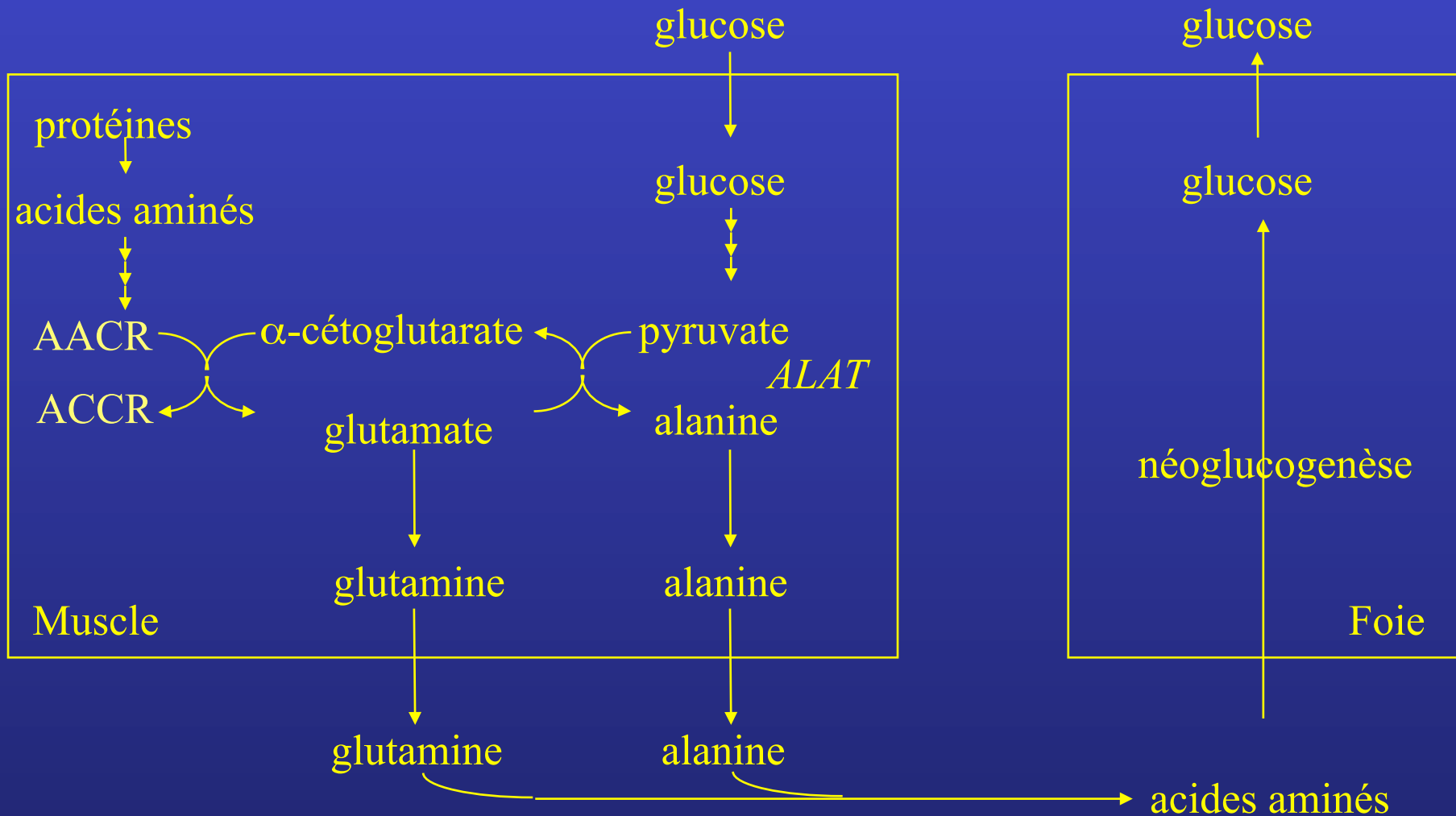
Métabolisme azoté

- Mobilisation des réserves protéiques musculaires



Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme azoté



Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme azoté

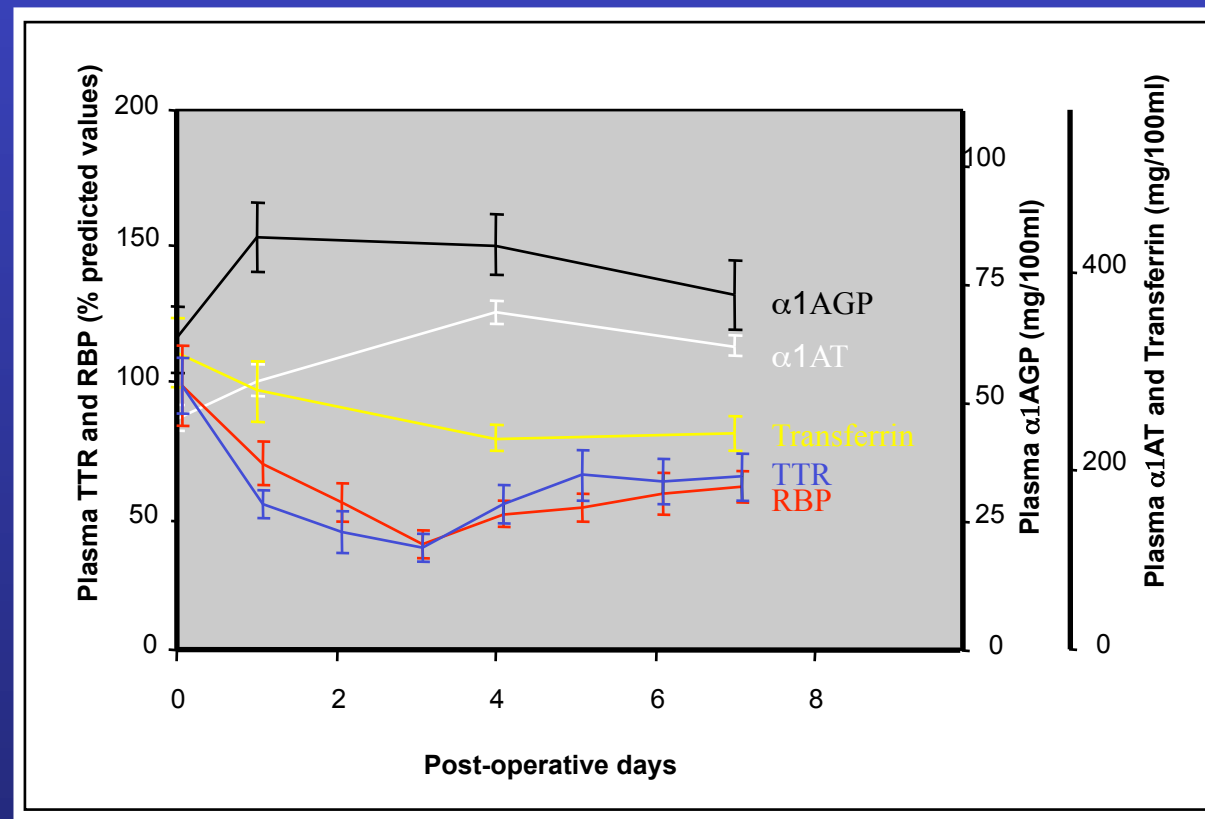
Mobilisation des acides aminés :

- néoglucogenèse hépatique et rénale
- substrats indispensables pour les cellules à renouvellement rapide
- fonction immunitaire
- synthèse de protéines de l'inflammation
- lutte contre l'acidose
- cicatrisation

Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme azoté

Synthèse hépatique des protéines de l'inflammation



Effect of elective surgery on plasma proteins

(Carpentier Proc Nutr Soc 1982);

α1AGP: α1 acid glycoprotein, α1AT: α1 anti-trypsin, TTR: transthyretin, RBP: retinol binding protein

Réponse métabolique à l'agression

Métabolisme des micronutriments

Déficits fréquents en micronutriments chez les malades agressés :

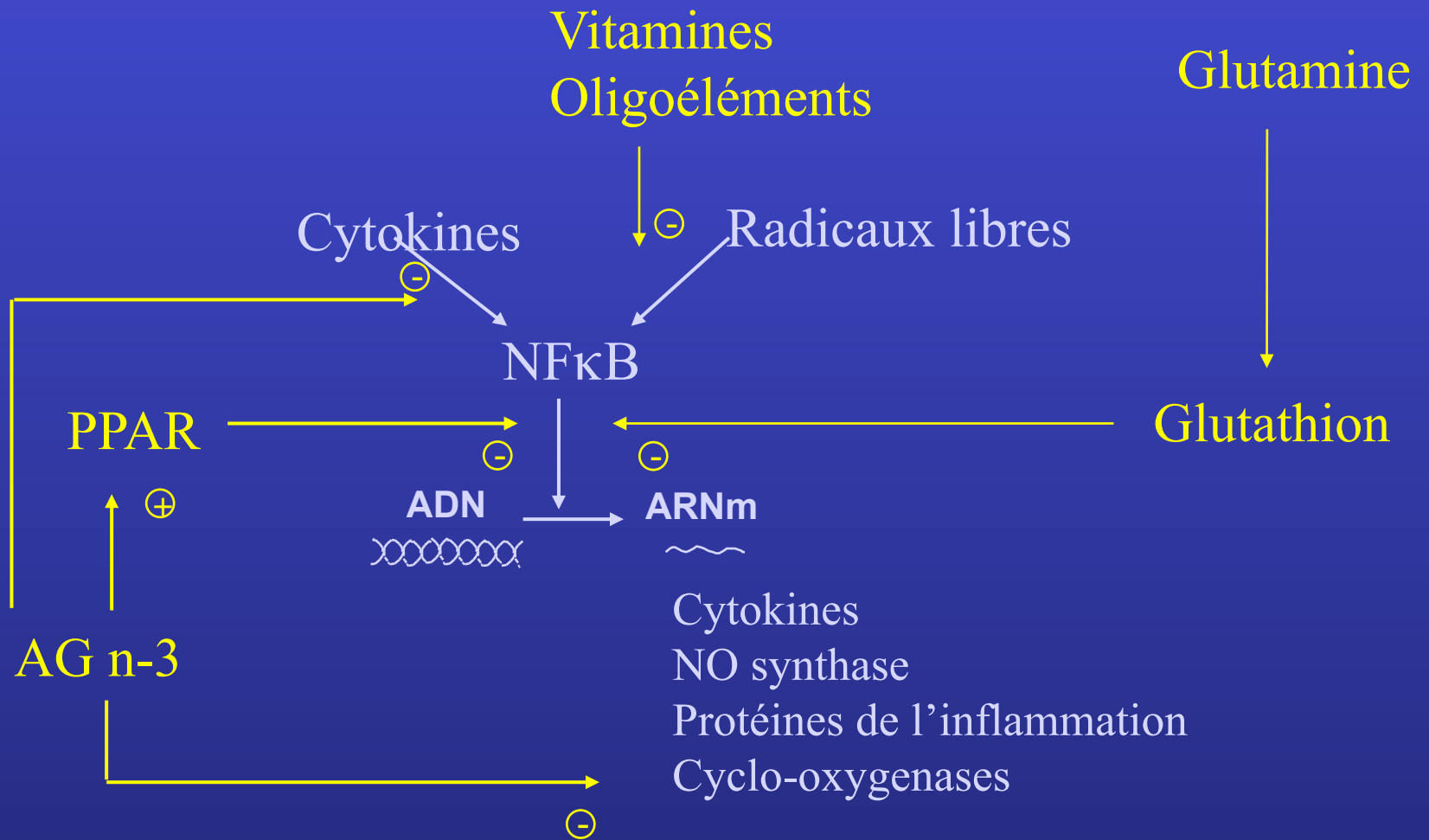
- augmentation des pertes (brulure, dialyse +++)
- diminution des apports
- dilution par les perfusions multiples
- redistribution et séquestration tissulaire

Conséquences :

Stress oxydant et défaillance d'organe

Complications infectieuses

Myopathies et neuropathies



Réponse métabolique à l'agression

En résumé

- Réponse réticuloendothéliale
- Effets généraux : anorexie, diminution de l'activité
- Métabolisme énergétique : fièvre, augmentation de la dépense énergétique
- Métabolisme lipidique : augmentation de la synthèse hépatique de VLDL, inhibition de la lipoprotéine lipase et de la céto-genèse
- Métabolisme glucidique : augmentation de la production hépatique de glucose et de son utilisation périphérique.
Insulino-résistance
- Métabolisme protéique : augmentation des pertes azotées