

Déterminants nutritionnels et endocriniens de la réaction inflammatoire

Yves Ingenbleek

L'organisme agressé répond par une hyperproduction locale et systémique de cytokines déclenchant la cascade des réactions inflammatoires. Une sécrétion accrue d'hormone de croissance, de cortisol, de glucagon et de catécholamines induit une résistance générale à l'insuline. La mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, avec inhibition de l'enzyme 5'-désiodase (5'-DA), renforce la situation hypométabolique. Le foie et les tissus lésés s'adaptent selon des voies métaboliques déconnectées des systèmes de contrôle centraux. Les cytokines entraînent un réarrangement transcriptionnel des priorités de synthèse hépatique avec surproduction des marqueurs inflammatoires et effondrement des protéines reflétant l'état nutritionnel. Agissant comme des réservoirs pro-hormonaux, la transthyréline (TTR) et la protéine vectrice du rétinol (RBP) libèrent, du fait de leur chute, des concentrations croissantes de T4 et de rétinol libres. Ces ligands libérés sont convertis par la 5'-DA et le récepteur C-RBP-I intra-hépatiques en médiateurs nucléaires actifs stimulant les réactions dépendantes de T4 et du rétinol. TTR et RBP jouent donc un rôle central dans cette évolution en modulant les effets induits par les cytokines. La capacité pour l'organisme agressé de mettre en place des réponses adéquates est conditionnée par l'état nutritionnel préexistant.

Toute agression inflammatoire comporte une succession de réactions métaboliques et endocriniennes induites par hyperproduction locale ou systémique de diverses cytokines [1]. On admet que ces réponses biologiques autocrines, paracrines et endocrines sont adaptées à l'intensité du facteur causal. Divers médiateurs hormonaux participent à la mise en place des effets

induits par l'intermédiaire de leur fraction libre circulante [2]. Cette fraction physiologiquement active représente, en général, une part infime du ligand maintenu en réserve sur sa protéine porteuse spécifique (BP, *binding protein*). Le ratio entre la concentration des ligands libres et fixés est régi par un subtil équilibre de masse déterminé par la valeur sanguine des protéines porteuses et par la constante d'associa-

ADRESSE

Y. Ingenbleek : Laboratoire de nutrition, Département des sciences de l'aliment, Université Louis-Pasteur Strasbourg, 74, route du Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.

tion (K_a) du ligand pour les sites de liaison disponibles [2]. Toute diminution de concentration d'une protéine porteuse large sous forme libre une partie du ligand fixé, activant ainsi l'ensemble des phénomènes qui en dépendent (figure 1).

Trois protéines porteuses méritent une attention particulière, car leur rôle consolidateur de la réaction inflammatoire est resté longtemps sous-estimé. Il s'agit de la transthyréline (TTR), de la protéine vectrice du rétinol (RBP) et de la transcortine (CBG), qui assurent respectivement le transport des hormones thyroïdiennes (T_4 et T_3), du rétinol et du cortisol. Un des multiples effets des cytokines consiste en un blocage direct ou indirect de la production de ces trois protéines de transport. La libération de leurs ligands engendre ainsi l'apparition d'un état thyroïdien, rétinolique et cortisoloïque transitoirement majoré, contribuant activement à moduler le rôle initial des cytokines. Pour cette raison, la dénomination de protéines renforçatrices de la phase aiguë (*acute-booster reactants*, ABR) a été attribuée à ces protéines porteuses [3], dont quelques caractéristiques biologiques sont rassemblées dans le Tableau I. Le but de cet article est de rassembler les données récentes sur ces relations complexes entre cytokines, protéines porteuses et réponses endocriniennes, prenant en compte le rôle joué par l'état nutritionnel préexistant. Ces approches permettent de clarifier la physiopathogénie des états inflammatoires et d'améliorer les lignes de conduite thérapeutiques du patient agressé.

État endocrinien

Les interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6), ainsi que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) président à l'orchestration des réponses inflammatoires, notamment par la surproduction marquée des trois familles hormonales de la contre-régulation (cortisol, glucagon, catécholamines). L'hypercortisolémie totale est le résultat de l'action convergente des trois cytokines sur le cortex surrénalien [4], bien que l'axe hypothalamo-hypophysaire soit également sollicité. Ce climat hormonal s'accompagne d'une hyperglycémie,

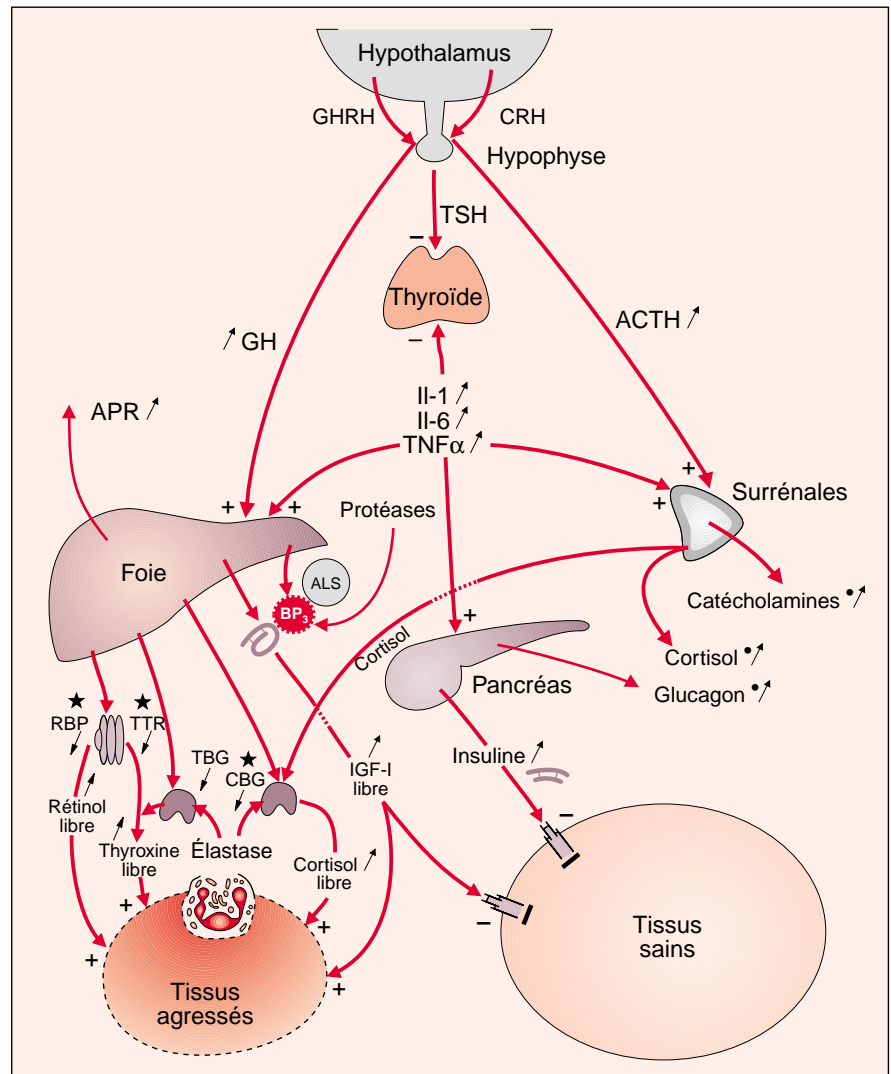


Figure 1. **Schéma des réactions métaboliques à l'agression.** Au niveau des tissus sains, les trois principales cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) dépriment la fonction thyroïdienne et stimulent l'hypersécrétion de GH et des hormones de la contre-régulation (*), entraînant une situation générale hypométabolique et de résistance à l'insuline, avec oxydation préférentielle des réserves lipidiques (QR γ 0,7). Les tissus agressés se distinguent par une économie énergétique de nature glycolytique (QR γ 1). Le foie est soumis à un réarrangement transcriptionnel des priorités synthétiques avec surproduction des APR et effondrement des ABR (*). TTR, RBP et CBG libèrent leurs ligands en proportions accrues, activant localement les processus induits par la thyroxine, par le rétinol et par le cortisol pendant les premiers jours suivant l'agression. Cette ambiance hormonale est encore renforcée par la digestion enzymatique des serpinines CBG et TBG opérée lors de l'intervention de l'élastase des cellules neutrophiles activées. La protéolyse de IGFBP₃ dans la circulation générale permet à IGF-I libre d'induire ses effets mitogènes sur le territoire lésé. Un bloc post-récepteur analogue empêche l'insuline et IGF-I d'exercer leurs stimulus anaboliques dans les tissus sains. Stimulation (+) ou inhibition (-) des tissus effecteurs.

expliquée davantage par une réduction de la consommation de glucose que par des processus gluconogénèse [5]. Les propriétés cataboliques

marquées du cortisol se superposent à celles du TNF α pour induire une protéolyse musculaire [6], à l'origine de la balance azotée

Tableau I

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET MÉTABOLIQUES PRINCIPALES* DE TROIS PROTÉINES PORTEUSES IMPLIQUÉES DANS LA RÉACTION INFLAMMATOIRE [27]

	CBG	TTR	RBP
MM de la séquence peptidique (Da)	42 650	54 980	21 200
Conformation	monomérique	tétramérique	monomérique
Séquence aminée	383	4 x 127	182
Charge hydrocarbonée	23 %	non glycosylée	non glycosylée
Sites de fixation hormonale	1 x cortisol	2 x thyroxine	1 x rétinol
Constante d'association (M ⁻¹)	3 x 10 ⁷	7 x 10 ⁷ (T ₄)	1,9 x 10 ⁷
Valeurs plasmatiques normales	30 mg/l	300 mg/l	50 mg/l
Demi-vie biologique	5 jours	2 jours	14 h
Concentration totale du ligand	120 µg/l	80 µg TT ₄ /l	500 µg/l
Concentration du ligand libre	5 µg/l	20 ng FT ₄ /l	1 µg/l
Ratio ligand libre/lié	4 %	0,034 %	0,14 %
Volume de distribution	18 l	12 l	18 l

* Homme adulte sain; MM: masse moléculaire.

négative typique du *stress* inflammatoire [7].

L'hyperglucagonémie est un fait saillant [8] majorant la glycémie par des stimulus glycolytiques et glyconéogéniques [5] qui surcompensent les effets antagonistes de l'insuline. En effet, l'insulinémie est parfois élevée sans parvenir cependant à contrarier la balance glucagon/insuline qui penche en faveur de l'hyperglycémie induite par l'hormone α -pancréatique [5]. Un des effets du glucagon consiste à promouvoir, en synergie avec le TNF α , un captage hépatique sélectif de certains acides aminés libérés par la fonte musculaire [9] et leur incorporation sous le contrôle de IL-6 dans la synthèse hautement prioritaire des protéines impliquées dans la défense inflammatoire (*acute-phase reactants*, APR) [10].

Une production exacerbée de catécholamines, proportionnelle à la sévérité de l'agression, apparaît également comme une donnée marquante [11, 12]. La résultante hyperglycémiant est ici le produit d'une glycolyse et d'une gluconéogenèse accrues, associées à une inhibition relative de la production d'hormone β -pancréatique [5]. Les actions conjuguées des cytokines et des hormones contre-régulatrices engendrent ainsi une résistance générale à l'insuline. Principalement identifiée au niveau des masses musculaires et adipocytaires, elle est provoquée par

une anomalie postrécepteur des mécanismes d'autophosphorylation de la tyrosine-kinase localisée sur la sous-unité β du récepteur hétérotétramérique de l'insuline [13].

Dans les conditions physiologiques, l'hormone de croissance hypophysaire (GH) contrôle deux voies métaboliques majeures, à savoir le niveau d'activation du catabolisme lipidique, tout spécialement accéléré en situation hypoglycémique, et la régulation des phénomènes de mitogenèse et d'anabolisme tissulaires par la somatomédine-C hépatique (IGF-I) [14]. En dépit de l'hyperglycémie ambiante, la sécrétion de GH est paradoxalement accrue dans un contexte inflammatoire, conduisant à des activités lipolytiques renforcées [14]. A l'inverse, l'axe mitogénique est fortement déprimé à la suite de l'effondrement de l'IGF-I [15]. On peut donc parler de découplage fonctionnel à propos de GH, dont les effets anti-insuliniques sont préservés au contraire de sa composante anabolisante. Du côté des hormones thyroïdiennes, on décrit classiquement le « syndrome de la basse T₃ » [16] expliquée par une inhibition de l'activité 5'-désiodasique (5'-DA) intrathyroïdienne [17]. Par ailleurs, les autres paramètres de cette fonction endocrinienne (sécrétion hypophysaire de la thyrostimuline, captage de l'iode stable ¹²⁷I, synthèse de la thyroglobuline, production de T₄ et de T₃) sont tous déprimés sous

l'action concomitante de plusieurs cytokines [17, 18].

L'ensemble de ces données permet de conclure que la résistance générale à l'insuline et la réduction des processus anaboliques ont pour conséquence une épargne azotée au niveau des tissus sains, ainsi qu'un glissement des dépenses énergétiques vers l'oxydation préférentielle des réserves lipidiques (quotient respiratoire QR γ 0,7).

État métabolique

L'étude comparative du métabolisme énergétique dans les tissus sains et lésés a permis d'identifier dans ces derniers une glycolyse anaérobie obéissant au cycle de Cori qui libère des substrats intermédiaires, parmi lesquels le lactate et le pyruvate [19]. Cette combustion non oxydative résulte notamment de l'inhibition de la pyruvate-déshydrogénase, enzyme-clé dans la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, et rend compte d'un QR voisin de l'unité. Dans le même temps, le foie, tout en participant activement aux défenses locales et générales par la production accrue des APR [10], subit les effets dépresseurs pléiotropes des cytokines sur la synthèse des ABR. Situé à la croisée des territoires indemnes et altérés, il intervient ainsi de façon centrale dans la redistribution des activités synthétiques et fonctionnelles.

La chute spectaculaire de la CBG, surtout apparente dans les désordres septiques [20], est attribuée à un blocage post-transcriptionnel induit par l'IL-6 [21]. Cette protéine porteuse évolue donc en sens inverse de l'hypercortisolémie totale décrite plus haut, rendant compte d'une fraction hormonale libre considérablement augmentée au-dessus du taux physiologique de 4% (Tableau I), qui se manifeste également par une cortisolurie élevée [22]. Un des rôles cardinaux attribués à cette imprégnation hormonale paraît être la protection des tissus sains contre le pouvoir destructeur des cytokines systémiques [23]. Par ailleurs, la CBG appartient à la superfamille des inhibiteurs des

protéases (serpines), molécules enzymatiquement clivées par l'élastase des cellules neutrophiles activées dans les tissus agressés, entraînant une réduction de la Ka et une libération ciblée du cortisol *in situ* [24]. Le Tableau II présente les principales APR et enzymes dont la concentration et/ou l'activité sortent renforcées dans ce climat d'hypercorticisme.

Le transport des hormones thyroïdiennes est pris en charge dans l'espèce humaine par trois protéines porteuses hépatiques, parmi lesquelles la globuline porteuse (TBG) joue un rôle prédominant, contrôlant 70% du *pool* hormonal circulant. La TTR partage, à égalité avec la sérumalbumine (SA), le transport du reli-

quat de 30%. Toute agression inflammatoire s'accompagne du blocage précoce de la synthèse de TTR, résultant d'une altération transcriptionnelle induite par l'IL-6. Il est permis de calculer qu'une agression de sévérité moyenne, faisant chuter de moitié (de 300 à 150 mg/l) les concentrations plasmatiques initiales de TTR chez un patient adulte et sain [25, 26], libère 13 à 14 µg du *pool* de T₄ fixée, permettant de décupler la thyroxinémie libre pendant les 3 à 4 jours de la phase aiguë de l'agression [27]. Cette hyperthyroïdie est capable de stimuler de nombreux processus dépendants de la thyroxine, parmi lesquels 8% des synthèses protéiques hépatocytaires [28]. Le Tableau III col-

Tableau II

EFFETS STIMULANTS INDUITS PAR IMPRÉGNATION CORTISOLIQUE [27]

Action ciblée	
Thymidine-kinase	↗ Transcription d'ADN en ARN
Phosphodiesterase alcaline I	↗ Clivage des liens phosphodiester
Phosphatase alcaline	↗ Libération de P de ses esters phosphoriques
Phosphoénolpyruvate carboxykinase (foie)	↗ Glycolyse anaérobie et production d'ATP
Mannosyltransférases	↗ Mannosylation des glycoprotéines APR
Haptoglobine	↗ Capacité de complexation de l'hémoglobine
α ₁ -anti (chymo) trypsine (α ₁ AT, α ₁ ACT)	↗ Serpines favorisant l'épargne azotée
α ₁ - glycoprotéine acide (AGP)	↗ Activité immunitaire de type anticorps
Protéine sérique amyloïde (SAA)	↗ Systèmes de défense anti-oxydatifs
γ-fibrinogène	↗ Coagulation et réparation tissulaire
Protéine C-réactive (CRP)	↗ Fixation du complément et opsonisation

Tableau III

EFFETS STIMULANTS INDUITS PAR IMPRÉGNATION THYROXINIQUE [27]

Système cible	Action observée
ATPase Na ⁺ /K ⁺	↗ Thermogenèse par ↗ des unités enzymatiques
Anhydrase carbonique	↗ Catalyse et régulation des <i>pools</i> carbonates
ATPase Ca ²⁺	↗ Effets intracellulaires dépendants du Ca ²⁺
Carnitine-palmitoyl transférase	↗ Transport/oxydation mitochondriale des acides gras
5'-monodéiodinase type I (5'-DA)	↗ Conversion intra-hépatique de T ₄ en T ₃
Somatomédine-C (IGF-I)	↗ Processus anaboliques et mitogènes tissulaires
Facteur de croissance nerveux (NGF)	↗ Maturation/réparation des structures nerveuses
Facteur de croissance épidermique (EGF)	↗ Différenciation et croissance épidermique
α ₁ -glycoprotéine acide (α ₁ AGP)	↗ Activité immune de type anticorps
Fibronectine	↗ Fibres conjonctives et opsonisation
Ostéocalcine	↗ Protéine γ-GLA contrôlant la synthèse osseuse
Ferritine	↗ Réserves et biodisponibilité en fer
Érythroblastes	↗ Échanges gazeux et oxygénation tissulaire
Leucocytes	↗ Migration, phagocytose et bactériolyse
Chondrocytes	↗ Production et organisation des cartilages
Kératinocytes	↗ Croissance et réparation des phanères

Tableau IV

EFFETS STIMULANTS INDUITS PAR IMPRÉGNATION RÉTINOÏDE [27]

Systeme cible	Action observée
Interleukines-1 et -3	↗ Cytokines contrôlant les étapes du <i>stress</i>
Kinase AMP cyclique	↗ Phosphorylation catalytique des molécules ADP
Protéine-kinase C	↗ Phosphorylation protéique et nucléaire
Phosphatase alcaline	↗ Libération de P de ses esters phosphoriques
Ornithine-décarboxylase	↗ Régulation de la synthèse des polyamines
BP du rétinol intracellulaire (CRBP-I)	↗ Conversion du rétinol en rétinoïdes actifs
Facteur de croissance épidermique (EGF)	↗ Différenciation et croissance épidermique
Facteur β de croissance et de maturation	↗ Maturation et différenciation cellulaires
Fibronectine	↗ Fibres conjonctives et opsonisation
Céruleoplasmine (CPL)	↗ Transport du cuivre et érythroïèse
α_2 -Macroglobuline (α_2 -MG)	↗ APR réglant l'épargne azotée
Immunoglobulines IgG	↗ Classe majeure d'anticorps
Immunoglobulines IgM	↗ Activation du complément et agglutination
Kératinocytes	↗ Croissance et réparation des phanères
Érythroblastes	↗ Érythroïèse et oxygénation tissulaire
Lymphocytes	↗ Défense immunitaire cellulaire
Macrophages	↗ Phagocytose et bactériolyse
Fibroblastes	↗ Synthèse des fibres collagènes et cicatrisation

lige quelques-uns parmi les médiateurs protéiques, les enzymes et les types cellulaires qui sont activés dans ce contexte endocrinien. Le foie et les territoires agressés se distinguent, ici également, de l'ensemble des tissus sains car la TBG s'y comporte comme une serpine faisant l'objet d'une digestion enzymatique focalisée [29]. On notera avec intérêt que la 5'-DA hépatocytaire est stimulée non seulement par les valeurs élevées de T_4 libre [30] mais également par les principales cytokines [31, 32] démontrées inhibitrices sur la même enzyme thyrocytaire [17, 18]. Cela renforce le concept d'un état fonctionnel différencié permettant de rehausser le niveau réactionnel des tissus agressés dans une économie générale globalement déprimée. Le *pool* de T_4 libre dispersé dans l'espace de distribution, et non utilisé à des fins métaboliques, est excrété par voie rénale sous la forme d'une hyperthyroïxurie passagère [26].

Il est bien démontré que le rétinol, seule forme de vitamine A exportée par le foie dans le flux sanguin, circule fixé sur la RBP, elle-même étroitement dépendante de la synthèse intra-hépatique de TTR [33]. Plus précisément, c'est le niveau de sécrétion de la TTR qui détermine le transport de l'ensemble trimoléculaire

TTR-RBP-rétinol dans un rapport généralement équimolaire 1:1:1 [34]. Lors d'une agression de gravité moyenne, la chute de TTR entraîne celle de RBP et du rétinol lié [25, 26], favorisant la libération dans son espace de distribution de la moitié (environ 750 μ g) du rétinol fixé sur son vecteur spécifique. Cela revient, ici également, à décupler la rétinolémie libre pendant 3 à 4 jours [27]. Après internalisation cellulaire et fixation sur des récepteurs cytosoliques (C-RBP), le rétinol est converti en dérivés rétinoïdes activant la synthèse nucléaire de nombreux médiateurs et processus dépendants du rétinol (Tableau IV). Le foie et les tissus altérés bénéficient d'impulsions maximales liées au fait que l'un des principaux récepteurs intra-hépatiques (C-RBP-I) voit son expression et son activité exacerbées dans un contexte hyper-rétinolémique libre [35]. Cette situation particulière se traduit par un flux accru de produits de synthèse [36] et est reflétée par l'élimination urinaire du rétinol libre non métabolisé [37]. La comparaison des Tableaux II, III et IV montre que certaines enzymes comme la phosphatase alcaline, divers médiateurs (EGF, AGP, fibronectine) et souches cellulaires (érythroblastes, lymphocytes, kératinocytes) peuvent

faire l'objet de stimulus endocriniens multiples.

L'IGF-I a également des impacts sur l'économie générale et les tissus agressés. Le transport sanguin de l'IGF-I est effectué par 6 protéines porteuses distinctes, parmi lesquelles IGFBP-3 joue de loin un rôle prédominant, convoyant à elle seule près de 90 % du *pool* intravasculaire [38], alors que la minime fraction d'IGF-I libre ne représente que 0,38 % de la concentration totale [39]. L'effondrement du médiateur total dans la circulation générale du patient agressé [15] résulte de la chute de sa production hépatique combinée à une digestion protéolytique de IGFBP-3 [40, 41] avec apparition d'un pic sanguin de la fraction libre. Celle-ci est dès lors en mesure d'intensifier les processus mitogènes et de réparation tissulaire dans le territoire lésé, tout spécialement au niveau des tissus de soutien (os, cartilages, tissu conjonctif, collagène) [38, 42]. Au contraire, les tissus sains révèlent une résistance marquée aux stimulus GH et IGF-I [43, 44], attribuée à une anomalie post-récepteur acquise [45] d'origine analogue à celle déprimant la transmission des signaux insuliniques [13]. Cette inhibition commune est rendue possible par le fait d'une étroite parenté

structurale entre ces deux types de récepteurs [38]. La lyse enzymatique de IGFBP-3 semble apparaître dès la *ebb-phase** initiale décrite par Cuthbertson [7], qui est marquée par l'effondrement du système TTR-RBP [25, 26]. Cependant, les processus anaboliques et mitogènes n'atteignent leur intensité maximale que pendant la *flow-phase*** qui la suit, comme en témoigne l'amélioration progressive des corrélations observées entre l'élévation de l'IGF-I libre et la balance azotée redevenue positive.

Déterminants nutritionnels

L'activation des processus dépendants de la thyroxine et du rétinol, caractéristiques de la réaction inflammatoire du fait des fluctuations sanguines du complexe TTR-RBP, ne cesse d'intriguer. On sait, en effet, que ces deux protéines porteuses sont également les premières à chuter en cas de déficit nutritionnel marginal [34, 46]. Cette relation agression-malnutrition, mise en évidence à l'échelle moléculaire, n'est pas une simple coïncidence mais souligne plutôt l'interdépendance de ces deux conditions physiopathogéniques au sein de la machinerie métabolique hépatique. Une malnutrition protéino-calorique avérée entraîne de profondes modifications de la fonction thyroïdienne : – involution fibrotique marquée de la glande endocrine (avec réduction de la sécrétion de T_4 et T_3) ; – dégénérescence stéatosique massive du foie (privant l'organisme de ses réserves extrathyroïdiennes de T_4) ; – blocage des synthèses de TBG, SA et TTR-RBP (entraînant des valeurs plasmatiques abaissées à 56 %, 53 % et 28 %, respectivement), responsable d'une T_4 totale effondrée, caractéristique de ce tableau clinique [47]. Ces données, jointes à une production cytokinique anormale par les macrophages des patients carencés [48, 49] ainsi qu'à une expression génomique déficiente du parenchyme hépatique endommagé [50], concourent à fragiliser la capacité réactionnelle de l'organisme déplété. Dans le concept hormonal libre, une concentration ini-

tiale faible de TTR joue un rôle négatif déterminant car le flux de ligands libérables est directement proportionnel au décrétement subi par leurs protéines porteuses [2]. Une malnutrition préexistante, caractérisée par une diminution de la concentration du complexe TTR-RBP, constitue ainsi un handicap à la mise en œuvre des processus adéquats dépendants de la thyroxine et du rétinol. Le caractère pronostique péjoratif connu d'une T_4 totale diminuée sur la survie du patient agressé [47, 51] trouve ainsi une explication physiopathogénique. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont bien mis en évidence les conséquences défavorables d'une déficience protéino-énergétique sur l'organisme agressé : vulnérabilité humorale et cellulaire accrue aux infections, évolution torpide de certaines plaies, lâchage des ligatures, complications septiques ou hémorragiques postopératoires, délai à restaurer la balance azotée et l'équilibre pondéral, prolongation du séjour hospitalier, surmortalité chirurgicale et traumatique. Il est bien démontré que la dépression fonctionnelle, par la malnutrition, de certains médiateurs et enzymes, ou l'altération de la synthèse de certaines APR, constituent autant d'obstacles au développement de réponses appropriées. Cela est vérifié dans divers travaux expérimentaux [52] et cliniques [53], entraînant des risques morbides et létaux accrus [54]. Chacun des composants figurant dans les Tableaux II, III et IV est potentiellement concerné, avec des répercussions délétères directes ou indirectes, synergiques ou séquentielles. L'ensemble de ces données jette un éclairage nouveau sur les relations entre malnutrition et agression. Elles renforcent considérablement l'intérêt du dosage de TTR comme indicateur diagnostique et pronostique de toute situation clinique sérieuse [55]. Elles ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles car elles obligent à prendre en compte les besoins spécifiques des territoires sains et agressés, et à leur apporter des réponses nutritionnelles et hormonales différenciées [56] ■

TIRÉS À PART

Y. Ingenbleek.

RÉFÉRENCES

1. Kennedy RL, Jones TH. Cytokines in endocrinology: their roles in health and in disease. *J Endocrinol* 1991; 129: 167-78.
2. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocrinol Rev* 1989; 10: 232-74.
3. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 495-533.
4. Tominaga T, Fukata J, Naito Y, et al. Prostaglandin-dependent *in vitro* stimulation of adrenocortical steroidogenesis by interleukins. *Endocrinology* 1991; 128: 526-31.
5. Newsholme EA, Leech AR. Control of gluconeogenesis and glycogenolysis. In: Newsholme EA, Leech AR, eds. *Biochemistry for the medical sciences*. Chichester: John Wiley and Sons, 1990: 450-60.

* GLOSSAIRE *

ABR : protéines renforçatrices de l'agression aiguë.
ACTH : hormone adrénocorticotrope.
AGP : α_1 -glycoprotéine acide (orosomucoïde).
ALS : sous-unité labile acide stabilisant IGFBP-3.
APR : protéines de la réponse inflammatoire.
CBG : transcortine.
CRH : corticolibérine.
5'-DA : activité de l'enzyme 5'-désiodase.
EGF : facteur de croissance épidermique, epidermal growth factor.
GH : hormone de croissance, growth hormone.
GHRH : somatocitrine.
 γ -GLA : acide γ -carboxyglutamique.
IGF-I : somatomédine-C.
IL : interleukine.
MM : masse moléculaire (Daltons).
NGF : facteur de croissance nerveux, nerve growth factor.
RBP : protéine vectrice du rétinol.
SA : sérum-albumine.
Serpin : protéine inhibitrice des protéases.
TBG : globuline vectrice des hormones thyroïdiennes.
TNF α : facteur α de nécrose tumorale, tumor necrosis factor α .
TSH : thyroestimuline.
TTR : transthyréline.

* Phase initiale de sidération consécutive à l'agression.

** Phase secondaire adaptative et réparatrice.

RÉFÉRENCES

6. Hall-Angerås M, Angerås U, Zamir O, Hasselgren PO, Fisher JE. Interaction between corticosterone and tumor necrosis factor stimulates protein breakdown in rat skeletal muscle, similar to sepsis. *Surgery* 1990; 108: 460-6.
7. Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942; i: 433-6.
8. Wilmore DW, Lindsey CA, Moyland JA, Pruitt BA Jr, Faloon GR, Unger RH. Hyperglycagonaemia after burns. *Lancet* 1974; i: 73-5.
9. Warren RS, Donner DB, Starnes HF Jr, Brennan M. Modulation of endogenous hormone action by recombinant human tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8619-22.
10. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-6.
11. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984; 61: 76-86.
12. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, Cox C, McDonald JV. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1987; 66: 875-82.
13. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
14. Harvey S, Scanes CG, Daughaday WH. Growth hormone. Basic, clinical and applied aspects. Boca Raton: CRC Press, 1995: 532 p.
15. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, Buchanan C. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 47-54.
16. Ingenbleek Y. Thyroid function in non-thyroid illnesses. In: De Visscher M, ed. *The thyroid gland*. New York: Raven Press, 1980: 499-527.
17. Tang KT, Braverman LE, DeVito WJ. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ modulate gene expression of type I 5'-deiodinase, thyroid peroxidase and thyroglobulin in FRTL-5 rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 136: 881-8.
18. Dubuis JM, Dayer JM, Siegrist-Kaiser CA, Burger AG. Human recombinant interleukin-1 decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats. *Endocrinology* 1988; 123: 2175-81.
19. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. *Ann Surg* 1977; 186: 444-58.
20. Pugeat M, Bonneton A, Perrot D, et al. Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock. *Clin Chem* 1989; 35: 1675-9.
21. Bartalena L, Hammond GL, Farsetti A, Flink IL, Robbins J. Interleukin-6 inhibits corticosteroid-binding globulin synthesis by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *Endocrinology* 1993; 133: 291-6.
22. Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med* 1990; 228: 177-81.
23. Tsujimoto M, Okamura N, Adachi H. Dexamethasone inhibits the cytotoxic activity of tumor necrosis factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 109-15.
24. Hammond GL, Smith CL, Paterson NAM, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 34-9.
25. Kasper H, Brodersen M, Schedel R. Concentration of vitamin A, retinol-binding protein and prealbumin in serum in response to stress. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1975; 22: 403-8.
26. Ramsden DB, Prince HP, Burr WA, et al. The inter-relationship of thyroid hormones, vitamin A and their binding proteins following acute stress. *Clin Endocrinol* 1978; 8: 109-22.
27. Ingenbleek Y, Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally-dependent adaptive dichotomy. *Nutrition* 1999; 15: 305-20.
28. Seelig S, Liaw C, Towle HC, Oppenheimer JH. Thyroid hormone attenuates and augments hepatic gene expression at a pre-translational level. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4733-7.
29. Flink IL, Bailey TJ, Gustafson TA, Markham BE, Morkin E. Complete amino acid sequence of human thyroxine-binding globulin deduced from cloned DNA: close homology to the serine antiproteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7708-12.
30. Berry MJ, Kates AL, Larsen PR. Thyroid hormone regulates type I deiodinase messenger RNA in rat liver. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 743-8.
31. Fujii T, Sato K, Ozawa M, et al. Effect of interleukin-1 (Il-1) on thyroid metabolism in mice: stimulation by Il-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver. *Endocrinology* 1989; 124: 167-74.
32. Ozawa M, Sato K, Han DC, Kawakami M, Tsushima T, Shizume K. Effects of tumor necrosis factor- α /cachectin on thyroid hormone metabolism in man. *Endocrinology* 1988; 123: 1461-7.
33. Bellovino D, Morimoto T, Tosetti F, Gaetani S. Retinol binding protein and transthyretin are secreted as a complex formed in the endoplasmic reticulum in HepG2 human hepatocarcinoma cells. *Exp Cell Res* 1996; 222: 77-83.
34. Ingenbleek Y, Van den Schriek HG, De Nayer P, De Visscher M. The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 1975; 24: 633-41.
35. Rajan N, Blaner WS, Soprano DR, Suhara A, Goodman DS. Cellular retinol-binding protein messenger mRNA levels in normal and retinoid-deficient rats. *J Lipid Res* 1990; 31: 821-9.
36. Smith WC, Nakshatri H, Leroy P, Rees J, Chambon P. A retinoic acid response element is present in the mouse cellular retinol binding protein I (mCRBP I) promoter. *EMBO J* 1991; 10: 2223-30.
37. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy JI Jr, Gammon RB Jr. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 388-92.
38. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrinol Rev* 1995; 16: 3-34.
39. Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Ørskov H. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 1994; 348: 185-91.
40. Cwyfan Hughes SC, Cotterill AM, Molloy AR, et al. The induction of specific proteases for insulin-like growth factor-binding proteins following major heart surgery. *J Endocrinol* 1992; 135: 135-45.
41. Davenport ML, Isley WL, Pucilowska JB, Pemberton LB, Lyman B, Underwood LE, Clemmons DR. Insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis is induced after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 590-5.
42. Herndon DN, Hawkins HK, Nguyen TT, Pierre E, Cox R, Barrow RE. Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1995; 221: 649-59.
43. Bentham J, Rodriguez-Arnao AJ, Ross RJ. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism. *Horm Res* 1993; 40: 87-91.
44. Roth E, Valentini L, Semsroth M, et al. Resistance of nitrogen metabolism to growth hormone treatment in the early phase after injury of patients with multiple injuries. *J Trauma* 1995; 38: 136-41.
45. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor I on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest* 1996; 97: 1064-75.
46. Ingenbleek Y, De Visscher M, De Nayer P. Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1972; ii: 106-9.
47. Ingenbleek Y. Thyroid function in nutritional disorders. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger, 1985; 14: 345-68.
48. Bhaskaram P, Sivakumar B. Interleukin-1 in malnutrition. *Arch Dis Child* 1986; 61: 182-5.
49. Doherty JF, Golden MHN, Remick DG, Griffin GE. Production of interleukin-6 and tumour necrosis factor- α *in vitro* is reduced in whole blood of severely malnourished children. *Clin Sci* 1994; 86: 347-51.

50. Tovey MG, Gugenheim J, Guymarho J, *et al.* Genes for interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor are expressed at markedly reduced levels in the livers of patients with severe liver disease. *Autoimmunity* 1991; 10: 297-310.
51. Chioléro R, Lemarchand-Béraud T, Schutz Y, de Tribolet N, Bayer-Berger M, Freeman J. Thyroid function in severely traumatized patients with and without head injury. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 80-6.
52. Jennings G, Bourgeois C, Elia M. The magnitude of the acute phase protein response is attenuated by protein deficiency in rats. *J Nutr* 1992; 122: 1325-31.
53. Doherty JF, Golden MHN, Raynes JG, Griffin GE, McAdam KP. Acute phase response is impaired in severely malnourished children. *Clin Sci* 1993; 84: 169-75.
54. Miholic J, Hudec M, Müller MM, Domanig E, Wolner E. Early prediction of deep sternal wound infection after heart operations by alpha-1 acid glycoprotein and C-reactive protein measurements. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 429-33.
55. Bernstein L, Bachman TE, Meguid M, *et al.* Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: standard of care. Prealbumin in nutritional care Consensus Group. *Nutrition* 1995; 11: 169-71.
56. Ingenbleek Y, Bernstein L. The nutritionally-dependent adaptive dichotomy (NAD) and stress hypermetabolism. *J Clin Ligand Assay* 1999 (sous presse).

Summary

Nutritional and endocrine determinants of stress

The injured body manifests a cascade of cytokine-induced metabolic responses aiming at developing defense mechanisms and tissue repair. Rising concentrations of counterregulatory hormones (cortisol, glucagon, catecholamines) and of growth hormone (GH) generate a stage of insulin resistance in healthy tissues, due to an acquired insulin post-receptor defect. The depression of both pituitary-thyroid axis and IGF-I production by the liver accounts for the slackening of energy and anabolic processes as the entire body economy is moving towards lipid dependency. The liver and damaged tissues react along pathways disconnected from central regulatory systems. Cytokines promote the hepatic transcriptional synthesis of acute-phase reactants at the expense of acute-booster reactants, notably transthyretin (TTR), retinol binding protein (RBP) and transcortin (CBG). Working as pro-hormonal reservoirs, TTR and RBP release substantial amounts of thyroxine and of retinol in the free form, allowing the overstimulation

of ligand-dependent processes. The enzymatic cleavage of CBG and TBG by activated neutrophils, and that of the main carrier-protein (BP3) of IGF-I in the bloodstream allows peak endocrine and mitogenic influences at the site of inflammation. Energy supply of the injured territory is insured by glycolytic anaerobiosis. Healthy tissues and damaged territory thus manifest divergent patterns of response to stressful agents. This adaptive dichotomy is strongly influenced by the preexisting nutritional status as assessed by TTR and RBP blood values. Following the free hormonal concept, the amplitude of thyro- and retinol-induced processes are determined by the fluxes of ligands released in free form, meaning proportionate to the decrement of their specific carrier-proteins. The review provides further insight into the molecular mechanisms whereby malnourished patients with low TTR and RBP blood concentrations display inappropriate responses and incur the risk of higher mortality rates.

Le 9^e Forum « Peau humaine et Société » sera organisé à Lyon le 17 mai 2000

Le Forum est une interface de rencontres et d'échanges entre les partenaires professionnels concernés par la peau humaine.

Il se veut une ouverture entre les sciences biologiques et médicales et les sciences sociales.

Les thèmes qui sont envisagés dans cette réunion sont multiples : historique, géographique, économique, sociologique, psychologique et culturel. C'est avant tout une ouverture sur la connaissance de l'homme.

Programme du Forum 2000

- Histoire du préservatif (J. Chevallier)
- Les cosmétiques du temps de l'Égypte pharaonique (Ph. Walter, J.-L. Lévêque)
- Histoire et problèmes actuels de l'Évolution (L. David)
- 1970-2000 : 30 ans de recherche dermatologique en France (D. Schmitt, V. Noly)
- La grande brûlure : approche historique et psychologique (J.-L. Foyatier)
- L'hypnose en dermatologie (P. Gengoux)
- Soleil et crèmes solaires : controverses et réalités (J.-F. Doré)

Pour plus de renseignements contacter :

Valérie Noly, Inserm Unité 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.
Téléphone : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90 – E-mail : u346@lyon151.inserm.fr