

Mise au point

Propriétés anti-inflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation

Anti-inflammatory effect of insulin in critically ill patients

F. Andreelli*, D. Jacquier, F. Keufer

Service de diabétologie–endocrinologie–nutrition, CHU Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

Disponible sur internet le 06 octobre 2006

Résumé

Depuis de nombreuses années, la question de l'emploi de l'insulinothérapie en réanimation a suscité un débat : pour quel(s) type(s) de patients ? Pour quelle(s) pathologie(s) ? Pour quel niveau de contrôle glycémique ? Pour quels risques ? Des études cliniques récentes ont montré que l'insulinothérapie réduit effectivement la mortalité des patients en réanimation. Au niveau moléculaire, l'insuline agit par au moins deux types de mécanismes chez le patient en réanimation : diminution de l'inflammation liée à l'accumulation d'acides gras libres dans les tissus dans un contexte d'insulinorésistance ; diminution de la production de radicaux libres induits par l'hyperglycémie. Par ces deux actions fondamentales, l'insuline préserve les fonctions mitochondriales (et donc les processus oxydatifs), augmente (ou préserve) la sécrétion d'adiponectine (facteur de protection du développement de l'insulinorésistance), et favorise l'activation de l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK), enzyme ubiquitaire de lutte contre le stress métabolique cellulaire. Ainsi, les dépôts lipidiques tissulaires toxiques sont déplétés, et la captation et l'utilisation du glucose (en particulier son oxydation) sont maintenues grâce à l'insulinothérapie. De plus, l'insuline préserve la microcirculation tissulaire et empêche l'hypoxie tissulaire en réduisant l'expression de la iNOS et son activité dans l'endothélium. Comme on le voit, les effets de l'insuline chez le patient en réanimation dépendent à la fois de phénomènes métaboliques mais aussi de phénomènes indépendants du métabolisme et en particulier du niveau glycémique témoignant d'effets anti-inflammatoires de l'insulinothérapie.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Critically ill patients requiring intensive care for more than a few days have a high risk of death. A tight control of glucose levels by intense insulin therapy reduced morbidity in critically ill patients. Insulin acts by two major molecular pathways: a. reduction of inflammation process induced by free fatty acids excess in tissues b. decrease of reactive oxygen species (ROS) production induced by hyperglycemia. By these actions, insulin preserve mitochondrial function, enhances adiponectin secretion and probably modulates AMP-activated protein kinase activity, which in turn depletes lipids depots in tissues and restores glucose uptake and oxidation. Furthermore, it has been recently established that insulin prevents microcirculation alteration and subsequent cellular hypoxia by reducing iNOS expression and activity in endothelium. So, beneficial effects of insulin in critically ill patients are dependent on metabolic and non-metabolic molecular pathways.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Glucotoxicité ; Lipotoxixité ; Réanimation ; Inflammation ; Insuline

Keywords: Critical illness; Glucose toxicity; Lipotoxicity; Inflammation; Insulin

1. Introduction

L'insulinorésistance est définie par une réduction de l'effet de l'insuline endogène ou exogène sur ses nombreux tissus

cibles. L'insulinorésistance, habituellement observée chez le sujet obèse diabétique ou non, s'observe également chez le patient en réanimation et dysglycémique. Des études récentes ont montré que le contrôle strict des effets délétères de l'insulinorésistance au moyen d'une insulinothérapie optimisée réduisait à la fois la morbidité et la mortalité en chirurgie cardiaque [1], en réanimation [2], au cours de l'infarctus du myocarde [3,4] et chez des modèles de rongeurs de choc endotoxi-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabrizio.andreelli@bch.aphp.fr (F. Andreelli).

nique [5]. Si les premières hypothèses concernant les effets bénéfiques de l'insulinothérapie sont focalisées sur le strict contrôle glycémique des patients, il semble que d'autres phénomènes non métaboliques soient impliqués. En effet, l'insuline n'est pas qu'une hormone hypoglycémiante mais agit aussi en tant que facteur de croissance, agent vasculotrope (via la régulation de la synthèse du NO), régulateur des métabolismes protéique et lipidique, agent anti-inflammatoire, autant de cibles potentielles thérapeutiques chez le sujet en réanimation.

2. Actions physiologiques de l'insuline. Sémiologie de l'insulinorésistance

Quelle que soit sa cause, l'insulinorésistance se manifeste par un certain nombre de désordres métaboliques et tissulaires identiques. L'insuline agit sur ses tissus cibles en se liant sur son récepteur membranaire (dont le nombre à la surface des cellules varie de manière considérable : moins de 50 récepteurs sur le globule rouge jusqu'à plus de 20 000 par hépatocyte) [Figs. 1,2]. L'insuline est une hormone hypoglycémiante car elle inhibe la production de glucose par le foie et augmente la consommation de glucose par le muscle squelettique qui oxyde et stocke le glucose sous forme de glycogène. L'insuline agit également positivement sur le métabolisme lipidique en favorisant le stockage des triglycérides ingérés dans l'adipocyte et surtout en réduisant la lipolyse qui est la libération de ces mêmes réserves lipidiques adipocytaires dans la circulation générale. Si l'adipocyte stocke effectivement des triglycérides, ceux-ci pour être libérés dans la circulation générale lors de la lipolyse doivent être hydrolysés en acides gras et glycérol. Ainsi, une réduction de l'effet de l'insuline sur l'adipocyte s'accompagnera forcément d'une augmentation de la lipolyse et donc d'une hausse de la concentration plasmatique d'acides

gras libres et de glycérol. Enfin, l'insuline positive la balance azotée et favorise le renouvellement des protéines musculaires.

L'insulinorésistance est par définition une réduction des effets de l'insuline au niveau de tous ces métabolismes. Une définition assez pragmatique de l'insulinorésistance est que les besoins en insuline nécessaires au contrôle des métabolismes glucidique et/ou lipidique soient supérieurs à 100 UI par jour ou supérieurs à 2 UI/kg par jour [6]. La réduction des effets de l'insuline conduit à de nombreuses conséquences (Fig. 3) :

- hyperglycémie par augmentation permanente de la production hépatique de glucose et réduction de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques ;
- augmentation de la lipolyse adipocytaire (entraînant une hausse de la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol) ;
- une adaptation initiale de l'insulinosécrétion endogène (qui augmente) pour essayer de compenser la réduction de l'effet de cette hormone sur les tissus.

On observe ainsi que si l'insuline est l'hormone anabolique de référence, l'installation d'une insulinorésistance favorise le gaspillage énergétique en empêchant les substrats glucidiques et lipidiques d'être stockés. Il y a encore peu de données sur l'implication de l'insulinorésistance sur la fonte musculaire du patient en réanimation, considérée actuellement comme plutôt la conséquence d'un excès d'hormones protéolytiques (cortisol, catécholamines).

3. Particularités respectives de l'insulinorésistance du patient diabétique de type 2 et du patient admis en réanimation

La pathologie où l'insulinorésistance a été le plus longuement étudiée est le diabète de type 2 (ancien diabète non insulino-dépendant) [7]. L'insulinorésistance est présente tout au long de la vie du patient diabétique de type 2 sans altérer à court terme son espérance de vie. Dans la physiopathologie de cette maladie, le développement d'un surpoids abdominal (répartition androïde des graisses avec accumulation de tissu adipeux autour des viscères abdominaux entraînant une hausse du tour de taille) entraîne une insulinorésistance qui s'aggrave avec le temps. Pour compenser la réduction des effets de l'insuline sur ses tissus cibles, la cellule β -pancréatique augmente l'insulinosécrétion. La normoglycémie est ainsi maintenue pendant quelques années grâce à cette hausse de l'insulinosécrétion endogène qui compense l'insulinorésistance. Mais des phénomènes toxiques particuliers décrits ci-dessous (en particulier les dépôts lipidiques pathologiques dans la cellule β -pancréatique) vont réduire ces phénomènes de compensation et on observe alors une chute de l'insulinosécrétion. L'insulinorésistance n'étant plus compensée, l'hyperglycémie apparaît (en particulier parce que la production hépatique de glucose n'est plus freinée correctement par l'insuline endogène). Ainsi, on estime qu'avant l'apparition de l'hyperglycémie, le

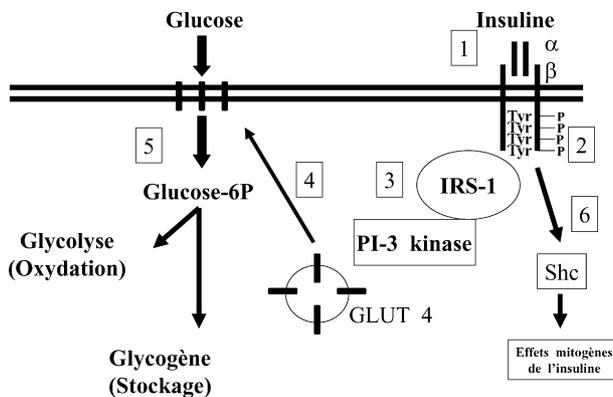


Fig. 1. Effets physiologiques de l'insuline.

L'insuline se fixe sur la sous-unité α de son récepteur (1) ce qui permet l'autophosphorylation de la sous-unité β sur des résidus tyrosine (Tyr-P) [2]. L'activation du récepteur permet de recruter l'IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) et la PI-3-kinase (phosphatidylinositol-3-kinase) [3] ce qui permet d'augmenter le transport de glucose intracellulaire sous l'effet de l'insuline en permettant la mobilisation de transporteurs spécifiques de glucose (dénommés GLUT4) du cytoplasme vers la membrane cellulaire (4). Le glucose est alors oxydé (glycolyse) ou stocké sous forme de glycogène (5). L'activation du récepteur permet également la phosphorylation de la protéine Shc (*Src homologous and collagen protein*) qui médie les effets mitogènes de l'insuline (6).

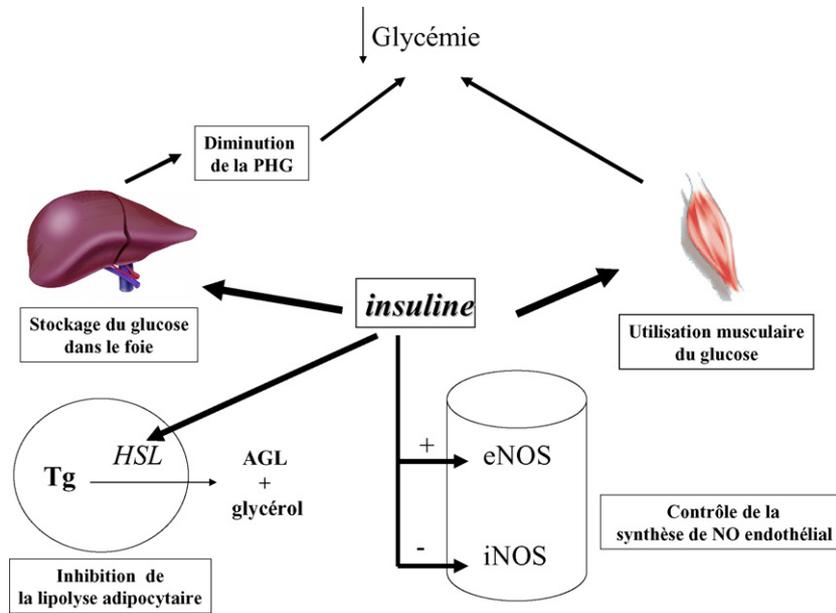


Fig. 2. Actions tissulaires de l'insuline.

L'insuline est une hormone hypoglycémisante car elle réduit la production hépatique de glucose et augmente l'utilisation musculaire du glucose. Elle réduit également la lipolyse adipocytaire (libération d'acides gras libres, AGL et de glycérol) en inhibant l'enzyme clef de la lipolyse (HSL ou hormone sensitive lipase) et permet ainsi de stocker dans l'adipocyte les réserves lipidiques sous forme de triglycérides (Tg). Enfin, l'insuline contrôle la synthèse et la disponibilité de NO endothélial en inhibant la iNOS (*inducible nitric oxid synthase*) et en activant la eNOS (*endothelial nitric oxid synthase*).

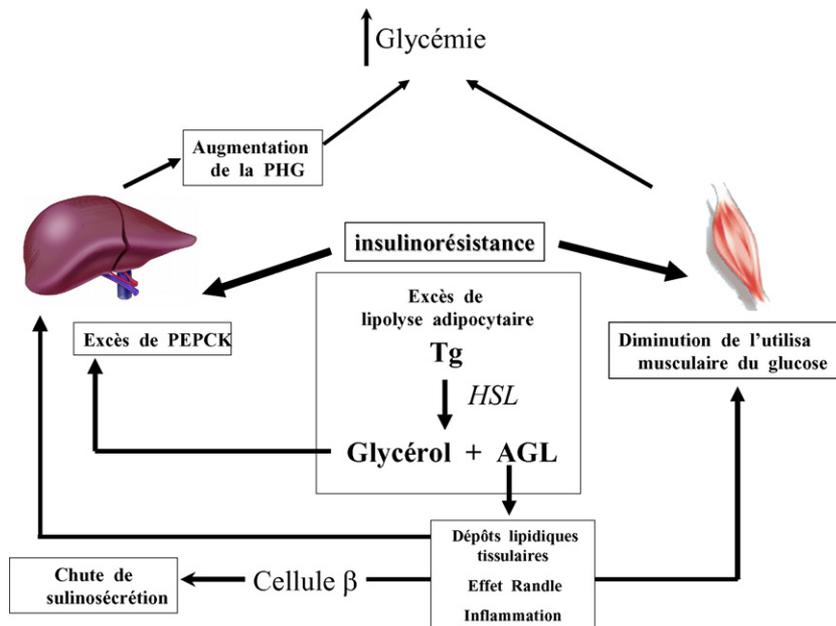


Fig. 3. Conséquences de l'insulinorésistance.

La réduction des effets de l'insuline s'accompagne d'une hausse de la lipolyse, d'une élévation de la concentration des acides gras libres circulants qui s'accumulent anormalement dans le foie, le muscle et la cellule β-pancréatique. Cela a pour conséquence, via des phénomènes inflammatoires et des mécanismes de compétition glucose-lipides appelé phénomène de Randle, de réduire l'utilisation musculaire du glucose, d'augmenter la production hépatique de glucose et de réduire l'insulinosécrétion. Le glycérol en excès (suite au défaut d'inhibition de la lipolyse) est capté par le foie et est transformé en glucose par la voie de la néoglucogénèse dont l'enzyme clef est la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), dont l'activité est exagérée en situation d'insulinorésistance.

patient diabétique de type 2 vit entre 10 et 15 ans insulinorésistant mais normoglycémique grâce à une adaptation de son insulinosécrétion. À ce stade, le patient est considéré comme insulinorésistant normoglycémique. Au stade suivant de diabète avéré, le patient reste insulinorésistant mais est hyperglycémique du fait de la chute de son insulinosécrétion.

De nombreuses études ont montré que l'insulinorésistance est un facteur indépendant de mauvais pronostic en réanimation sur le très court terme, qu'il y ait ou non une hyperglycémie [2,8]. Mais on voit bien que la cinétique des conséquences de l'insulinorésistance est très différente entre un patient diabétique de type 2 (où la durée des événements est à l'échelle de

décennies) et le patient en réanimation (où l'échelle de temps est de quelques jours à quelques semaines). On ne sait pas encore expliquer cette différence. En effet, les anomalies biologiques (production hépatique de glucose exagérée, réduction de la consommation de glucose par les muscles, dyslipidémie, phénomènes inflammatoires) sont strictement identiques entre ces deux populations. Par conséquent, on aurait tendance à postuler que l'insulinorésistance du sujet en réanimation est de même nature que celle du diabétique de type 2 mais particulière par une cinétique de développement accélérée. Cela reste à vérifier et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux préciser ce point. Malgré ces quelques interrogations, les connaissances concernant l'insulinorésistance du patient en réanimation ont bénéficié des recherches concernant le patient diabétique de type 2.

4. Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets physiologiques de l'insuline

L'insuline est une hormone qui ne pénètre pas dans les cellules. Elle se lie à un récepteur transmembranaire comportant deux types de sous-unités : la sous-unité α , qui lie l'insuline, la sous-unité β qui transduit le signal insulinique dans la cellule [9] (Figs. 1,2). Après liaison de l'insuline sur la sous-unité α , la sous-unité β s'autophosphoryle sur des résidus tyrosine. Cette autophosphorylation du récepteur est l'étape clef du signal insulinique. Il a ainsi pu être montré que dans la plupart des situations d'insulinorésistance, la principale anomalie n'est pas au niveau de la liaison de l'insuline sur son récepteur mais dans la réduction des capacités d'autophosphorylation du récepteur (ce qui entraîne un grave défaut d'action de l'insuline puisque son signal n'est plus transduit dans la cellule).

Lorsque le récepteur s'est autophosphorylé, de nombreuses protéines et enzymes intracellulaires s'associent au récepteur insulinique permettant l'activation de plusieurs voies de signalisation. La première voie comporte comme initiateurs l'IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) et la PI-3-kinase (*phosphatidylinositol-3-kinase*) [9]. Cette voie permet d'augmenter le transport de glucose intracellulaire sous l'effet de l'insuline en permettant la mobilisation de transporteurs spécifiques de glucose (dénommés GLUT4) du cytoplasme vers la membrane cellulaire. Celle-ci devient alors perméable au glucose sous l'effet de l'insuline. Une fois le glucose incorporé dans la cellule, l'insuline stimule également l'utilisation cellulaire du glucose, c'est-à-dire l'oxydation et le stockage du glucose sous forme de glycogène. Par cette voie de signalisation, l'insuline permet l'incorporation du glucose dans le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux ce qui rend en grande partie compte de l'effet hypoglycémiant de l'insuline. De plus, l'incorporation du glucose dans le foie sous forme de glycogène s'accompagne d'une réduction de la production hépatique de glucose. La seconde voie de signalisation de l'insuline implique la phosphorylation d'une protéine dénommée Shc (*Src homologous and collagen protein*) qui contrôle les effets nucléaires et mitogènes de l'insuline [9].

D'autres actions de l'insuline sont spécifiques d'organes. Ainsi, dans le tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipolyse (libé-

ration des réserves de triglycérides de l'adipocyte sous forme d'acides gras libres et de glycérol) en inhibant l'enzyme clef de la lipolyse, l'hormone sensitive lipase (HSL). Ainsi, sous l'effet de l'insuline, les concentrations sériques d'acides gras libres et de glycérol diminuent (c'est par exemple ce qui est constaté après un repas qui a stimulé la sécrétion endogène d'insuline). Au niveau de l'endothélium, l'insuline favorise la synthèse contrôlée de NO (*nitric oxid*) en phosphorylant (et activant) la eNOS (*endothelial nitric oxid synthase*) et en inhibant la iNOS (*inducible nitric oxid synthase*). Par ce biais, l'insuline participe aux phénomènes vasomoteurs endothéliaux.

5. Altérations moléculaires au cours de situations d'insulinorésistance

Quelle que soit la cause de l'insulinorésistance, un ou plusieurs des mécanismes ci-dessous peuvent altérer la signalisation insulinique et donc être responsable(s) d'un état d'insulinorésistance (Fig. 4). L'autophosphorylation du récepteur de l'insuline peut être inhibée par l'activité exagérée de tyrosines phosphatases (PTB1B) dont le rôle physiologique est d'interrompre la transmission du signal insulinique afin qu'il ne dure pas indéfiniment. L'activité des phosphatases de la famille de la PTB1B, exagérée lors des situations d'insulinorésistance, réduit en permanence la signalisation insulinique entraînant une réduction considérable des effets intracellulaires sur les deux voies de signalisation de l'insuline décrites ci-dessus

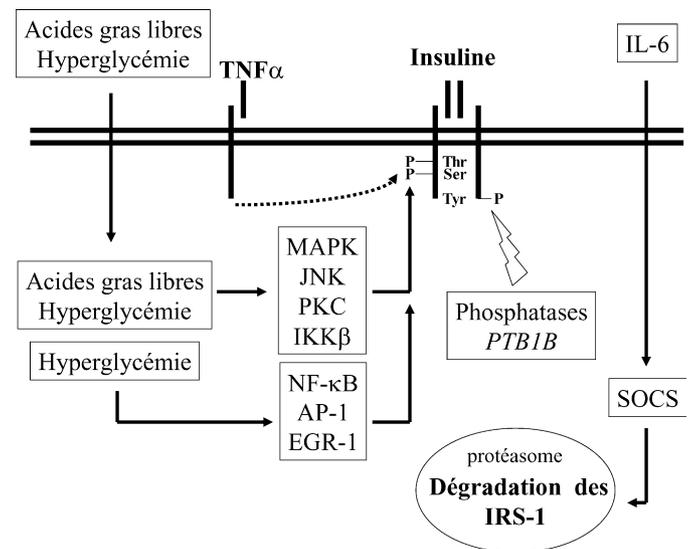


Fig. 4. Mécanismes moléculaires responsables de l'insulinorésistance.

Une activité anormalement élevée de phosphatases (PTB1B) provoque la déphosphorylation des résidus tyrosine du récepteur de l'insuline empêchant son activation. En se liant à son récepteur, le TNF- α provoque des phosphorylations anormales (sur des résidus thréonine et sérine) de la sous-unité β du récepteur de l'insuline ce qui limite son activation. Ce type de phosphorylation est également favorisé par les acides gras libres et l'hyperglycémie par le biais de kinases particulières : *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK), *atypical protein kinase C* (PKC) et *kinases inhibitor $\kappa\beta$ kinase* (IKK β), NF κ -B (nuclear factor κ -B), *l'activator protein-1* (AP-1) et le *early growth response-1* (EGR-1). L'IL-6 active les protéines SOCS (*suppressor of cytokine signalling proteins*) qui provoquent la dégradation anormale des protéines IRS dans le protéasome.

[7]. Un deuxième mécanisme de réduction de la transmission de la signalisation de l'insuline est la phosphorylation de la sous-unité β du récepteur sur des résidus sérine et thréonine en lieu et place des résidus tyrosine. Ces phosphorylations anormales du récepteur de l'insuline bloquent également les deux voies de signalisation de l'insuline [7]. Dans les situations de stress métabolique ou d'inflammation, ces phosphorylations pathologiques sont réalisées par l'intermédiaire de kinases particulières dont l'expression et l'activité intracellulaire augmentent : *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), *c-Jun NH₂-terminal kinase* (JNK), *atypical protein kinase C* (PKC) et *kinases inhibitor $\kappa\beta$ kinase* (IKK β) [7]. Un troisième type de mécanisme décrit est une dégradation pathologique des protéines IRS (premiers partenaires du récepteur de l'insuline activé) par la famille des « suppressor of cytokine signalling proteins » (SOCS) [7]. Les SOCS adressent les IRS dans le protéasome, un compartiment intracellulaire responsable de la dégradation des protéines. Cela a pour conséquence une réduction de l'intensité du signal insulinique faute de relais intracellulaire.

6. Mécanismes moléculaires des effets bénéfiques de l'insuline chez le patient en réanimation

6.1. L'insuline en tant qu'antagoniste hormonal

Les niveaux élevés de cortisol et de catécholamines (comme observés chez le patient en réanimation) sont suffisants pour induire un état d'insulinorésistance. Il est maintenant clairement établi que le cortisol en excès induit la transcription et l'activité de l'enzyme hépatique phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), responsable de la voie néoglucogénique (c'est-à-dire la synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques comme le glycérol) [Fig. 3] [10]. Un excès de PEPCK est suffisant pour induire une production hépatique de glucose exagérée qui favorise à son tour l'apparition d'une hyperglycémie et donc un diabète [11]. L'insuline est un puissant inhibiteur de la PEPCK. En situation d'excès de cortisol, les doses d'insuline nécessaires pour inhiber la PEPCK hépatique sont plus importantes qu'en physiologie témoignant de l'installation d'une insulinorésistance hépatique directement proportionnelle aux effets de l'excès de cortisol (et donc du niveau d'augmentation de la PEPCK). Les catécholamines endogènes (ou exogènes comme employées en réanimation) augmentent la quantité d'AMPc intrahépatique qui également active la PEPCK. De même que pour le cortisol, l'insuline inhibe les effets des catécholamines sur la PEPCK ce qui permet de réduire la production hépatique de glucose et de contrôler au mieux la glycémie. On voit donc que l'excès de cortisol et les catécholamines sont responsables d'une insulinorésistance hépatique. Le contrôle de l'hyperglycémie en réanimation par l'insuline exogène passe en grande partie par le contrôle de la production hépatique de glucose et donc par le contrôle de la PEPCK. Dans l'étude randomisée de van den Bergh et al. à Leuven, un contrôle insuffisant de l'expression de la PEPCK hépatique (étudié par biopsie hépatique) par l'insuline exogène était un facteur de mauvais pronostic indé-

pendant chez les patients admis en réanimation [12]. Le contrôle optimal de la PEPCK peut nécessiter chez certains patients jusqu'à 200 UI d'insuline par jour voire plus.

6.2. Lipotoxicité et glucotoxicité

Il est connu depuis de nombreuses décennies que les patients insulinorésistants diabétiques de type 2 ont une concentration élevée d'acides gras libres circulants. Cela témoigne comme nous l'avons vu d'une réduction des effets de l'insuline sur le tissu adipeux (stimulation de la lipolyse). Il y a plus de 40 ans, Randle et al. ont démontré que des concentrations élevées d'acides gras libres (AGL) induisaient une insulinorésistance au niveau du muscle squelettique [13]. Randle a en effet montré que le glucose et les AGL étaient en compétition comme substrat énergétique et que plus la concentration en AGL est élevée, plus ceux-ci sont utilisés par le muscle au détriment du glucose. Ce mécanisme de compétition porte le nom de « mécanisme de Randle » (Fig. 3). Cela conduit à une réduction de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires imprégnées d'insuline. Ce mécanisme est donc une cause d'insulinorésistance. Après cette description initiale, les mécanismes moléculaires en cause dans ce processus ont pu être mieux compris récemment. Une hausse de la concentration plasmatique d'AGL induit une accumulation intracellulaire de lipides non seulement dans les muscles (comme décrit par Randle) mais aussi dans le foie et la cellule β -pancréatique comme on le sait maintenant [14]. L'accumulation lipidique intracellulaire hors adipocyte est extrêmement anormale et induit l'augmentation de l'activité d'enzymes délétères vues précédemment (PKC, IKK β , JNK) ainsi que des phosphorylations sérine-thréonine du récepteur de l'insuline, autant de phénomènes qui réduisent la signalisation insulinique et induisent une insulinorésistance au niveau de tous ces organes (Figs. 3,4). Ce type de mécanisme qui induit une insulinorésistance à la fois musculaire et hépatique, peut être reproduit par une perfusion d'émulsion lipidique y compris chez le sujet sain préalablement non insulinorésistant [15]. Chez le sujet diabétique de type 2, c'est l'accumulation de tissu adipeux en intra-abdominal (augmentation du tour de taille) qui est une source exagérée d'acides gras libres car ce tissu a un haut niveau de lipolyse [7]. La conséquence en est une accumulation pathologique de lipides dans le foie (responsable de la stéatose hépatique ou NASH et d'une hausse de la production hépatique de glucose) et dans le muscle squelettique (ce qui génère une insulinorésistance musculaire). Un mécanisme aggravant est qu'une fois induite, l'insulinorésistance altère par elle-même les moyens de défense cellulaire. En effet, les cellules peuvent se débarrasser des dépôts lipidiques anormaux en oxydant ces lipides dans les mitochondries. Or il s'avère que l'oxydation mitochondriale des lipides dépend de la signalisation insulinique [16]. Ainsi, au cours du développement de l'insulinorésistance, un phénomène auto-entretenu apparaît : les dépôts lipidiques réduisent l'action de l'insuline et créent une insulinorésistance qui réduit l'oxydation des lipides et donc limite la disparition des lipides stockés ce qui favorise la poursuite de l'accumulation des lipides dans les tissus ce

qui aggrave l'insulinorésistance... Par ailleurs, dans la cellule β pancréatique, les dépôts lipidiques provoquent la libération de radicaux libres qui altèrent l'insulinosécrétion [17]. Si celle-ci se réduit, nous avons vu qu'il ne peut plus y avoir de compensation de l'insulinorésistance et l'hyperglycémie apparaît. La confrontation d'études épidémiologiques et des recherches fondamentales chez l'homme et l'animal montre que le diabète avec insulinorésistance est certes défini par une hyperglycémie mais que sa cause résulte une disponibilité accrue en acides gras libres cause initiale de l'insulinorésistance puis cause secondaire de la chute de l'insulinosécrétion. Le diabète de type 2 est donc une maladie... lipidique ! [7] Tous ces phénomènes ont bien été mis en évidence dans l'étude de Leuven où la correction des anomalies biologiques lipidiques par l'insuline a eu un effet supérieur pour la survie par rapport à la correction de l'hyperglycémie suggérant que les phénomènes lipotoxiques participent bien à la physiopathologie de la défaillance multiviscérale [18].

Encore plus récemment, d'autres conséquences de l'accumulation des lipides dans les tissus ont pu être mises en évidence. On sait maintenant que l'accumulation d'AGL dans le foie induit une inflammation intrahépatocytaire et une sécrétion de TNF- α et d'IL-6 (*tumour necrosis factor α [TNF α] and interleukin 6*), cytokines inflammatoires systémiques [19]. Les patients diabétiques de type 2 et les patients en réanimation ont en commun des taux plasmatiques élevés de TNF- α et d'IL-6. Ces deux cytokines induisent ou pérennisent l'insulinorésistance (Fig. 4). Le TNF- α auto-entretient l'insulinorésistance en empêchant l'insuline d'inhiber la lipolyse adipocytaire [19]. Ainsi, l'adipocyte libère ses réserves d'acides gras dans la circulation ce qui participe à la diffusion et au stockage des lipides dans les organes comme le muscle ou le foie. Par ailleurs, le TNF- α est un puissant inhibiteur de la signalisation insulinaire. En effet, en se liant à son récepteur membranaire, le TNF- α provoque la phosphorylation sérine-thréonine des récepteurs insulinaires voisins réduisant la signalisation de l'insuline. L'IL-6 quant à elle inhibe la signalisation insulinaire en augmentant l'expression des protéines SOCS, qui, nous l'avons vu, augmentent la dégradation des protéines IRS [19].

Dans l'étude randomisée de Leuven, il a clairement été établi qu'un contrôle de la glycémie (ou tout au moins l'évitement d'une hyperglycémie chronique) par l'insulinothérapie en réanimation était un facteur indépendant de survie [2]. Les études menées chez le diabétique de type 2 avaient déjà montré que l'hyperglycémie chronique provoquait l'apparition de phénomènes toxiques cellulaires qui aggravaient à la fois l'insulinorésistance des tissus et la chute de l'insulinosécrétion. En effet, le glucose en excès a une activité pro-inflammatoire en induisant l'expression cellulaire de médiateurs de l'inflammation comme le nuclear factor κ -B (NF κ -B), l'activator protein-1 (AP-1) et le *early growth response-1* (EGR-1) [7] (Fig. 4). Par ailleurs, comme les AGL en excès, le glucose induit l'expression de JNK et de IKK β dont on a vu le rôle néfaste sur la sensibilité à l'insuline. L'insuline, en inhibant la transcription des facteurs pro-inflammatoires et en réduisant l'expression de JNK et de IKK β , protège la cellule des phéno-

mènes toxiques en rapport non seulement avec les dépôts lipidiques mais aussi en rapport avec l'hyperglycémie chronique. Ces phénomènes toxiques sont regroupés sous les vocables « glucotoxicité et lipotoxicité », et conduisent à la production finale de radicaux libres hautement toxiques pour les cellules [7,19]. Par ce type de mécanisme, il est maintenant admis que l'insuline a des effets anti-inflammatoires.

7. Nouvelles cibles thérapeutiques potentielles de l'insuline chez le patient en réanimation

7.1. L'adiponectine et l'AMP-activated protein kinase (AMPK)

L'adiponectine est une protéine de découverte récente synthétisée exclusivement par l'adipocyte et dont les effets métaboliques sont favorables [20]. En effet, dans différents modèles de rongeurs insulinorésistants, l'administration de l'adiponectine induit en aiguë ou en chronique une oxydation des lipides intratissulaires, une déplétion des organes des dépôts lipidiques anormaux et une diminution de l'insulinorésistance [20]. Cela s'accompagne en particulier d'un contrôle optimal de la PEPCK hépatique et donc de la réduction de la production hépatique de glucose [20]. Ces effets bénéfiques de l'administration de l'adiponectine sont très encourageants pour la prise en charge thérapeutique des situations d'insulinorésistance dans un futur proche. Les effets tissulaires de l'adiponectine sont médiés par l'activation d'une protéine ubiquitaire appelée « AMP-activated protein kinase » ou AMPK [16]. Cette enzyme favorise l'entrée des lipides dans la mitochondrie puis leur oxydation ce qui permet la déplétion lipidique des tissus et donc la réduction des effets toxiques de ces dépôts sur la signalisation insulinaire. Il est intéressant de noter que toutes les situations d'insulinorésistance (chez l'animal mais aussi chez l'homme) s'accompagnent d'une réduction de la synthèse d'adiponectine par l'adipocyte privant l'organisme d'un facteur important de protection métabolique. Les mécanismes de cette réduction de l'adiponectinémie ne sont pas encore imparfaitement compris même s'il a été prouvé que les cytokines inflammatoires induites au cours des situations d'insulinorésistance altèrent la synthèse endogène d'adiponectine. L'insulinothérapie, par ses propriétés anti-inflammatoires, pourrait favoriser le maintien ou la hausse de la sécrétion d'adiponectine permettant de préserver les actions bénéfiques de cette hormone.

7.2. L'endothélium en tant que cible de l'insuline

L'altération de la microcirculation et l'hypoxie cellulaire qui en résulte compromettent le pronostic du patient en réanimation [21]. La synthèse de NO endothélial dépend à la fois de la eNOSynthase (eNOS) et de la iNOSynthase (iNOS), deux enzymes aux régulations différentes [21] (Fig. 2). L'induction de la eNOS permet la synthèse de faibles quantités de NO aux propriétés vasodilatatrices alors que l'induction de la iNOS provoque la synthèse de fortes quantités de NO qui altèrent l'endothélium. L'insuline, inhibe la synthèse de la iNOS ce qui est un premier mécanisme pour empêcher la hausse des

taux de NO endothélial, l'altération de la microcirculation et la défaillance multiviscérale. Un autre mécanisme est que l'insuline active l'AMPK endothéliale qui à son tour phosphoryle (et active) la eNOS permettant une libération contrôlée de NO dans l'endothélium [21]. L'insuline apparaît ainsi comme un facteur de protection de la microcirculation en contrôlant la synthèse de NO endothélial par sa double action, inhibition de la iNOS et activation de la eNOS.

8. Conclusion

Le contrôle de la glycémie chez les patients en réanimation permet d'améliorer leur pronostic quel que soit le motif d'admission. Cependant, il est maintenant certain que l'insuline ne joue pas ce rôle bénéfique uniquement par son rôle hypoglycémiant mais également en limitant les effets délétères de l'insulinorésistance chez ces patients. En effet, l'insuline agit de multiples manières :

- en réduisant la toxicité des dépôts lipidiques pathologiques (foie, muscle squelettique, cellule β -pancréatique) et les phénomènes de glucotoxicité ;
- en réduisant les phénomènes inflammatoires systémiques ;
- en favorisant la sécrétion d'adiponectine ;
- en protégeant l'endothélium et la microcirculation.

Comme il n'a pas été retrouvé de profil type de patient ou de motif d'admission en réanimation plus favorable pour le développement d'un état d'insulinorésistance et parce que l'absence d'hyperglycémie n'exclut pas l'existence d'un état d'insulinorésistance (puisque nous avons vu que l'hyperglycémie n'existe que si l'insulinosécrétion endogène est déficitaire ce qui est loin d'être le cas de tous les patients de réanimation), il est théoriquement nécessaire de dépister l'insulinorésistance systématiquement chez tout patient admis en unité de soins intensifs. Mais quel critère biologique faudrait-il alors choisir comme marqueur optimal (en termes de sensibilité et de spécificité) d'une insulinorésistance chez un patient admis en réanimation :

- l'insulinémie ?
- la concentration d'acides gras libres ?
- de nouveaux marqueurs de la sensibilité à l'insuline comme l'adiponectine ?

Références

- [1] Fumary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007–21.
- [2] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [3] Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849–54.
- [4] Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626–32.
- [5] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflam-matory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084–93.
- [6] Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19(7):527–34.
- [7] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333–46.
- [8] McMahan MM, Miles JM. Glycemic control and nutrition in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(2):120–3.
- [9] Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: the insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:972–9.
- [10] Hanson RW, Reshef L. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu Rev Biochem* 1997;66:581–611.
- [11] Valera A, Pujol A, Pelegrin M, Bosch F. Transgenic mice overexpressing phosphoenolpyruvate carboxykinase develop non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9151–4.
- [12] Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5516–23.
- [13] Shuldiner AR, McLenithan JC. Genes and pathophysiology of type 2 diabetes: more than just the Randle cycle all over again. *J Clin Invest* 2004;114:1414–7.
- [14] Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999;42:113–6.
- [15] Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B α . *Diabetes* 2002;51:2005–11.
- [16] Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol* 2006;574(Pt 1):41–53.
- [17] Dubois M, Kerr-Conte J, Gmyr V, Bouckennooghe T, Muharram G, D'Herbomez M. Non-esterified fatty acids are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration. *Diabetologia* 2004;47:463–9.
- [18] Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219–26.
- [19] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–9.
- [20] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–51.
- [21] Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115:2277–86.