



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Page d'accueil : <http://france.elsevier.com/direct/reaurg>



Hyperglycémie et inflammation

D'après la communication
de Didier Payen de la Garanderie et Charles Damoiseil

Département d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France

Contexte

Il est bien établi que l'inflammation et la dysfonction endothéliale, au cours du sepsis, sont à l'origine de l'infiltration de divers organes par des cellules immunocompétentes qui, jouant leur rôle cytotoxique génèrent la défaillance d'organe.

Il est, par ailleurs, reconnu que l'hyperglycémie est une situation qui favorise l'inflammation et que le tissu immunitaire, comme les cellules endothéliales et le cerveau, sont non insulino-dépendants pour la captation du glucose. Ceci revient à dire que l'entrée passive du glucose dans ces différentes cellules, dépend essentiellement du gradient intra/extra cellulaire de glucose. En conséquence, un contrôle glycémique strict au cours du sepsis diminue le gradient de glucose extra/intra-cellulaire, diminue le glucose entrant dans la cellule avec, comme conséquences : une glycolyse moindre, moins de pyruvate formé, moins de phosphorylation oxydative, moins de synthèse d'ATP et, donc moins d'énergie pour la cellule. L'inverse est probablement vrai, mais reste mal étudié. On ne connaît pas vraiment l'impact de l'hyperglycémie aiguë sur le métabolisme de la cellule immunitaire.

Deux questions s'imposent :

- L'élévation du glucose extracellulaire au cours du stress est-elle adaptée aux besoins de cette cellule immunitaire ?
- La réponse immunitaire dépend-elle en grande partie de cette énergie fournie à la cellule ? Dès lors, la régulation de la glycémie constitue-t-elle une voie de modulation inflammatoire importante ?

Dans les premiers essais cliniques au cours du sepsis, le contrôle strict de la glycémie entraîne une diminution de la

mortalité [1, 2], de l'incidence des infections nosocomiales et de la défaillance d'organes [1, 3]. Si le mécanisme n'est que suggéré, il pourrait résulter d'une certaine part de modulation de l'inflammation vers l'atténuation, protégeant donc les différents organes infiltrés. Il reste à démontrer le ou les mécanismes de modulation de l'inflammation engendrés par le contrôle glycémique.

La stratégie d'investigation de cette question peut alors se décliner comme suit :

- préciser la relation entre métabolisme du glucose intracellulaire et immunité, en particulier selon le type cellulaire : monocytes, polynucléaires, lymphocytes ;
- préciser la différence d'état métabolique entre une cellule immunitaire quiescente et une cellule immunitaire activée ?
- préciser les fonctions de la cellule immunitaire susceptibles d'être modifiées par l'environnement glycémique ;
- cerner la ou les différences entre l'hyperglycémie aiguë du contexte de réanimation et l'imprégnation hyperglycémique chronique du diabète.

À toutes ces approches, s'ajoute une question qui paraît fondamentale, du point de vue de la pratique en réanimation : le contrôle glycémique préconisé en réanimation doit-il concerner les apports nutritionnels en glucose, compléter la régulation engendrée par une hyperglycémie provoquée, ou bien concerner une hyperglycémie endogène au cours du « stress », sans aucun lien avec des apports exogènes en glucose, qui pourrait être adaptative et normale ? Cela revient à poser la question de l'impact de l'hyperglycémie endogène par rapport à celui de l'hyperglycémie induite par l'apport nutritionnel exogène. En

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : dpayen1234@aol.com

complément, on peut s'interroger sur le rôle de la privation de glucose induite par le jeûne par rapport au contrôle insulinique de la glycémie. Répondre à ces questions permettrait probablement de résoudre le conflit actuel entre partisans et opposants du contrôle glycémique serré chez les patients en réanimation.

Études expérimentales et cliniques

Une étude expérimentale de notre équipe, datant d'une dizaine d'années [4] a établi que le métabolisme du glucose interférait bien avec les réponses hémodynamiques, métaboliques et inflammatoires de lapins soumis à un choc par injection de lipopolysaccharide (LPS). Le LPS injecté en intra-veineux engendrait sur 3 groupes d'animaux (normalement nourri ; à jeun pendant 24h ; et à jeun rechargé en glucose intra-portal), une hypotension similaire (- 20 %, $p < 0.05$). Cependant, les animaux normalement nourris présentaient une forte vasoconstriction systémique (diminution forte du débit cardiaque) et portale, avec acidose lactique et une hyperglycémie ; les animaux à jeun, présentaient des débits sanguins maintenus (aorte et la veine porte), sans acidose métabolique ni hyperglycémie ; enfin, les animaux recevant un apport nutritionnel en glucose intra portal, présentaient un tableau analogue au premier groupe d'animaux, mais beaucoup plus intense. Cette étude accorde donc un rôle majeur à l'apport en glucose nutritionnel dans les réponses au LPS chez le lapin sain. Elle montre pour la première fois que la réponse inflammatoire est dépendante de la charge en glucose, en particulier au cours de l'apport aigu intra-portal. Le jeûne semble être au plan expérimental, la situation la meilleure pour répondre à une agression inflammatoire.

Quelques années plus tôt, nous avons montré chez des transplantés hépatiques, que dans la période post-opératoire (J14), l'alimentation en glucose engendrait des modifications majeures de l'hémodynamique du greffon hépatique, siège du conflit inflammatoire [5]. Les débits artériels hépatique et portal étaient mesurés par l'implantation de capteurs Doppler conservés 7 jours, avant leur retrait. A la reprise de l'alimentation (J14-J15), un apport exclusif de 150 g d'hydrates de carbone liquide engendrait un quasi-arrêt du flux artériel hépatique entre la 30 minutes et la 2^e heure (- 87 %, $p < 0,001$). Cette vasoconstriction artérielle hépatique est spécifique du glucose, le fructose, les acides aminés, et les acides gras ne reproduisant pas cet effet. Par quel mécanisme la vasoconstriction intense et durable est elle provoquée à partir du glucose ? La première hypothèse concerne la production de radicaux oxygénés, puissants vasoconstricteurs artériels. L'origine de ces radicaux oxygénés peut être multiple : cellules circulantes, cellules vasculaires locales, cellules tissulaires hépatiques ou infiltrantes du foie...

Le professeur G. Van den Bergh, a particulièrement étudié les effets du contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive chez les patients de réanimation. Dans une première étude [1], elle a rapporté les effets bénéfiques sur la mortalité et la morbidité du maintien par l'insulinothérapie d'une glycémie ≤ 110 mg/dl chez des patients en USI, essentiellement après une intervention chirurgicale.

De nombreuses réserves ont été formulées, dont celles sur les effets bénéfiques potentiels de ce traitement chez des patients recevant des apports nutritionnels importants en glucose. Dans un autre essai [3], chez 1200 patients en USI médicales pour défaillances d'organes, le même auteur relève que l'insulinothérapie intensive qui contrôle strictement la glycémie réduit de façon significative la morbidité (défaillance d'organe) chez tous les patients, mais pas la mortalité hospitalière, comme dans la première étude. De plus, de façon difficile à comprendre, il semblait que la mortalité puisse être accrue pour les patients sous insulinothérapie intensive séjournant moins de 3 jours, alors que ce contrôle n'améliorait pas la survie pour ceux restant plus de 3 jours. Ces résultats semblent en faveur du maintien d'un gradient extra-intracellulaire du glucose au cours des 3 premiers jours d'hospitalisation en USI pour les patients évoluant les plus vite. Le maintien de ce gradient plus longtemps et donc de la potentielle agression inflammatoire semble *a contrario* délétère, au moins sur les défaillances d'organes. Il reste difficile de comprendre comment la réduction significative des défaillances d'organes n'engendre pas de différence de mortalité. L'étude récente publiée en Janvier 2008 [6] suggère que le contrôle strict de la glycémie, non seulement n'améliore pas la survie, mais semble l'aggraver, en particulier du fait des nombreuses hypoglycémies. De plus, même dans le groupe de patients ne présentant pas d'hypoglycémie grave, le bénéfice de ce contrôle strict de la glycémie ne se confirme pas.

Comment le glucose peut-il modifier la réponse immunitaire ?

S'il est connu que le glucose a une activité pro-inflammatoire [7], le ou les mécanismes de cette action restent largement à analyser. Puisque les travaux récents concernaient des situations aiguës et que le contrôle aigu de la glycémie excluait les sujets diabétiques, il est logique d'analyser le rôle du glucose en aigu sur la réponse immuno-inflammatoire. Sur des marqueurs biologiques classiques (taux de cytokines ; niveau de médiateurs pro et anti-inflammatoires) le contrôle de la glycémie n'a pas engendré de différence très significative chez l'homme [8]. Au niveau transcriptionnel, les études transcriptomiques ne suggèrent pas de modification d'expression génique des enzymes clés du métabolisme du glucose [9]. On note cependant des modifications transitoires de la fonction mitochondriale, qui n'assure plus la production d'ATP de façon couplée à la consommation d'oxygène mitochondriale [10]. Il faut donc envisager des mécanismes plus indirects du glucose sur l'inflammation.

Ex vivo, en présence d'une augmentation de la concentration de glucose extracellulaire, les cellules immunitaires augmentent la production de cytokines pour un même *stimulus* [11]. Par ailleurs, il est démontré depuis longtemps que le « burst oxydatif » est amplifié en présence de glucose élevée [12]. Dès lors, il semble attractif de faire l'hypothèse d'un impact d'une concentration élevée de glucose extracellulaire immunitaire sur la synthèse et la production de radicaux oxygénés.

Nous avons testé cette hypothèse à partir de cellules mononucléées sanguines provenant de volontaires sains et de patients septiques [13]. On peut résumer les résultats obtenus de la façon suivante :

- l'augmentation du glucose extracellulaire de ces cellules accroît l'incorporation du glucose dans la cellule ;
- ce glucose est métabolisé normalement dans la glycolyse surtout, aboutissant au pyruvate qui entre dans le cycle de l'acide citrique et fournit de l'ATP de façon couplée.

La simulation de la cellule par un agoniste (PMA+ ionomycine) engendre une augmentation de la consommation d'oxygène (VO_2) de la cellule. Cette augmentation de VO_2 n'est que peu mitochondriale, mais surtout extra-mitochondriale.

La voie extra-mitochondriale principale utilisant cet O_2 semble être la production de ROS, puisque le blocage de la NADPHoxydase (enzyme clé de la synthèse des ROS) annule cette augmentation de VO_2 .

Il faut noter de façon fondamentale, que les cellules de volontaires sains incubées avec du plasma de patients en choc septique, ont les mêmes augmentations de VO_2 d'origine radicalaire que les cellules septiques, autorisant à travailler sur le modèle cellules saines/plasma septique.

L'augmentation de la concentration de glucose extracellulaire, engendre toujours une augmentation de la VO_2 , des cellules saines, des cellules septiques, et des cellules saines incubées avec du plasma septique. Cette augmentation de VO_2 est totalement liée à la production de ROS, puisque totalement bloquée par les inhibiteurs de la NADPHoxydase.

Le lien entre ROS et niveau de glucose intracellulaire, pourrait être la production de NADPH, substrat essentiel de la NADPHoxydase, produit par le shunt des pentoses phosphates de la glycolyse. Ce point est démontré par le fait que le blocage des enzymes clés de ce shunt, engendre un blocage de la production de NADPH, et par la suite de l'élévation de la VO_2 au cours de l'élévation du glucose. Cette démonstration confirme le lien pro-inflammatoire par le biais des ROS entre le glucose et la réponse inflammatoire accrue.

En conclusion, la charge en glucose péri-cellulaire immunitaire, en l'occurrence la glycémie quand on parle des cellules sanguines, augmente le niveau de glucose intracellulaire, la glycolyse, et le shunt des pentoses. Cette action est encore plus marquée quand les cellules sont septiques ou bien saines mais incubées avec du plasma septique. Ce glucose engendre la production accrue de NADPH, substrat essentiel de la NADPHoxydase, enzyme clé de la production de ROS par la cellule immunitaire. La pro-

duction de ROS glucose dépendante, engendre une réponse inflammatoire non spécifique accrue, pouvant expliquer les résultats cliniques. Cela n'implique pas une action positive ou négative, mais simplement adaptée ou excessive pour la tolérance du patient.

Références

- [1] Van den Berghe G. Molecular biology: a timely tool for further unraveling the «diabetes of stress». *Crit Care Med* 2001;29:910-1.
- [2] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama* 2003;290:2041-7.
- [3] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- [4] Losser MR, Bernard C, Beaudeux JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83:1566-74.
- [5] Payen D, Fratacci M, Dupuy P, et al. Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery* 1990; 107:417-7.
- [6] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- [7] Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H. Anti-inflammatory effects of insulin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:511-7.
- [8] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95.
- [9] Calvano SE, Xiao W, Richards DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005;437:1032-7.
- [10] Belikova I, Lukaszewicz AC, Faivre V, et al. Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:2702-8.
- [11] Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism* 2004;53:330-4.
- [12] Mohanty P, Hamouda W, Garg R, et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-3.
- [13] Payen D, Damoisel C, Belikova Y, Faivre V, Losser M. Hyperglycemia alters human peripheral blood mononuclear cells oxygen consumption in control and septic conditions. *Crit Care Med* 2007;35:1005.