

2m11.2692.7

Université de Montréal

**Effet des infections bronchiques sur la dépense énergétique et le
métabolisme des protéines chez des hommes et des
femmes atteints de fibrose kystique.**

Par

**DR. Droz Colin Fenestor
Département de Nutrition
Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
En Nutrition**

Décembre 1998

**© Droz Colin Fenestor
Université de Montréal**



QU

145

U58

1999

V.004

APR 11 1999

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Effet des infections bronchiques sur la dépense énergétique et le
métabolisme des protéines chez des hommes et des
femmes atteints de fibrose kystique.**

Présenté par:

DR. Droz Colin Fenestor

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Michèle Houde Nadeau: président-rapporteur

DR. Dominique Garrel: directeur de recherche

Marc Prentki: membre du jury

Mémoire accepté le:

99.01.18

GÉNÉRALITÉS (FK)

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique mortelle la plus répandue dans les populations d'origine caucasienne. Les infections pulmonaires, à la fois chroniques et récurrentes, représentent la principale cause de mortalité de la maladie.

Cette maladie est transmise selon le mode autosomique à caractère récessif. La fréquence des personnes hétérozygotes, porteurs sains d'une mutation, est d'environ 1 pour 20. Au Canada, l'incidence de la maladie est estimée à 1 cas sur 2000 naissances vivantes. Les bactéries demeurent les plus importants microorganismes responsables de la progression de la maladie pulmonaire chez les patients atteints de la fibrose kystique.

La plupart des manifestations cliniques sont dues à un assèchement et à un épaissement de toutes les sécrétions entraînant une obstruction des canaux excrétoires des glandes exocrines et des conduits des systèmes digestif et respiratoire.

Au niveau du pancréas, l'obstruction de ses canaux par accumulation de matériel sécrétoire empêche l'écoulement du suc dans la lumière duodénale, provoquant ainsi une mauvaise digestion caractérisée par une déficience en vitamines liposolubles et une baisse dans l'absorption des graisses et des protéines. Les patients ainsi atteints excrètent souvent des selles abondantes nauséabondes avec stéatorhée, et environ 85% de ces sujets nécessitent une enzymothérapie par l'administration orale d'extraits pancréatiques gastroprotégés. Chez quelques patients, la destruction du pancréas conduit également à une insuffisance endocrinienne pancréatique et au

diabète sucré insulino-dépendant.

Au niveau des glandes sudoripares, l'altération du transport électrolytique dans les canaux glandulaires produit une sueur dont la teneur en sodium et du chlore est trop élevée, d'où la particularité du diagnostic classique portant sur concentration accrue des ions chlore sudoripares. Cependant, une perte d'électrolytes peut conduire à un état de prostration hyperthermique et à la constitution éventuelle d'une alcalose métabolique chez les nouveau-nés.

Au niveau du système hépato-biliaire, l'obstruction des canaux biliaires intrahépatiques entraîne une cirrhose et une hypertension portale.

Au niveau intestinal, la déshydratation du contenu intestinal conduit à l'iléus méconial, qui requiert une intervention chirurgicale chez environ 10%-20% des patients adultes.

Les hommes ayant la fibrose kystique sont presque toujours stériles à cause d'une obstruction du canal déférent et du corps de l'épididyme. De même, la fécondité est réduite chez les femmes ayant cette maladie en raison des modifications du mucus cervical. Ce mucus est très visqueux et riche en sulfate dans le canal cervical, ce qui fait de lui une barrière partielle à la conception.

La cause majeure de mortalité reste l'insuffisance respiratoire, qui est la conséquence de la bronchite chronique, purulente et progressivement destructrice, conduisant à la bronchectasie.

Le gène dont les mutations sont responsables de la fibrose kystique fut tout d'abord identifié et localisé sur le bras long du chromosome 7, puis cloné et séquencé. Il code

pour une protéine composée de 1480 acides aminés, et son séquençage a montré que la protéine résultante possède les caractéristiques d'une protéine de transport membranaire. Cette protéine a alors été dénommée "protéine régulatrice de la conductance transmembranaire dans la fibrose kystique (CFTR)". La première mutation décrite consistait en une délétion de trois paires de bases, entraînant la disparition d'un acide aminé (phénylalanine) en position 508- d'où le nom, delta F508- dans le premier domaine de fixation des nucléotides.

Atteintes bronchopulmonaires: à la naissance, les poumons des patients atteints de la fibrose kystique sont sains, de même que la structure et la fonction des cils respiratoires. À mesure que l'enfant grandit, des anomalies diverses apparaissent, telles l'hypertrophie et l'hypersécrétion de mucus par les glandes bronchiques et la métaplasie des cellules épithéliales. En même temps, ces accumulations de sécrétions bronchiques conduisent à l'obstruction des voies aériennes et à l'infection du tractus respiratoire, au dommage des cils et à la détérioration des mécanismes d'épuration mucociliaire. Tout ceci entraîne l'apparition de la bronchiolite et de la bronchectasie, la rupture des fibres d'élastine et la sténose respiratoire. Ces atteintes détruisent de manière progressive les poumons et mènent à une insuffisance respiratoire mortelle.

L'*Haemophilus influenzae*, le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae* prévalent chez les jeunes enfants, alors que chez les enfants plus âgés et les adultes, le principal agent pathogène demeure le *Pseudomonas aeruginosa*. Les autres agents sont: *Pseudomonas cepacia*, virus respiratoire syncytial, *Influenzae A*,

Candida albicans, *Mycobacterium*, *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus pneumoniae*, des entérobactéries, le *Mycoplasma* et la *Chlamydia*.

L'incidence de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* varie de 20% à 80% parmi la population atteinte. L'infection pulmonaire débute en moyenne à 10 ans, parfois beaucoup plus tôt. Le *Pseudomonas aeruginosa* résiste à l'action des antibiotiques en produisant des enzymes comme les bêta-lactamases et les aminotransférases qui les inactivent. De plus, cette bactérie a une haute résistance intrinsèque contre plusieurs antimicrobiens.

Profils cliniques observés chez les patients infectés par le *Pseudomonas cepacia*:
État de porteur chronique du *Pseudomonas cepacia* seul ou en association avec le *Pseudomonas aeruginosa*. Détérioration progressive avec fièvre récurrente et perte de poids progressive sur plusieurs mois, entraînant des séjours fréquents à l'hôpital. Détérioration rapide et habituellement fatale de l'état des patients auparavant légèrement affectés.

SOMMAIRE

Le but de l'étude était de mesurer le métabolisme des protéines et le métabolisme ou (dépense) énergétique de repos (REE) au cours des surinfections bronchiques et après guérison, chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de fibrose kystique, comparés à un groupe contrôle de sujets sains, non-fumeurs, ne pratiquant aucune activité physique intensive et un indice de masse corporelle (IMC) presque identique. La dépense énergétique a été mesurée au moyen de la calorimétrie indirecte (cet appareil est muni d'un casque ventilé), la composition corporelle a été mesurée par la méthode de l'impédance et les plis cutanés, et le métabolisme des protéines, au moyen de la méthode de dilution isotopique par infusion intra veineuse de leucine marquée au carbone 13c.

Trente-sept sujets ont participé à l'étude. Dix hommes et neuf femmes sains ont été étudiés comme sujets contrôles avec les caractéristiques presque identiques aux patients (masses maigres plus proches possible), huit hommes et dix femmes ont été étudiés comme patients, parmi lesquels sept hommes et six femmes ont accepté de se faire examiner deux fois. Seulement six patients, dont quatre femmes et deux hommes ont accepté de participer au dosage du CO₂ récupéré.

Tous les patients avaient un poids stable durant six mois précédant l'étude, ne souffraient pas de diabète, et leur apport énergétique était de 2200 kcal/24h chez les femmes et 2900 kcal/24h chez les hommes. La composition corporelle a été mesurée le même jour que la mesure du métabolisme des protéines par la méthode de l'impédance et par la mesure des plis cutanés.

Les patients étaient admis pour aggravation des symptômes respiratoires, asthénie et expectoration augmentée. Ils ont reçu de l'antibiothérapie pour au moins une semaine.

Les résultats sont décrits en détail dans les tableaux (1 et 2). La première mesure du REE a été faite durant une période de 30min., entre 8 et 9 hrs am. Les résultats pendant et après l'infection chez les sujets masculins: (35.19±1 vs. 33.39±1 kcal/kgMM/24h; p<0.01), chez les contrôles masculins: 28.82±2 kcal/kgMM/24h. Les résultats pendant et après l'infection chez les sujets féminins: (39.3±2 vs. 34.68±1 kcal/kgMM/24h; p<0.03) et les contrôles féminins: 32.33±2 kcal/kgMM/24h.

Ces résultats montrent premièrement, que le métabolisme énergétique chez les patients souffrant de fibrose kystique est augmenté autant chez les hommes que chez les femmes pendant l'infection en les comparant avec les sujets contrôles. Cet hypermétabolisme observé durant les épisodes infectieux est similaire autant chez les hommes que chez les femmes. On peut aussi observer qu'après l'infection les valeurs sont très peu augmentées, ce qui signifie qu'il n'y a pas de changement significatif dans le métabolisme énergétique.

Le métabolisme des protéines ou (protein turnover) a été mesuré durant une infusion intra veineuse continue de ¹³C-Leucine. Dans ce modèle, l'enrichissement plasmatique d' alpha-ketoisocaproate (KIC), au lieu de l'enrichissement de leucine a été utilisé, parce que la concentration intracellulaire du KIC est la même que celle du KIC circulant. La mesure a été prise une fois atteinte la stabilité de l'enrichissement du KIC et de la leucine.

Les résultats après infection chez les sujets masculins: 2.59 ± 0.4 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$, pendant l'infection: 3.58 ± 0.5 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$ et les contrôles masculins 2.72 ± 0.2 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$.

Les résultats après l'infection chez les sujets féminins: 3.4 ± 0.4 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$, pendant l'infection: 3.23 ± 0.3 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$ et les contrôles féminins: 3.06 ± 0.2 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$.

Ces résultats montrent premièrement que le métabolisme des protéines était augmenté de 32% ($p < 0.05$) durant l'infection chez les hommes et les valeurs redevenaient normales après l'infection, contrairement aux femmes où il n'y a pas eu de changement significatif.

Cette étude démontre que les femmes ne mobilisent pas autant d'acides aminés que les hommes lors de l'infection. Elle démontre également qu'il n'y a pas de changement significatif dans le métabolisme des protéines chez les femmes infectées, par rapport aux femmes contrôles.

TABLE DES MATIÈRES

TITRE	i
IDENTIFICATION DU JURY	ii
GÉNÉRALITÉS	iii
SOMMAIRE	vii
TABLE DES MATIÈRES	x
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES SCHÉMAS	xvi
LISTE DES FIGURES	xvii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xviii
LISTE DES ANNEXES	xix
REMERCIEMENTS	xx
I. INTRODUCTION	1
II. REVUE DE LITTÉRATURE	4
1. NUTRITION ET FIBROSE KYSTIQUE	5
1.1 Métabolisme des protéines	6
1.2 Voies de dégradation musculaire	6
1.3 Facteurs influençant le métabolisme des protéines	7
1.3.1 Métabolisme des protéines au cours des stress et des infections	7
1.3.2 La cachectine ou le facteur de nécrose tumorale (TNF)	9

1.3.2.1	Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique	
	in vivo	15
1.3.2.2	Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique	
	In vitro	15
1.3.3	Métabolisme du cortisol	16
1.3.3.1	Synthèse et sécrétion du cortisol	16
1.3.3.2	Actions physiologiques du cortisol	17
1.3.3.2.1	Métabolisme glucidique	17
1.3.3.2.2.	Métabolisme protéique	18
1.3.3.2.3	Métabolisme lipidique	18
1.3.3.2.4	Autres effets du cortisol	19
1.3.3.2.5	Mécanisme d'action du cortisol	19
1.3.3.2.6	Rôles des glucocorticoïdes in vivo	20
1.3.3.2.7	Rôles des glucocorticoïdes in vitro	21
1.3.3.3	Action du TNF sur le métabolisme des protéines du foie	21
1.3.3.4	Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique	
	In vivo	21
1.3.3.4.1	Rôles des glucocorticoïdes	22
1.3.3.5	Effets du TNF sur la captation des acides aminés	
	par le foie In vivo et in vitro	22
1.3.3.5.1	Études in vitro	23
1.3.3.5.2	Étude clinique	23

1.3.3.5.3	Effets bénéfiques et indésirables du TNF	
	lors des stress et des infections	23
1.3.4	Interleukines-1 (IL-1)	25
1.3.4.1	IL-1, TNF et les hormones de stress	29
2.	DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE	30
2.1	Le métabolisme de base (MB)	30
2.2	La thermogénèse induite par l'alimentation (TIA)	31
2.3	La dépense énergétique suite à une activité physique	32
3.	La mesure de la dépense énergétique	32
3.1	Calorimétrie directe	32
3.2	Calorimétrie indirecte	33
4.	Méthodes de mesure de la composition corporelle	34
4.1	composition corporelle	34
4.1.1	Les différents modèles d'analyse	35
4.1.1.1	La mesure de l'eau totale	35
4.1.1.2	La mesure densitométrique	35
4.1.1.3	La méthode de l'impédance	36
4.1.1.4	L'activation neutronique	37
4.1.1.5	La mesure des plis cutanés	37
4.1.1.6	La mesure de la masse osseuse	37

4.1.1.7	La mesure de la masse musculaire	38
4.1.1.7.1	L'excrétion de la 3-méthylhistidine	38
5.	Justification de l'étude	38
6.	But de l'étude	38
7.	Hypothèse de l'étude	38
III.	ARTICLE	40
	Abstract	42
	Introduction	44
	SUBJECTS AND METHODS	45
	Subjects	45
	Study protocol	46
	Leucine infusions and Blood Sampling	47
	Indirect Calorimetry	48
	Biochemistry	49
	Calculations and Statistic	49
	Statistics	50
	Measurement of CO ₂ recovery in Expired air	51
	Results	51
	Discussion	53

	xiv
Tables and Figures	58
References	65
IV. DISCUSSION	69
V. DISCUSSION GÉNÉRALE	80
VI. CONCLUSION	86
VII. BIBLIOGRAPHIE	90
VIII. ANNEXES	107

LISTE DES TABLEAUX**ARTICLE**

Tableau 1: Characteristics of the subjects 59

Tableau 2: Characteristics of the controls 60

ANNEXE 1

Tableau I : Caractéristiques des sujets xxi

Tableau II: Caractéristiques des témoins xxii

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma #1 : Le complexe cytokines-Glucocorticoïdes	8
Schéma #2 : TNF, un double rôle dans l'infection	13
Schéma #3 : Effets de IL-1	26

LISTE DES FIGURES**REVUE DE LA LITTÉRATURE****ARTICLE**

Figure 1: Resting energy expenditure rate	61
Figure 2: Leucine flux	62
Figure 3: Body fat (%) Skinfold thickness method and Bioimpedance method	63
Figure 4: Body mass index vs. Lean body mass REE vs. Leucine flux	64

ANNEXE 1

Figure 1: Dépense énergétique au repos	xxiii
Figure 2: Flux de la leucine	xxiv
Figure 3: (%) masse grasse (Plis cutanés vs. la méthode de bioimpédance)	xxv
Figure 4: Indice de masse corporelle vs. Masse maigre Dépense énergétique au repos vs. Flux de la leucine	xxvi

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACTH: Adreno-Cortico-Trophic-Hormone
ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique
AMPc: Adénosine-Monophosphate cyclique
ARN: Acide Ribonucléique
ARNm: Acide Ribonucléique messenger
ATP: Adénosine-Triphosphate
Axe HPA: Axe Hypothalamus-Pituitaire-Surrénales
CBG: Cortocosteroid-Binding-Globulin
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CRF: Facteur de libération de L'ACTH
FK: Fibrose Kystique
GR: Récepteur Glucocorticoïdes
GRE: Élément de Réponse aux Glucocorticoïdes
IL-1: Interleukines-1
IL-6: Interleukines-6
IMC: Indice de Masse Corporelle
KIC: Alpha-Kétoisocaproate
LDL: Lipoprotéines de faible densité
MB: Métabolisme de Base
MR: Métabolisme de Repos
NK: Natural Killer
PGE2: Prostaglandine E2
POME: Protiomélanocortine
REE: Dépense Énergétique au Repos
TIA: Thermogénèse induite par l'Alimentation
TNF: Facteur de Nécrose Tumorale
TNF-R1: Facteur de Nécrose Tumorale Récepteur-1
TNF-R2: Facteur de Nécrose Tumorale Récepteur-2

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1: .Tableau 1 à 2 et figures 1 à 4

ANNEXE 2: .Résultats complémentaires

.Protocole d'infusion pour turn-over de la leucine

.Prélèvements

.Préparation des solutions primaires d'isotopes

.Vérification pré-infusion

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent avant tout à Dr. Dominique Garrel pour sa grande capacité d'enseignant, son aide, sa patience et surtout pour m'avoir fait confiance tout au long de ce protocole.

Les infirmières de recherche Josée Des Cormiers et Sylvie Gougeon pour leur disponibilité et leur dextérité avec les sujets.

Ana De Oliviera pour avoir effectué patiemment toutes les analyses biochimiques reliées à ce protocole.

À un vieil ami le Dr. Pierre A. Février pour m'avoir aidé à bien interpréter les données statistiques.

À ma femme la Dre. Sara Figueredo Fenestor qui m'a supporté durant tout ce projet.

Et surtout à mon fils Stéphane qui n'a pas eu toute l'attention qu'il mérite durant la rédaction de cette thèse.

Et enfin un gros merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce projet.

I. INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La fibrose kystique est la maladie génétique autosomique récessive la plus commune dans la population caucasienne (Ramsey BW, 1996; Merten M et Frédéric B, 1995; Murphy MD et coll., 1995; Omri A et coll., 1995). L'incidence de la maladie est estimée à 1 cas sur 2000 naissances vivantes aux États-Unis (Murphy MD et coll., 1995) et au Canada (Omri A et coll., 1995). Cette maladie est caractérisée par une obstruction pulmonaire chronique, une malabsorption intestinale, et une augmentation de sodium et de chlorure dans la sueur. Ces phénomènes pathologiques conduisent à une mort précoce par insuffisance respiratoire et malnutrition. Cependant les infections pulmonaires, à la fois chroniques et récurrentes, représentent la principale cause de mortalité de cette maladie (Omri A et coll., 1995).

Chez les patients adultes, une colonisation chronique du tractus respiratoire de *Pseudomonas*, induit une stimulation continue des cellules inflammatoires, lesquelles produisent des agents oxydatifs et cytokines qui finalement détruisent l'épithélium respiratoire. En plus de cet état chronique d'infection, il se produit des épisodes fréquentes de surinfections aiguës.

La réponse métabolique à l'infection comprend, la production de cortisol et de cytokines comme: le TNF, IL-1 et IL-6 qui sont des substances stimulant de la dégradation protéique musculaire.

La fibrose kystique affecte spécifiquement les glandes exocrines de l'organisme humain, où des mutations du gène CF (Merten M et Frédéric B, 1995; Murphy MD et coll., 1995; Férec C et coll., 1994; Gerson WR et coll., 1987) provoquent des altérations de la fonction du canal chlorure CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

Elle a été décrite pour la première fois en 1938, et les patients ne survivaient pas plus de deux ans (Anderson DH, 1938) Le pronostic de survie a été amélioré considérablement durant les dernières années. Cependant des études épidémiologiques ont montré que l'espérance de vie est plus courte chez les femmes que chez les hommes (Durie PR et Pencharz PB, 1989; Gurwitz D et coll., 1979).

Cette différence marquante entre les femmes et les hommes a été observée après la puberté et s'accroît avec le temps (Annual Pat Reg., 1991).

La malnutrition a été identifiée comme un facteur qui affecte négativement le pronostic (Kraemer R et coll., 1978; Gaskin K et coll., 1982). Avec l'amélioration de la survie, l'état de dénutrition chez ces patients est devenu plus apparent et la malnutrition chronique est hautement prévalente chez les adolescents et les jeunes adultes. La malnutrition est presque invariable au fur et à mesure que la maladie pulmonaire progresse (Chase HP, 1979). La nutrition et la fonction pulmonaire sont intriquées à tel point que la malnutrition et la fibrose kystique sont toutes deux impliquées dans la survie (Kraemer R et coll., 1978; Gaskin K et coll., 1982) et la fonction pulmonaire est positivement corrélée (Sproul A et Huang N, 1964; Kraemer R et coll., 1978) avec l'état nutritionnel.

En général la dénutrition chez ces patients peut-être attribuée à trois facteurs: 1. Une augmentation de la perte d'énergie à cause de la mauvaise digestion des nutriments. 2. Une diminution de l'ingestion d'énergie due à une diète inadéquate ou une anorexie secondaire à une déficience respiratoire, des symptômes abdominaux ou dépression. 3. Une augmentation de la dépense énergétique.

La dénutrition avec la perte de la réserve d'énergie et la perte de tissu maigre peut contribuer à la détérioration de la fonction pulmonaire.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. NUTRITION ET FIBROSE KYSTIQUE

Durant ces dernières années, l'état nutritionnel des patients atteints de fibrose kystique s'est amélioré parce qu'on les nourrit mieux, il y a de plus en plus de gens qui deviennent adultes. Donc, l'état nutritionnel est devenu un facteur indépendant de prédiction de la maladie. La malnutrition est reconnue par certains auteurs comme un problème inhérent à la maladie, et pour d'autres comme une adaptation physiologique à la maladie pulmonaire avancée. La malnutrition a également été reconnue comme un facteur de risque indépendant pour la mort prématurée chez ces patients (Kreamer R et coll., 1978). La carence protéique et le déficit en énergie diminuent les fonctions immunitaires, favorisant l'apparition d'épisodes infectieux qui aggravent la malnutrition. Ce cercle vicieux a d'abord été décrit par un nutritionniste britannique en Afrique (Procter RAW, 1927). Chez les patients atteints de fibrose kystique et vivant dans les pays développés, des progrès considérables ont été faits en matière de soins nutritionnels. De nombreux patients atteignent un apport alimentaire et une constitution corporelle normaux. Ce résultat est obtenu grâce à la nutrition entérale qui entraîne une amélioration de la fonction pulmonaire et une restauration de la masse maigre de l'organisme et des tissus adipeux chez les enfants et les jeunes adolescents (Levy LD et coll., 1985; Shepherd RW et coll., 1986). Certaines études montrent qu'il existe une bonne corrélation entre le degré de malnutrition et la sévérité de la maladie pulmonaire, laquelle à son tour affecte négativement la survie (Sproul A et Huang N, 1964; Kraemer R et coll., 1978). Toutefois, une malnutrition chez les patients adultes est multifactorielle: on a décrit un apport alimentaire insuffisant dû à une anorexie, des dépenses énergétiques basales accrues, une malabsorption intestinale et des infections bronchiques répétées.

Il est particulièrement important d'observer la masse et la fonction musculaires dans la malnutrition car la perte de masse musculaire est considérée comme un facteur déterminant de décès par inanition (Leiter LA et Marliss EB, 1982) et parce que la fonction musculaire est très sensible à la malnutrition (Lopes JM et coll., 1982). On sait que la malnutrition affecte les muscles squelettiques de tous les membres et les

muscles respiratoires (Hanning RM et coll., 1993). Donc, les effets de la malnutrition chez les patients atteints de fibrose kystique peuvent être observés dans deux systèmes importants: le système immunitaire et les tissus musculaires. Ces deux tissus ont un rapport étroit lors d'un traumatisme et d'une infection; et de récentes observations ont mis l'accent sur la fonction cruciale des protéines musculaires comme combustibles pour les cellules immunitaires.

1.1 MÉTABOLISME DES PROTÉINES

Les muscles constituent une réserve abondante de protéines puisque près de la moitié des protéines corporelles se retrouve dans ceux-ci. Comme défense de l'organisme contre un stress, l'utilisation des réserves protéiques est amorcée diminuant les dommages que peuvent engendrer un traumatisme sévère chez le patient. Cette protéolyse musculaire sert lors de stress intenses à fournir des acides aminés au foie qui en forme des protéines de phase aigüe servant à amplifier la réponse immunitaire, ou pour oxydation directe. C'est un moyen de minimiser les dommages pouvant survenir chez l'hôte souffrant d'un traumatisme (Zeman FJ, 1991). La protéolyse s'approvisionne majoritairement dans les muscles squelettiques (Zeman FJ, 1991), particulièrement dans les protéines myofibrillaires, mais aussi sarcoplasmiques (Goldberg et coll., 1991).

1.2 Voies de dégradation musculaire

Les voies de dégradation musculaire connues jusqu'à présent sont au nombre de trois, mais celle empruntée lors d'infections et de traumatismes n'a pas encore été bien définie. La première est la protéolyse lysosomale. Elle constitue la principale voie de l'autophagie et a la caractéristique de fonctionner optimalement en milieu acide et lors de carence en insuline et en acides aminés. Cette voie que l'on croyait majoritairement responsable de la dégradation basale des protéines musculaires lors d'états pathologiques a été rejetée par des études suggérant que le tout se passerait plus au niveau extra-lysosomal (Goldberg et coll., 1993).

La seconde voie se situe en milieu intra cytoplasmique, elle fonctionne seulement en

présence d'ATP et de calcium. Des études ont démontré que cette voie explique qu'en faible partie la fonte musculaire en état de stress puisque des tests en laboratoire effectués in vitro sur des muscles de rats ont démontrés que la dégradation pouvait se faire en absence de calcium (Goldberg et coll., 1993).

Récemment, une nouvelle voie a été découverte, celle de l'ubiquitine qui a la propriété de se produire en milieu extra-lysosomal, et d'être ATP dépendante. L'ubiquitine est un polypeptide formé de 76 acides aminés qui se conjugue avec d'autres protéines déclenchant une réaction de dégradation des protéines musculaires. Cette voie semble avoir un lien avec les cytokines. Les cytokines semblaient capables d'activer l'ubiquitination des protéines musculaires directement (en se liant aux récepteurs de la cachectine) ou indirectement (via les glucocorticoïdes ou autres hormones) (Goldberg et coll., 1993).

1.3 Facteurs influençant le métabolisme des protéines

1.3.1 Métabolisme des protéines au cours des stress et des infections

La réponse métabolique, observée lors des stress et des infections a son importance pour limiter leur sévérité et pour promouvoir la guérison des blessures (Schéma#1), (Goldberg et coll., 1991).

On appelle souvent cette réponse métabolique, réponse de phase aiguë. Celle-ci se caractérise par un changement dans l'utilisation de l'énergie, qui passe du stockage à l'utilisation. On constate aussi une augmentation nette de la protéolyse des muscles squelettiques, ainsi qu'une mobilisation accrue des acides aminés en provenance de la périphérie (le foie est considéré comme étant le centre). Parallèlement à cela, on observe un net anabolisme dans le foie, subséquent à une augmentation de la captation des acides aminés en provenance de la périphérie. Ces derniers serviront de précurseurs pour la gluconéogénèse et à la synthèse des protéines de phase aiguë.

La régulation de cette réponse de phase aiguë a été attribuée, en partie, à une augmentation du taux plasmatique en glucagon, glucocorticoïdes (corticostérone

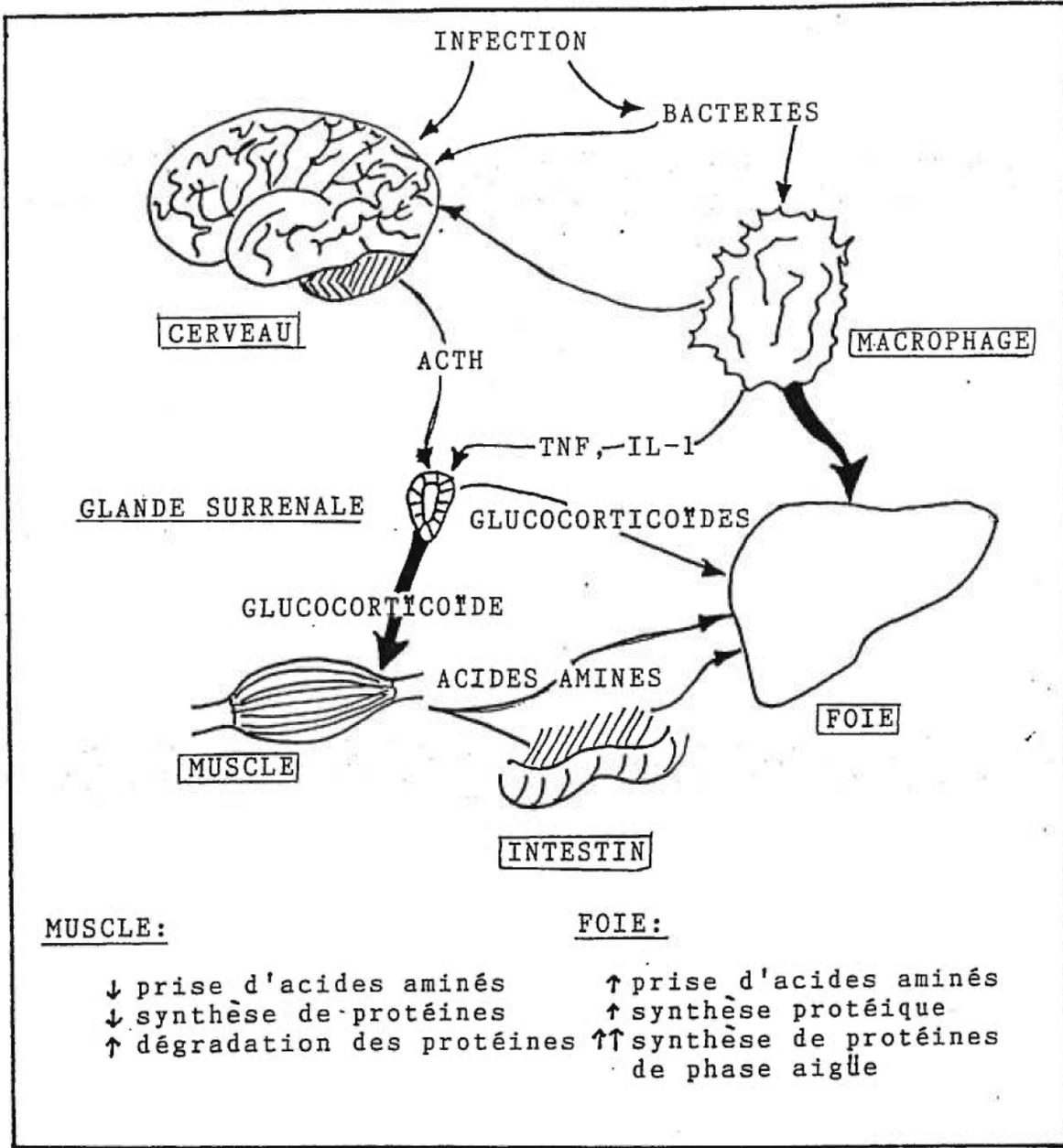


Schéma #1: LE COMPLEXE CYTOKINES-GLUCOCORTICOIDES
 Goldberg et coll., 1991

chez le rat, cortisol chez l'humain), et cathécolamines. Cependant, la panoplie complexe de ces événements métaboliques, ne peut-être pleinement expliquée par l'action de ces hormones de stress. Fletcher Starnes et al., mentionnent qu'il a été suggéré que cette réponse pourrait être induite par le TNF (Fletcher SR et coll., 1988).

Cette réponse de phase aiguë est importante. Son rôle serait majeur dans la défense immunitaire et pour les réparations tissulaires. Par contre, s'ils se prolongent, ces changements métaboliques peuvent induire un bilan azoté négatif, une détérioration de la masse maigre ainsi qu'une diminution des protéines corporelles.

Les recherches pour faire la lumière sur les mécanismes qui entrent en jeu dans le métabolisme des protéines, lors des stress et des infections, ainsi que sur le rôle du TNF dans ces phénomènes, sont importantes. Elles pourraient permettre d'atteindre le but idéal, soit de potentialiser les effets bénéfiques de la réponse de phase aiguë, tout en limitant la dégradation protéique des muscles ainsi que les inconvénients que ceci entraîne.

1.3.2 La cachectine ou le facteur de nécrose tumorale (TNF).

Dans l'article de Goldberg et al., on nous indique que ce facteur a été appelé "cachectine" par Beutler et al., pour sa capacité à inhiber la lipoprotéine lipase (Beutler et al. 1985), à bloquer la différenciation des adipocytes in vitro (Torti et al. 1985). Il a donc un rôle à jouer dans le mécanisme de la cachexie, rencontrée lors de maladies chroniques. Par la suite un facteur pouvant causer une nécrose hémorragique, lorsque mis en contact avec des tissus porteurs de tumeurs, fut appelé "facteur de nécrose tumorale" (TNF). Il a été confirmé, par analyse de la séquence peptidique de ces deux facteurs, que la cachectine et le TNF était, en fait, un seul et même facteur. Il a été suggéré que le catabolisme musculaire serait induit par ce facteur (Tracey et al. 1988).

Le TNF fait partie d'une classe de protéines connues sous le nom de cytokines. Cette

cytokine de 17-k-Dalton, a été intensivement étudiée puisqu'elle est rapidement produite en réponse à l'infection et apparaît jouer un rôle primordial sur l'attaque des tissus musculaires (Fong et Lowry, 1990). Une très grande variété de cellules sont aptes de la produire soient: les monocytes, les macrophages, les cellules de Kupffer du foie, les mastocytes, les kératinocytes de la peau, les cellules NK, et les lymphocytes B et T (Zeman FJ, 1991; Fong et coll., 1988; Sharp et Dohme, 1988). La stimulation de la production de TNF est induite par des facteurs endogènes et exogènes produite par les bactéries, les virus, les parasites et les tumeurs elles-mêmes (Tracey et Cerami, 1993). Un des stimulants extrêmes de la synthèse sont les lipopolysaccharides, toutefois, la production de TNF reste variable dépendant du site et de l'intensité de l'infection (Fong et coll., 1988; Sharp et Dohme, 1988).

Lorsque chez le patient une élévation de la concentration de TNF est enregistrée, l'augmentation des réactions suivantes dans les muscles squelettiques s'observe, soit: la glycolyse anaérobique, la perte azotée et la captation du glucose par les cellules. On enregistre aussi une diminution du potentiel membranaire, de la transcription des protéines myofibrillaires (Fong et coll., 1988; Sharp et Dohme, 1988).

La compréhension du mode d'action du TNF sur la protéolyse musculaire est encore au stade expérimental. Les récepteurs de TNF ont été étudiés afin de comprendre comment cette cytokine pouvait induire le catabolisme musculaire. Une fois sécrété, le TNF est capable de se lier à deux types de récepteurs; un de 75 k-Dalton (TNF-R1) et le second de 55 k-Dalton (TNF-R2) (Tracey et Cerami, 1993; Beutler et Grau, 1993). Beaucoup de tissus, incluant les adipocytes, les myocytes, les macrophages et les ostéocytes, possèdent des récepteurs pour le TNF ainsi que bien d'autres cellules, excluant les globules rouges du sang (Tracey et Cerami, 1993; Fong et coll., 1988). Il est estimé que si cinq pour cent des récepteurs sont occupés, une réponse physiologique s'en suit, augmentant le métabolisme chez l'hôte et induisant la protéolyse musculaire (Fong et coll., 1988). De récentes publications suggèrent que la toxicité léthale du TNF se produit par la stimulation du récepteur TNF-R1, mais

possédant des TNF-R2 intacts, à qui des doses de lipopolysaccharides ont été injectées, démontrent une résistance aux toxines. Ceci supporte la théorie que l'attaque des tissus serait à l'origine de l'interaction du TNF à un simple récepteur ligand, soit le TNF-R1 (Tracey et Cerami, 1993). On comprendra mieux l'action du TNF sur la perte musculaire lorsqu'on en saura davantage sur leurs récepteurs ainsi que lorsque le site où TNF agit sur les cellules sera connu.

Des expériences vérifiées sur le rat afin de comprendre ce que le TNF cause sur les muscles, ont démontré premièrement que l'élévation de cette cytokine chez l'hôte induit une multitude de changements soit: un stade métabolique de résistance à l'insuline, caractérisé par la diminution de la réponse à l'insuline, et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique s'approvisionnant en majeure partie dans les muscles squelettiques, tout ceci causant de la cachexie chez le patient (Tracey et Cerami, 1993). L'augmentation de la prise d'acides aminés par le foie sert entre autre à la fabrication de protéines de phase aiguë (Tracey et Cerami, 1993; Sharp et Dohme, 1988; Fong et Lowry, 1990) et a aussi pour le but de reprioriser l'utilisation de l'énergie, forme adaptative de l'hôte pour survivre (Warren et coll., 1987). Deuxièmement, le TNF stimulerait aussi la prise d'acides aminés par le foie en augmentant la concentration de glucagon et en augmentant son action auprès des hépatocytes (Warren et coll., 1987).

Le mécanisme par lequel le TNF agit sur la protéolyse, à part d'amener de l'anorexie n'est pas complètement élucidé. Il y a donc évidence que TNF crée une perte musculaire, mais ses effets sur l'apport alimentaire nécessitent d'autres investigations (Michie et coll., 1989). Là où TNF peut engendrer de bons ou de mauvais effets dépend de la quantité que le système immunitaire ordonne de produire. Lorsqu'un pathogène injecté dans un organisme arrive au niveau du système immunitaire, il commande la production de TNF. S'il y a surproduction comme dans le cas d'infection par des bactéries septiques Gram négatives ou positives, il y a exagération de la réponse des cytokines normalement produites au cours de la défense de l'hôte causant ainsi une pathologie. S'il y a une production

appropriée de TNF, par exemple dans la malaria, l'organisme sera protégé contre l'infection (schéma #2), (Beutler et Grau, 1993).

Selon l'article de Fong et Lowry, l'administration de TNF, in vitro, déclenche la

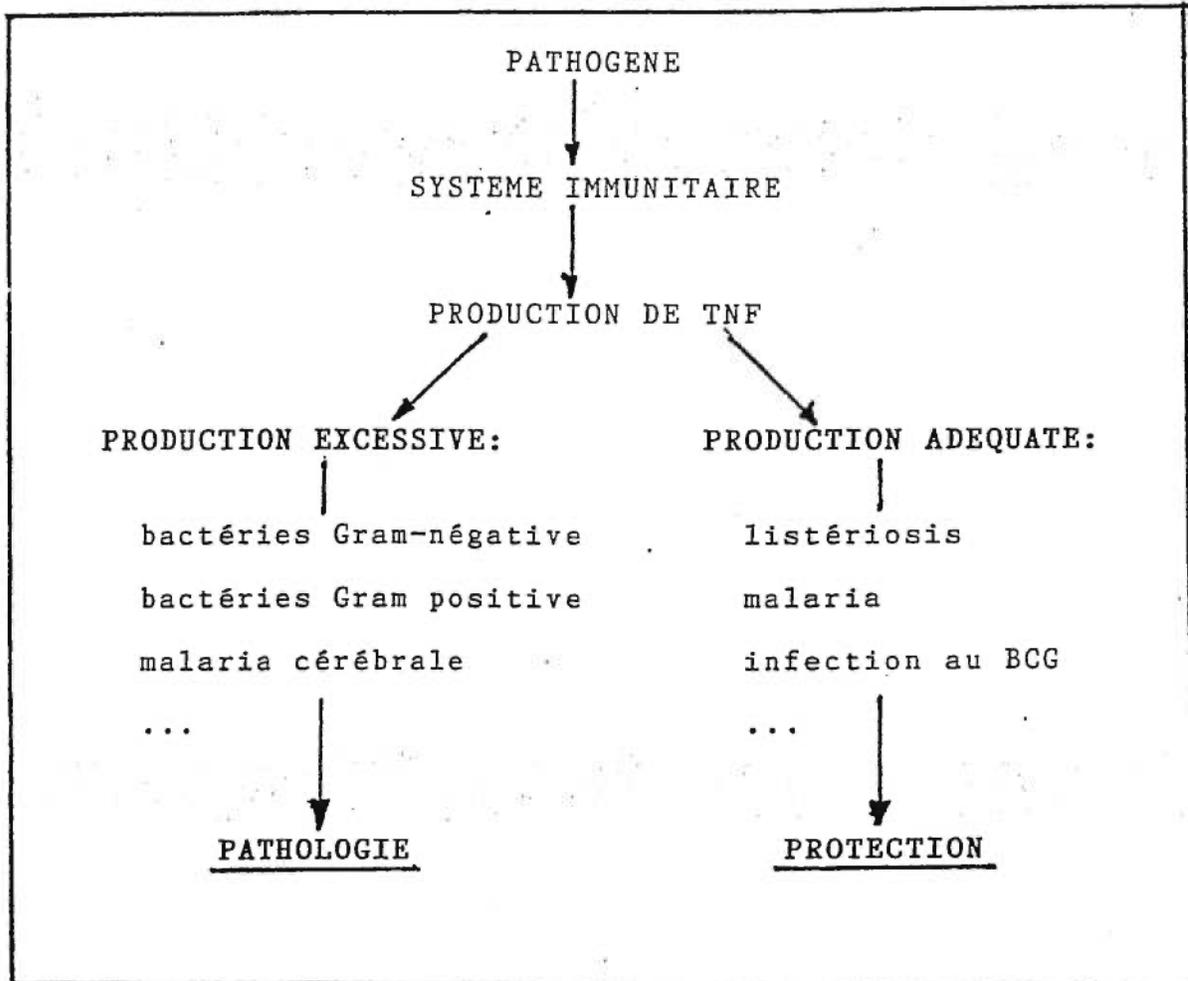


Schéma #2: TNF, un double rôle dans l'infection
Beutler et Grau, 1993

libération de l'interleukine 1 (IL-1) par les monocytes (Dinarello et al. 1986), de la prostaglandine E2 (PGE2) (Bachwich et al. 1986), de même que celle du TNF lui-même (Le et Vilcek, 1987). Chez les rats, l'administration de TNF entraîne une augmentation du taux plasmatique en corticostérone, glucagon et insuline (Warren et al. 1988). Chez les chiens, le TNF entraîne l'augmentation de la sécrétion des cathécolamines et des glucocorticoïdes (Tracey et al. 1987). On observe des résultats similaires chez l'humain (Revhaug et al. 1988). Suite à l'administration de TNF chez des patients porteurs de tumeurs, on a noté l'apparition de IL-6 (Jablons et al. 1989). Venant appuyer ces observations, la neutralisation de l'activité du TNF, par des anticorps du TNF, atténue non seulement la réponse des hormones de stress (Tracey et al. 1987), mais aussi l'apparition des autres cytokines, incluant IL-1 et IL-6 (Fong et coll., 1988).

La réponse métabolique aiguë observée lors des stress et des infections, incluant une perte de poids, une augmentation de l'excrétion d'azote, une synthèse des protéines de phase aiguë et une dégradation musculaire, est initiée et maintenue par des mécanismes qui restent, encore aujourd'hui, partiellement obscurs. Il est donc toutefois clairement établi que les changements métaboliques sont étudiés, en partie, par des altérations quant à l'efficacité ou la concentration de l'insuline, glucagon, cathécolamines et glucocorticoïdes.

Il a été suggéré comme hypothèse que certaines cytokines, plus particulièrement IL-1 et TNF, seraient impliquées dans cette réponse métabolique. Leurs rôles exacts sont cependant controversés.

L'expérimentation faite par (Hall-Angeras et al. 1990), permet de constater, après analyse *in vitro*, que les rats infectés ont, comparativement aux rats non infectés; un taux de corticostérone plasmatique jusqu'à trois fois plus élevé, une protéolyse totale deux fois plus élevée ainsi qu'une protéolyse myofibrillaire jusqu'à quatre fois plus élevée. Des résultats similaires sont obtenus par (Goodman et al. 1990) qui notent une augmentation significative de la dégradation des protéines musculaires totales et myofibrillaires chez les rats infectés comparativement au groupe contrôle.

1.3.2.1 Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique in vivo.

Flores et al. (1989) ont constaté que l'administration, in vivo, de TNF (20 et 100 mg/kg) à des rats entraîne une augmentation significative de la protéolyse musculaire. Aucun résultat significatif n'est observable pour la synthèse protéique. L'administration combinée de IL-1 et TNF, provoque à 20 µg/kg, une dégradation plus élevée que celle observée avec TNF seulement. On peut donc supposer qu'il y a un effet potentialisateur entre ces deux substances.

De même, Mealy et al. (1990), ont démontré que l'administration, in vivo, de TNF provoque une protéolyse musculaire et une diminution du bilan azoté, similaires à ce qui est observé lors des stress ou des infections sévères.

1.3.2.2 Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique in vitro.

Les conclusions tirées des expériences in vivo nous donnent certaines indications, mais ne peuvent nous renseigner précisément sur le rôle direct du TNF. In vivo, plusieurs autres facteurs que la substance étudiée, peuvent interagir entre eux. Voilà pourquoi les études in vitro sont plus révélatrices, puisqu'il s'agit d'un phénomène isolé, on observe donc vraiment les effets de la substance.

Dans une expérience menée par Hummel et al. (1987) on a constaté que l'incubation de muscles SOL de rats en présence de plasma infecté ou de sécrétions partiellement purifiées de macrophages, provoque une diminution significative de la captation d'acides aminés par le muscle. Cependant aucun effet significatif n'a été observé sur la protéolyse. Dans cette même expérience les muscles incubés, ici en présence de TNF, n'ont pas diminué leur captation et n'ont pas augmenté leur protéolyse de façon significative. Ces résultats suggèrent que les produits des macrophages auraient un rôle à jouer dans la diminution de la captation. Cependant ce rôle ne serait pas imputable au TNF. On peut aussi supposer que la captation d'acides aminés par le muscle et la protéolyse sont régulées par des mécanismes différents.

Après les résultats de leur expérience (TNF augmente significativement la

dégradation des protéines totales et myofibrillaires dans les muscles EDL de rats préalablement infectés), Goodman et al. (1990) en sont arrivés à la constatation que le TNF peut induire une dégradation protéique. Par contre l'incapacité de celui-ci à augmenter la protéolyse lorsque les muscles n'ont pas été préalablement infectés, suggère que ses effets sont indirects.

La majorité des études s'entendent pour dire que l'addition de TNF à des muscles, *in vitro*, n'entraîne aucun effet direct sur la synthèse protéique (Golberg et al. 1988, Moldawer et al. 1987, Kettelhut et Golberg 1988). De même, l'addition *in vitro* de TNF n'augmente pas le catabolisme protéique musculaire (Golberg et al, Moldberg 1988). Maintenant que l'on observe les effets du TNF isolé (TNF recombiné, *in vitro*), il semble que celui-ci n'aurait pas d'effet direct sur la balance protéique.

1.3.3 Métabolisme du cortisol

1.3.3.1 Synthèse et sécrétion du cortisol

Les surrénales sécrètent deux types de substances, les glucocorticoïdes qui sont impliqués dans la modulation du métabolisme glucidique dont le principal est le cortisol chez l'homme (Long CNH et coll., 1940), et les minéralocorticoïdes qui ont des effets importants sur la balance hydrique et les électrolytes (Wells BB et Kendall EC, 1940).

La synthèse du cortisol s'effectue dans les glandes surrénales à partir du cholestérol qui est son précurseur. Les glucocorticoïdes (principalement le cortisol) sont synthétisés au niveau du cortex dans la zona fasciculata en grande majorité et la zona reticularis à un degré moindre. Le cholestérol utilisé pour la synthèse des stéroïdes surrénaux provient en grande partie de la circulation sanguine, sous forme de LDL, d'où il est absorbé directement par endocytose. Une plus petite partie de cholestérol est aussi synthétisée dans les cellules du cortex à partir d'acétyl-CoA. Les étapes de la transformation du cholestérol en stéroïdes surrénaux nécessitent plusieurs réactions, dont la plupart sont des hydroxylations (LeHoux J.G., 1994).

Les niveaux de base de cortisol, qui suivent un rythme circadien et atteignent leur apogée en matinée et leur minima en soirée (Krieger D et coll., 1970), sont requis pour maintenir ou normaliser les fonctions de divers systèmes en absence de stress appréciable. Le rythme circadien de la sécrétion du cortisol serait déterminé génétiquement et serait aussi sous l'influence des facteurs environnementaux (Linkowski P et coll., 1993). Il est également connu que les concentrations de cortisol augmentent après la consommation des repas du midi et du soir (Liu JH et coll., 1987). L'ACTH stimule la stéroïdogénèse via un récepteur membranaire associé à l'adénylate cyclase (Ramachandran J et coll., 1987). L'ACTH est produite au niveau de la pituitaire sous forme d'un précurseur peptidique, la proopiomélanocortine (POMC), qui est ensuite clivée pour donner divers peptides dont l'ACTH. La production de POMC est induite par le CRF et la vasopressine et est inhibée par les glucocorticoïdes; cette modulation par le CRF et les glucocorticoïdes s'exerce du moins en partie au niveau transcriptionnel sur le gène de la POMC (Lundblad JR et Robert JL, 1988). La sécrétion de CRF, de vasopressine et d'autres sécrétagogues de l'ACTH est contrôlée au niveau de l'hypothalamus par des facteurs neuronaux et humoraux. Divers stress activent le CRF alors que les glucocorticoïdes l'inhibent (Orth, DN, 1992); il semble que les catécholamines et divers cytokines puissent aussi le moduler (Plotsky, PM. et coll., 1989; Besedovsky HO et coll., 1991). En résumé, la synthèse des glucocorticoïdes est modulée via l'axe hypothalamus-pituitaire-surrénales (axe HPA) par divers stimuli neuronaux et hormonaux. Un mécanisme de rétroaction négative existe par lequel les glucocorticoïdes peuvent inhiber leur propre sécrétion d'abord au niveau de la pituitaire sur la POMC et ensuite au niveau de l'hypothalamus sur le CRF.

1.3.3.2 Actions physiologiques du cortisol

1.3.3.2.1 Métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes font partie, avec le glucagon et l'épinéphrine, des hormones contrerégulatrices, c'est-à-dire qu'ils protègent l'organisme de l'hypoglycémie induite

par l'insuline (McMahon, et coll., 1988). Les glucocorticoïdes exercent cette action anti-insuline de diverses façons. D'abord en activant la néoglucogénèse hépatique par la stimulation d'enzymes clés de cette voie métabolique et aussi en augmentant la disponibilité des substrats néoglucogéniques (acides aminés, glycérol) (Pikis SJ et Granner DK., 1992). Les glucocorticoïdes ont aussi une action permissive sur la néoglucogénèse via le glucagon et l'épinéphrine probablement en augmentant la réponse de l'AMPc à ces substances (Exton JH, 1987). En second lieu, les glucocorticoïdes inhibent l'utilisation périphérique du glucose, en induisant de la résistance à l'action de l'insuline et en modulant le cycle de Randle. Enfin, les glucocorticoïdes stimulent la synthèse de glycogène à jeun et en post-prandial, (Dorsey JL et Munck A, 1962) protégeant ainsi l'organisme de la privation à long terme d'aliments.

1.3.3.2.2 Métabolisme protéique

les glucocorticoïdes inhibent la synthèse protéique par leur action sur l'ARN de transfert initiation (Rannels SRD et coll., 1984) et augmentent le catabolisme dans plusieurs tissus (Simmons PS et coll., 1984) entraînant une augmentation de l'excretion urinaire de la 3-méthyl-histidine, de l'azote et de plusieurs acides aminés (Odedra BR et coll., 1983).

1.3.3.2.3 Métabolisme lipidique

L'administration de glucocorticoïdes produit chez l'humain une augmentation d'acides gras libres plasmatiques à l'intérieurs de 2 heures suivant l'administration de l'hormone (Divertie GD et coll., 1991). Une augmentation de la libération d'acides gras libres du tissu adipeux incubé avec des glucocorticoïdes a été observée, attribuable en partie à une réestérification réduite due à une utilisation moindre de glucose et à une lipolyse accrue (Cigolini M et Smith U, 1979).

1.3.3.2.4 Autres effets du cortisol

Les glucocorticoïdes ont aussi des effets importants sur la réponse immunitaire et les réactions inflammatoires. Les glucocorticoïdes de par leur capacité à réduire l'accumulation de diverses cellules impliquées dans la réponse immunitaire et à inhiber certaines cytokines, maintiennent l'homéostasie de la réponse immunitaire et inflammatoire (Munck A et coll., 1984). Les glucocorticoïdes possèdent aussi des effets importants sur le système cardiovasculaire et le métabolisme des électrolytes.

1.3.3.2.5 Mécanismes d'action du cortisol

L'identification au début des années 1960 de protéines cytoplasmiques pouvant lier les glucocorticoïdes avec une grande affinité suggérait que l'action de ces hormones dépendait de la formation d'un complexe actif récepteur-stéroïdes (Jensen EV et Jacobson HI, 1962). Suite à un effort combiné d'approches biochimiques, immunologiques et génétique il a été possible de confirmer cette hypothèse. Chez l'humain, le cortisol dans le sang est lié pour une grande part (90%) à la transcortine (ou "corticosteroid binding globulin", CBG) et à l'albumine (6%), laissant environ 4% de cortisol libre (Dunn JF et coll. 1981). C'est cette fraction libre qui est biologiquement active. Le cortisol libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive avant de se fixer à une protéine d'environ 94 kDa, le récepteur glucocorticoïdes (GR). Cette liaison au récepteur GR active le démantèlement d'un complexe d'environ 330 kDa composé du récepteur GR, de deux sous-unités d'hsp90 et d'une unité d'immunophiline de 59kDa, qui gardait le GR dans le cytoplasme; le complexe hormone-récepteur ainsi formé est internalisé au noyau (Smith D, et Toft DO, 1993). Au noyau, le complexe hormone-récepteur va se fixer sous forme de dimère à une séquence d'ADN spécifique, l'élément de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) localisé sur divers gènes et qui module la transcription de ceux-ci (Beato M, 1989). Il a été suggéré que la liaison de l'hormone au récepteur induirait aussi un changement de conformation du GR qui affecterait sa cinétique de liaison à l'ADN (Schauer M et coll., 1989). Lorsque les niveaux de glucocorticoïdes s'abaissent dans

la cellule, il y a dissociation du complexe nucléaire et le GR est apparemment recyclé au noyau où il reforme le complexe de 330 kdal.

1.3.3.2.6 Rôles des glucocorticoïdes in vivo.

L'effet des glucocorticoïdes sur la diminution des protéines musculaires, in vivo, est reconnu par tous. Cependant les mécanismes impliqués sont controversés, à savoir, s'il y a diminution de la synthèse ?, augmentation du catabolisme ?, la combinaison des deux ?. On a aussi examiné l'hypothèse que les effets métaboliques du TNF sur les muscles, soient induits par les glucocorticoïdes.

Les recherches tentent de découvrir si l'effet du TNF sur le catabolisme musculaire, in vivo, est direct ou indirect. Le rôle indirect du TNF pourrait être lié à l'augmentation de la concentration plasmatique en glucocorticoïdes, observée après administration de TNF. Peut-être aussi y a-t-il potentialisation du catabolisme lorsque ces deux substances sont présentes.

Dans l'article de Fisher et Hasselgren, 1991 (Hall-Angeras et al. 1990) ils constatent que l'administration, in vivo, de TNF induit une augmentation du taux de dégradation des protéines musculaires totales et myofibrillaires, seulement lorsque l'administration de cette cytokine résulte en une élévation concomitante en corticostérone. Lorsque le même protocole fut utilisé chez les rats adrénalectomisés, la concentration plasmatique en corticostérone n'était pas augmentée et les taux de protéolyse musculaire non affectés par le TNF. Cela supporte le concept voulant que certaines actions métaboliques du TNF soient induites par les glucocorticoïdes.

Il semble que le plus gros de la dégradation protéinique observée lors des stress et des infections, soit médiée par, ou requiert, la présence des glucocorticoïdes. Par contre, si on bloque les récepteurs à glucocorticoïdes on n'abolit pas complètement la réponse métabolique. Il y aurait donc des facteurs indépendants des glucocorticoïdes qui contribueraient à la protéolyse. Le TNF peut, quant à lui, promouvoir la réponse catabolique dans les muscles en stimulant la libération des glucocorticoïdes ou en interagissant avec eux au niveau cellulaire (Fischer et al.

1991).

1.3.3.2.7 Rôles des glucocorticoïdes in vitro

L'effet des glucocorticoïdes, seuls ou avec le TNF, sur la balance protéique suscite aussi beaucoup d'intérêt dans les expériences in vitro.

L'addition de corticostérone, in vitro, à des muscles EDL de rats, préalablement traités à la corticostérone, entraîne une inhibition de la synthèse protéique, ainsi qu'une stimulation de la dégradation des protéines musculaires totales et myofibrillaires (Hall-Angeras et al. 1990). Les chercheurs ont, dans un deuxième temps, étudié l'interaction possible entre le TNF et les glucocorticoïdes. La dégradation des protéines totales et myofibrillaires est plus marquée dans les muscles préalablement traités avec le TNF et la corticostérone, qu'avec les glucocorticoïdes seulement. On note aussi l'augmentation des taux plasmatiques en corticostérone.

Ces résultats suggèrent que le TNF pourrait contribuer à la dégradation protéique en élevant le taux de sécrétions des glucocorticoïdes. On sait, par cette étude, que les glucocorticoïdes peuvent diminuer la synthèse protéique et augmenter la dégradation musculaire. Les auteurs nous indiquent que des résultats similaires ont déjà été observés (Odera et al.1983, Kayali et al.1987).

1.3.3.3 Actions du TNF sur le métabolisme des protéines du foie.

Il a été suggéré que l'augmentation du flux d'acides aminés provenant du catabolisme des protéines musculaires, serait en grande partie destinée au foie. Ces acides aminés serviront de précurseurs pour la gluconéogénèse ainsi qu'à la synthèse de protéines de phase aiguë. D'autres viscères sont parfois cités dans le métabolisme, mais la majorité des études portent sur le foie seulement.

1.3.3.4 Effets du TNF sur la synthèse et la dégradation protéique in vivo.

Suite à leur étude sur les effets de l'administration, in vivo, de TNF à des rats, Flores

et al. (1989), observent que l'infusion de deux concentrations différentes (20 mg/dl et 100 mg/dl) de TNF et TNF/IL-1, n'ont donné lieu à aucun changement significatif dans la synthèse ou la dégradation des protéines hépatiques. À l'opposé, Mealy et al. (1990) observent qu'il y a augmentation de 160% du contenu du foie en azote, après infusion de TNF, in vivo (2×10^5 U/kg). Ce qui laisse supposer que le TNF aurait un rôle important à jouer dans la synthèse des protéines viscérales.

1.3.3.4.1 Rôles des glucocorticoïdes.

Par la suite Mealy et al. (1990) ont vérifié si les effets du TNF (augmentation du contenu du foie en azote, entre autres), seraient médiés par les glucocorticoïdes. Après infusion de corticostérone seule, aucune augmentation du contenu du foie en azote n'est observable. Donc l'effet de cette cytokine sur le foie semble être unique au TNF et ne peut être reproduit avec administration de glucocorticoïdes seuls. Cependant, deux études citées dans ce même article (Baumann et al. 1987), Baumann et al. 1986), suggèrent que la réponse de phase aiguë du foie, observée avec l'administration de TNF, exigerait la présence des glucocorticoïdes pour être induite ou augmentée.

1.3.3.5 Effets du TNF sur la captation des acides aminés par le foie in vivo et in vitro.

Warren et al. (1987) constatent qu'apparemment, le TNF stimule la captation des acides aminés par le foie selon deux mécanismes différents. Premièrement, en augmentant la concentration de glucagon circulant (concentration trois fois plus élevée après TNF). Il est connu que la concentration plasmatique du glucagon est élevée durant les stress et les infections et que celui-ci est un stimulateur potentiel de la captation d'acides aminés par le foie. Deuxièmement, le TNF augmenterait l'action du glucagon sur les hépatocytes (mécanismes non identifiables par leurs données). In vitro le TNF n'a pas d'effets directs sur la captation des acides aminés par les hépatocytes, cependant il augmente le transport des acides aminés par le

glucagon, ce qui vient appuyer la deuxième constatation.

1.3.3.5.1 Études in vitro.

Comme le TNF n'a pu induire, in vitro, l'expression complète de la réponse de phase aiguë, Mealy et al. (1990) suggèrent qu'il est possible que d'autres médiateurs soient requis pour provoquer cette réponse hépatique. Un tel médiateur pourrait être l'interleukine 6 (IL-6),

qui, in vitro, est un puissant stimulateur de la phase aiguë hépatique (Gaudie et al. 1987) et est produit par le TNF (Kohase et al. 1987).

1.3.3.5.2 Étude clinique.

Une étude clinique menée par Starnes et al 1988, sur 24 patients ayant des cancers disséminés mais n'accusant pas de pertes de poids, a démontré une augmentation du flux périphérique total des acides aminés (5/24 patients), parallèlement à cela, une augmentation de la synthèse d'une protéine de phase aiguë, la c-réactive (5/24 patients). De plus, les résultats suggèrent qu'il y a une augmentation de la captation d'acides aminés par d'autres organes comme le foie, le petit intestin et le rein. Ce flux d'acides aminés peut provenir d'une augmentation du catabolisme protéique des muscles ou d'une plus légère augmentation du catabolisme combinée à une diminution de la synthèse protéique musculaire.

Il est possible que ces effets métaboliques soient, ici aussi, médiés par les glucocorticoïdes parce que les taux de cortisol plasmatique étaient significativement élevés après administration de la cytokine (Starnes et al. 1988, Hall-Angeras et al. 1990).

1.3.3.5.3 Effets bénéfiques et indésirables du TNF lors des stress et des infections.

Certains auteurs mentionnent l'importance de la présence de TNF en circulation lors des stress et /ou d'infections. Les effets bénéfiques apportés par le TNF pourraient

même être primordiaux pour la survie des patients.

Selon Beutler et al. (1988), le TNF est un important médiateur primaire lors de la réponse inflammatoire. Les avantages de la production et de la libération du TNF seraient parallèlement semblables aux avantages de l'inflammation en elle-même.

Warren et al. (1987) soutiennent que le TNF aurait un rôle à jouer dans l'adaptation métabolique aiguë lors de stress ou d'infections. Son action bénéfique serait imputable aux changements cataboliques qu'il provoque dans certains tissus (muscles squelettiques et tissus adipeux), associés à l'anabolisme accru dans les tissus de priorités supérieures (foie, moelle des os, cicatrices). La récente démonstration que le TNF stimule la croissance des fibroblastes diploïdes humains, seul ou de pair avec l'insuline semble abonder dans le même sens. Ce qui propose que le TNF pourrait contribuer à la cicatrisation des blessures et à la réparation des tissus.

Les effets bénéfiques du TNF pour augmenter les chances de survie du patient, sont très importants. Cependant le TNF peut aussi avoir une action intense si l'état catabolique se prolonge.

Selon Douglas et Shaw 1989, le catabolisme des muscles squelettiques qui survient chez les patients avec stress ou infections semble être un avantage adaptatif pour la convalescence, il procure les substrats énergétiques et les acides aminés pour la synthèse des protéines hépatiques. Cependant si cette réponse catabolique est prolongée, la perte des protéines corporelles peut devenir une menace à la survie; résultant en une insuffisance cardiaque ou pulmonaire, de même qu'une atteinte à la fonction immune et à la cicatrisation des blessures. Pour ces raisons, des tentatives pour renverser ou diminuer le catabolisme protéique, sont faites chez les patients ayant subi de grosses chirurgies.

Dans l'article d'Abraham (1989) (Debets et al. 1989), on parle d'association, chez les patients septiques, entre le taux circulant de TNF et la mortalité. On ne doit cependant pas conclure que le TNF cause l'augmentation de la mortalité chez ces patients. Dans l'éventualité où le TNF contribuerait effectivement à cette hausse, une

thérapie avec des anticorps anti-TNF pourrait contrer cet effet. Malheureusement la situation est beaucoup plus compliquée qu'elle ne le semble à première vue. Le problème avec cette approche réside dans la capacité du TNF d'augmenter la fonction normale des lymphocytes. Des anticorps anti-TNF pourraient inhiber la proliférations des cellules T, la génération des lymphokines ainsi que la maturation des cellules B. Le tout résulte en une diminution de la défense immune et ultimement, rendre le patient plus, et non moins vulnérable aux infections sévères. Il est donc clair que beaucoup de travaux expérimentaux sont nécessaires avant même de considérer l'utilisation répandue des anticorps anti-TNF chez les patients septiques.

1.3.4 INTERLEUKINE-1 (IL-1)

L'interleukine-1 est une seconde cytokine largement étudiée puisque l'on croit tout comme le TNF que celle-ci a la capacité d'induire un catabolisme musculaire lors d'infection et de traumatisme.

Comme le TNF, IL-1 est un polypeptide produit par l'hôte suite à une infection, une blessure ou une attaque par un antigène. Le macrophage est la source primaire de synthèse d'IL-1, mais d'autres tissus sont aptes à la produire soient: l'épiderme, l'épithélium, les tissus lymphoïdes ainsi que les tissus vasculaires (Dinarello, 1988). Lorsque IL-1 a accès à la circulation, il agit comme une hormone induisant diverses changements systémiques, neurologiques, métaboliques, hématologiques ainsi qu'au niveau du système endocrinien (Dinarello, 1988). IL-1 agit sur l'hypothalamus pour induire de la fièvre mais aussi directement sur le muscle squelettique en causant la dégradation protéique. La fièvre causée lors de stress est le résultat de IL-1 qui agit sur les thermorécepteurs de l'hypothalamus. Ces effets du IL-1 peuvent se produire par l'intermédiaire de la libération locale de prostaglandines qui modifient ensuite directement la fonction des thermorécepteurs (schéma #3), (Vander et coll., 1989; Baracos et coll., 1983). Les prostaglandines sont les médiateurs chimiques les plus répandus. Ce sont des acides gras insaturés. Leur précurseur chimique majeur est un acide gras, l'acide arachidonique (Vander et coll., 1989; Baracos et coll., 1983).

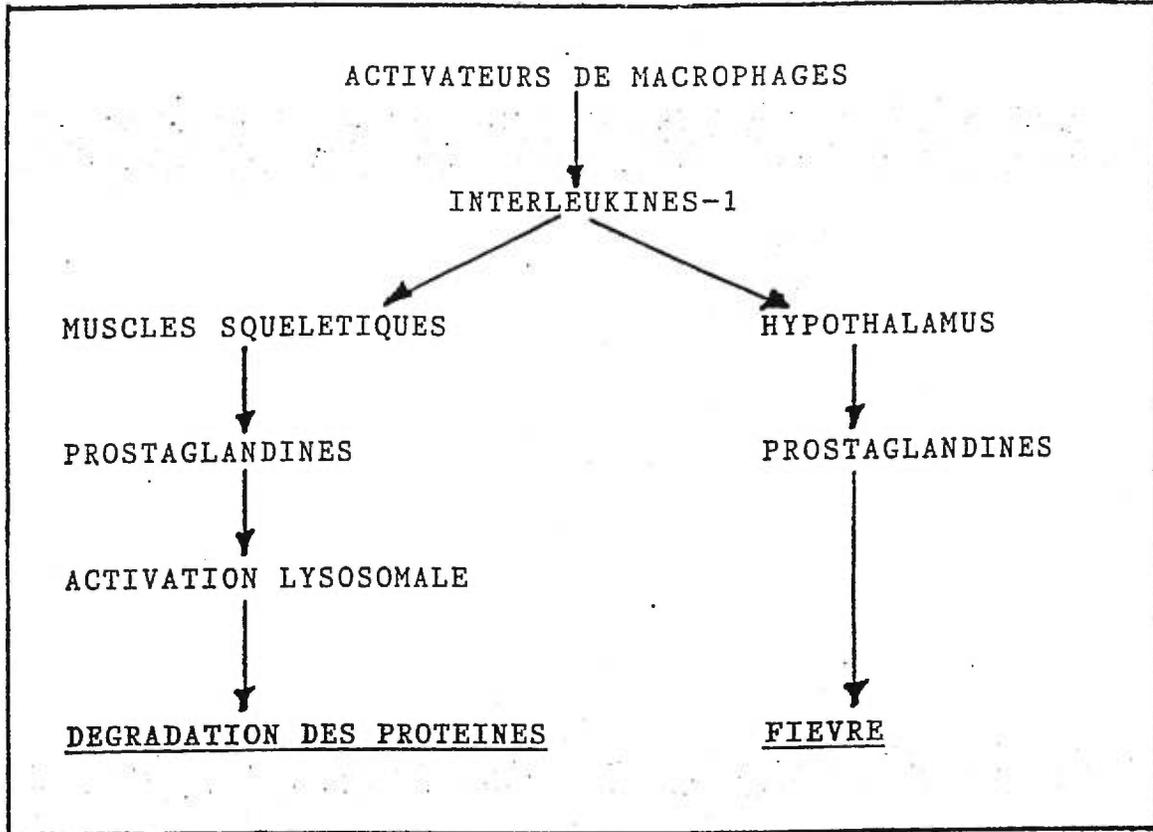


Schéma #3: Effets de IL-1
Vander et coll., 1989, Baracos et coll., 1983

L'importance physiologique de la dégradation musculaire et de la fièvre causée par IL-1 lors de stress sévères n'a pas été encore éclaircie. Il a été suggéré que ces phénomènes existeraient afin de protéger l'hôte pour qu'il puisse survivre aux traumatismes en fournissant par la protéolyse musculaire des substrats pour la néoglucogenèse servant pour l'oxydation directe ainsi que pour la synthèse de protéines de phase aiguë (Baracos et coll., 1983).

Ce ne sont pas toutes les études qui ont conclu que IL-1 engendre la dégradation musculaire lors de stress. Une contradiction est apportée par Moldawer et al. (Fischer et coll., 1990) qui ont trouvé par une étude chez les souris qu'une grande concentration de IL-1 (et même de TNF) n'affectait pas le turn over protéique des muscles. Une seconde étude consistant à administrer de l'étiocolanolone, une substance induisant une augmentation d'IL-1 chez des patients volontaires a résulté à de la fièvre et une augmentation d'IL-1, mais non à une élévation nette de la libération d'acides aminés par le muscle squelettique, supportant le concept que cette cytokine n'est pas un médiateur de l'accélération de la protéolyse (Fischer et coll., 1990). De plus, Lundholm et al. (Moldawer et coll., 1987) ont trouvé que IL-1 (de même que TNF (Fischer et coll., 1990)) a la capacité d'augmenter la production de prostaglandines-2 in vitro, mais que ceci n'a pas d'effet sur la protéolyse musculaire. L'explication de ces contradictions peuvent résulter de l'utilisation de muscle in vitro puisque la réponse du turn over protéique à différentes substances peuvent varier selon les conditions in vitro et selon les différents types de fibres musculaires utilisées (Fischer et coll., 1990).

Les études de Fischer (Fischer et coll., 1990) et Dinarello (Dinarello, 1988) ont pour leur part conclu qu'IL-1 a la capacité d'induire un catabolisme musculaire. Ils ont aussi ajouté que IL-1, en plus de stimuler la production de prostaglandines, aurait la capacité de potentialiser les effets cataboliques de TNF, et que l'effet combiné de ces deux cytokines agirait d'une façon plus agressive que si l'une ou l'autre était prise séparément (Dinarello, 1988).

Des études faites par différents chercheurs ont entrepris d'élucider sous quelle

configuration la molécule d'IL-1 agirait au niveau de la protéolyse musculaire. Clowes et al. (Moldawer et coll., 1987) suggèrent que IL-1 circulant dans le sang des patients infectés sous forme d'une masse moléculaire fragmentée, est responsable de la dégradation des tissus somatiques. Baracos et al. (Golgerg et coll., 1988) par des expériences chez le rat ont conclu que la molécule complète d'IL-1 n'a pas d'effet sur la protéolyse musculaire ou sur la stimulation de la production de prostaglandines. Ils ont suggéré que ce soit in vitro ou in vivo, l'augmentation du catabolisme musculaire est induit par un fragment d'IL-1 qui est généré par clivage protéolytique. De plus ils entrevoient une seconde possibilité, soit que IL-1 requiert un autre facteur pour déclencher la protéolyse, Lundholm et al (Moldawer et coll., 1987) disent que le clivage d'IL-1 est induit par de puissant agents dénaturant, comme l'urée et la guanine qui peuvent irréversiblement détruire la configuration tri-dimensionnelle de la molécule d'IL-1, processus essentiel pour certaines activités biologiques de cette cytokine. Cependant, cette étude n'a pu démontrer que IL-1 en entier ou sous forme fragmentaire soit responsable de l'augmentation protéolytique musculaire (Moldawer et coll., 1987). Dinarello (Dinarello, 1988) explique le clivage de la molécule d'IL-1. IL-1 entre dans les cellules et active la production de prostaglandine. À son tour, les prostaglandines activent le complexe lysosomal et les enzymes sériques responsables du clivage de la grosse molécule de 31 kiloDaltons en fragments de 17,11,4 et 2 kilodaltons.

La biologie d'IL-1 a la propriété d'induire, tout comme le TNF, des actions bénéfiques ou destructives chez l'hôte en réponse à l'infection ou à des blessures graves. Les actions de IL-1 permettant la survie de l'hôte sont: la fonction de la molécule qui signale le début d'une maladie, le déclenchement des fonctions immunitaires par la régularisation des réponses systémiques et cellulaires qui est un processus vital pour la localisation et ultérieurement l'élimination de l'infection. Un système immunitaire fonctionnel est nécessaire afin d'éliminer l'invasion microbienne et les cellules néoplasiques, et IL-1 a la capacité d'activer les lymphocytes B et C, les "natural killer cells" et les macrophages qui se chargent d'activer le système immunitaire.

Cependant les changements apportés par IL-1 sont une charge considérable pour l'hôte et lorsque la production et l'activité d'IL-1 persistent, elles contribuent elles-mêmes à la progression de la pathologie. Il est donc important de comprendre que IL-1 est une molécule d'importance vitale pour l'hôte, aussi longtemps que sa production et son activité restent appropriées (Dinarello, 1988).

1.3.4.1 IL-1, TNF ET LES HORMONES DE STRESS

Le mode d'action des cytokines est chose bien complexe et difficile à élucider puisqu'elles interagissent entre elles en plus de modifier certaines concentrations hormonales. Il devient donc ardu de découvrir qui cause quoi, et de quelle façon.

Ce que l'on connaît présentement sur les cytokines, c'est qu'elles ont la propriété de déclencher la production de d'autres cytokines qui amplifient et propagent les effets biologiques de celle-ci. Par exemple, on sait que TNF induit la production de IL-1 (Warren et coll., 1987; Fong et coll., 1988). Elles ont aussi la propriété d'engendrer des changements hormonaux, ce qui a été découvert grâce aux différents résultats obtenus entre les études in vitro et in vivo. In vitro, le TNF et IL-1 n'ont pas démontré d'effets sur le métabolisme protéique des muscles squelettiques, tandis que des études in vivo ont trouvé une association (Warren et coll., 1987; Fong et coll., 1988; Fong et Lowry, 1990).

L'augmentation d'hormones cataboliques dans le plasma lors de maladies critiques a été sujet à beaucoup de recherches. Parce que d'importantes altérations métaboliques causées par des infections ou des traumatismes sont associées à une élévation des hormones de stress (Fischer et coll., 1991), plusieurs chercheurs ont tenté de faire le lien entre la protéolyse musculaire et l'augmentation de ces hormones. Les hormones capables d'augmenter le métabolisme de repos sont les catécholamines et les hormones thyroïdiennes. Les glucocorticoïdes ont été beaucoup étudiées puisqu'elles semblent avoir une action synergique sur la dégradation des protéines.

La régulation et les mécanismes altérant le turn over des protéines musculaires lors d'infections et de traumatisme ne sont encore une fois pas complètement élucidés,

mais la recherche démontre que TNF et IL-1 y sont étroitement impliqués, mais qu'ils ne sont pas seul à agir.

Des expériences chez l'humain ont conclu que TNF représente un stimuli primaire résultant à des altérations métaboliques, mais qu'il n'est pas seul responsable de l'accélération nette de la protéolyse chez le patient, il s'agirait d'une interaction entre cytokines et hormones (Fischer et coll., 1990). Des études effectuées sur les rats ont conclu que le TNF avait des effets directs sur les muscles squelettiques mais seulement lorsqu'il agirait en duo avec le cortisol (Fong et coll., 1988; Fischer et coll., 1991; Hall- Angeras et coll., 1988).

Les recherches ont largement avancé ces dernières années et ont permis de comprendre plusieurs interrogations. Cependant, beaucoup reste à faire avant de comprendre qu'est-ce qui induit la sécrétion de cytokines, comment et où agissent-elles sur les muscles. Lorsque tout sera élucidé, la survie des patients cancéreux, de ceux souffrant d'infections, de brûlures ou autres traumatismes sévères sera bien meilleure puisqu'il sera possible de contrecarrer leur catabolisme protéique élevé, responsable de la diminution de leur espérance de vie.

2. DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE

La transformation de l'énergie ingérée par l'organisme se nomme le métabolisme (ou dépense énergétique). Il peut être divisé en trois parties: 1) le métabolisme basal, 2) la thermogénèse induite par l'alimentation, et 3) la dépense énergétique suite à une activité physique.

2.1 LE MÉTABOLISME DE BASE (MB)

Le métabolisme basal correspond à la dépense énergétique d'un sujet alors qu'il est au repos physique et mental, dans un milieu thermique neutre et à jeûn depuis au moins douze heures (Schutz Y, 1985; Shils ME, et Young VR, 1988). Le métabolisme basal représente à peu près 60-75% de la dépense énergétique quotidienne totale (Garrow JS et Halliday D, 1985; Sims EAH et Danforth E, 1987). Le métabolisme basal a un rapport direct avec la masse maigre des individus (Weststrate JA, 1989).

Plusieurs facteurs, tels l'âge, le sexe, le poids, le stress, les hormones, la fatigue physique et mentale, peuvent affecter le métabolisme basal (Weststrate JA, 1989; Woo R et coll., 1985); il est donc rarement mesuré en pratique. En fait, on mesure plutôt le métabolisme de repos (REE), qui correspond au métabolisme basal augmenté d'une légère thermogénèse due aux activités quotidiennes précédant le test (Garrow JS, 1978). La différence entre les deux mesures est de 10% environ (Weststrate JA, 1989). Il est à noter que le MB d'un individu diminue plus que ne le vaudrait la perte de masse maigre afin d'économiser les réserves qu'il possède et de ralentir la perte pondérale (Sims EAH, 1989; Apfelbaum M et coll., 1971; Doré C et coll., 1982; Drenick EJ et Dennin HF, 1973).

2.2 LA THERMOGÉNÈSE INDUITE PAR L'ALIMENTATION (TIA)

La TIA représente l'augmentation de la production de chaleur (énergie) en réponse à la prise d'aliments (Schutz Y, 1987). Cette augmentation peut s'étendre de quatre à huit heures après l'ingestion, dépendant de la quantité et de la provenance des calories (D'Alessio DA et coll., 1988; Houde-Nadeau M et coll., 1993). Les protéines donnent le plus haut taux de thermogénèse, ensuite viennent les glucides et les lipides, et elles représentent environ, d'après Garrow (Himms-Hagen JK et Tokuyama JE, 1989), 10% de l'énergie ingérée, pour un repas de 1000 kcal. (Sims EAH et Danforth E, 1987; Woo R et coll., 1985; Garrow JS, 1978). Pour le fructose, Schwarz et al. (Schwarz JM et coll., 1992) ont trouvé une augmentation autour de 7% de l'énergie ingérée. Bien que les composantes de la TIA ne soient pas encore bien claires, il est évident qu'elle n'est pas simplement due à "l'action dynamique spécifique des aliments" (absorption, digestion et stockage) (Garrow JS, 1978; Simonson DC et De Fronzo RA, 1990). La TIA serait donc divisée en deux composantes, une thermogénèse obligatoire et une thermogénèse facultative (De Jonge L et coll., 1991; Leblanc J et coll., 1984). La première consisterait en la phase digestive de la thermogénèse (absorption, digestion et stockage), tandis que la deuxième serait la thermogénèse causée par l'ensemble des phénomènes physiologiques mis en jeu avant que les aliments n'atteignent l'estomac. Le système

nerveux central jouerait un rôle dans cette thermogénèse facultative.

2.3 LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE SUITE À UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE

Cette dépense énergétique est associée à un effort physique supplémentaire au métabolisme de repos (MR) effectué par l'organisme. Le coût énergétique de l'organisme en mouvement est proportionnel au poids corporel (Flatt JP, 1985). Des constantes ont été développées afin de rendre possible l'estimation du coût des activités physiques effectuées dans une journée (Weststrate JA, 1989).

Ce qui nous intéresse surtout dans cette étude est la dépense énergétique des sujets au repos depuis au moins 30 minutes et à jeûn pendant 12 heures au moins, n'ayant fait que des efforts minimales avant l'investigation.

3. MESURE DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE

Il existe deux méthodes de mesure, la méthode dite non-calorimétrique et calorimétrique. Dans la première, on en trouve l'enregistrement des activités physiques d'une journée, les marqueurs d'activités mécaniques effectuées par le corps (Weststrate JA, 1989). La deuxième consiste en deux méthodes les plus utilisées pour mesurer la dépense énergétique. La calorimétrie directe et la calorimétrie indirecte.

Les deux méthodes les plus utilisées pour mesurer la dépense énergétique sont la calorimétrie directe et indirecte.

3.1 CALORIMÉTRIE DIRECTE

La calorimétrie directe mesure la quantité de chaleur dégagée par le corps d'un sujet dans une chambre calorimétrique (Simonson DC et De Fronzo RA, 1990). Le sujet étant au repos, toute l'énergie produite sera dégagée sous forme de chaleur, et nous pourrions ainsi calculer la dépense énergétique. Ce type de mesure est impraticable en clinique car elle suppose l'isolement du sujet et de plus cette méthode est très coûteuse.

3.2 CALORIMÉTRIE INDIRECTE

La calorimétrie indirecte, quant à elle, est la méthode par laquelle le type et le taux d'utilisation des substrats, ainsi que le métabolisme énergétique, sont estimés in vivo à partir des mesures des échanges gazeux (Ferrannini E, 1988; Simonson DC et De Fronzo RA, 1990). Puisque la méthode utilisée ici est la calorimétrie indirecte (plus simple et de moindre coût), nous optons pour cette méthode. Mentionnons toutefois que la calorimétrie indirecte permet une estimation de la dépense énergétique, et non une mesure, comme le fait la calorimétrie directe (Ferrannini E, 1988).

La calorimétrie indirecte consiste donc à mesurer la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique par unité de temps (De Jonge L, Agoues IA et Garrel DR, 1991). En supposant que tout l'oxygène consommé et mesuré est utilisé pour l'oxydation des substrats organiques, et que tout le gaz carbonique produit est, par cette méthode, récupéré et mesuré, il devient possible de calculer la production d'énergie totale. De plus, grâce aux volumes d'O₂ consommé et de CO₂ produit, la calorimétrie indirecte permet le calcul du quotient respiratoire (De Jonge L, Agoues IA et Garrel DR, 1991). Ceci se révélera très utile au moment d'étudier le type et le taux d'utilisation des substrats ingérés, puisque le quotient respiratoire varie en fonction du type de substrats énergétiques utilisés.

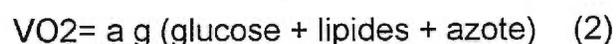
Le calcul du métabolisme (ou dépense) énergétique se fait de la façon suivante. Il s'agit d'abord de mesurer, pour une quantité x de chacun des principaux groupes de substrats (glucose, lipides et protéines), combien de litres d'O₂ sont consommés et combien de litres de CO₂ sont produits, en les brûlant sous le casque d'un calorimètre.

Pour chaque substrat (s), nous pouvons donc obtenir une équation de type:



Puisque la quantité de protéines oxydées est non-mesurable, et l'azote représentant environ 16% des protéines par kg, on déduit donc la quantité de protéines oxydées à partir de l'azote, dont la concentration est facilement mesurable à partir de l'urine.

En combinant ces trois équations, on obtient:



$$VCO_2 = b \text{ g (glucose + lipides + azote)} \quad (3)$$

En résolvant les équations 2 et 3, il est possible d'obtenir les quantités de glucose et de lipides oxydés en fonction des volumes d'O₂ consommé et de CO₂ produit, ce qui est mesurable par la calorimétrie indirecte, et en fonction de l'excrétion urinaire d'azote.

Une fois les taux d'oxydation des mesures calculés, et connaissant la quantité d'énergie libérée par gramme de substrat oxydé, pour chacun des substrats, il est maintenant possible de calculer la dépense énergétique totale (Ferrannini E, 1988; Weir JB, 1949). Dépense énergétique (kj) = (3.941 Vo₂ + 1.106 Vco₂ - 2.17N) 4.18
La vitesse d'oxydation des acides gras et des glucides a été calculée de Vco₂, Vo₂, et de l'azote urinaire en utilisant les équations suivantes:

$$\text{.L'oxydation des protéines} = N \times 6.25$$

$$\text{.L'oxydation des glucides} = (4.55 \times Vco_2) - (3.21 \times Vo_2) - (2.87 \times N)$$

$$\text{.L'oxydation des lipides} = (1.67 \times Vo_2) - (1.67 \times Vco_2) - (1.92 \times N)$$

Les coefficients utilisés dans ces calculs sont de Consolazio et coll. (Consolazio CF, Johnson RE et Pecora LJ, 1963).

4. MÉTHODES DE MESURES DE LA COMPOSITION CORPORELLE

4.1 Composition corporelle

La malnutrition peut ne pas seulement résulter de la perte de masse maigre, mais aussi de changement dans la composition corporelle avec une diminution relative des tissus maigres et une augmentation relative de tissus gras. Les conséquences de la malnutrition peuvent être évaluées par la mesure de la composition corporelle. En clinique, la composition corporelle est plus souvent mesurée avec le modèle de deux compartiments:

la masse maigre et la masse grasse. Il y a plusieurs méthodes utiles valables de mesurer ces paramètres et beaucoup d'entr'eux sont basées sur la densité de deux compartiments ou sur leurs contenances d'eau ou potassium (Lukaski HC, 1987). Ces méthodes de mesure sont difficiles à réaliser, parce que l'analyse clinique du corps est impossible in vivo. Les méthodes qu'on appelle méthodes de références sont: la

méthode hydrostatique ou pesée sur l'eau qui mesure la densité du corps, et le comptage de la radioactivité du potassium 40. La première méthode est impraticable, spécialement chez les patients avec des maladies respiratoires, et a été démontrée que c'est incertain chez les patients qui souffrent de fibrose kystique (Johnston JL et coll., 1988). Et la seconde méthode est trop coûteuse. La méthode de l'impédance a beaucoup d'avantages, car elle est reproductible, non invasive, économique et a été validée chez les patients atteints de fibrose kystique (Newby MJ et coll., 1990; Schols AMWJ et coll., 1991).

4.1.1 Les différents modèles d'analyse

La composition corporelle peut s'envisager à plusieurs niveaux: moléculaire, cellulaire, tissulaire, et au niveau de l'organisme entier. À chaque modèle correspondent des techniques d'investigation spécifiques. Il existe deux types de mesures: les mesures directes d'un élément de la composition corporelle, telle la mesure de l'azote total par activation neutronique et les mesures indirectes, qui reposent sur une propriété tissulaire, telle la mesure du potassium total.

4.1.1.1 La mesure de l'eau totale

Cette mesure se fait par dilution isotopique de l'atome d'hydrogène, marqué avec un isotope lourd (2H) ou radioactif (3H), ou de l'atome d'oxygène marqué avec un isotope lourd (18O2). Elle repose sur le fait que l'eau représente 72% du corps et se trouve principalement dans la masse cellulaire active.

Les inconvénients de cette méthode sont le coût élevé, les risques d'erreur dues aux échanges isotopiques de l'hydrogène et aux changements des compartiments hydriques de l'organisme pendant la mesure, qui dure une dizaine d'heures.

4.1.1.2 La mesure densitométrique

Cette mesure se fait par pesée sous l'eau. D'après le principe d'Archimède, tout corps plongé dans l'eau reçoit une poussée proportionnelle au volume d'eau déplacé. Connaissant le poids d'une personne dans l'eau et dans l'air on peut donc en déduire

la densité de son corps. Les dissections cadavériques ont permis de déterminer que le tissu adipeux a une densité de 0.9 et les tissus maigres de 1.1. On peut donc calculer à partir de la densité la proportion de tissus adipeux et de tissus maigres. Les inconvénients de cette méthode sont qu'elle ne peut pas être utilisée chez des patients, et que toute erreur commise sur le volume d'air résiduel dans les poumons aura une conséquence importante sur le résultat final. Cette méthode est cependant l'une des deux méthodes de références pour la composition corporelle.

4.1.1.3 La méthode de l'impédance

Cette méthode repose sur une propriété des tissus de l'organisme de conduire le courant électrique plus ou moins bien, suivant leur teneur en eau. On fait passer à travers le corps un courant d'intensité très faible et on mesure la résistivité du corps à ce courant. Cette méthode a beaucoup d'avantages car elle est reproductible, non invasive, économique, et applicable à des patients. Cependant, elle est prise en défaut quand des changements importants de distribution de l'eau dans l'organisme se produisent (comme dans l'ascite). De plus, c'est une méthode indirecte, qui doit être validée pour chaque population de patient donnée.

On utilise 2 électrodes jetables. Chacune est découpée en 2 parties égales sur le sens de la longueur. On utilise le poignet et la cheville d'un même côté, de préférence. Une électrode est placée sur l'os du poignet et de la cheville (malléole) et l'autre vis-à-vis le 3ème doigt et orteil. On s'assure que les électrodes adhèrent uniformément à la peau.

L'appareil est branché sur une prise AC 110V standard. Les fils sont codés en couleur: le noir est distal (membre inférieur) et le rouge est proximal (membre supérieur). Les pinces sont codées de la même façon: le noir est distal (doigt/orteil) et le rouge est proximal (poignet/cheville). On raccorde les pinces aux électrodes correspondants.

L'appareil est donc mis en marche et un voyant et un indicateur montrent l'état de la pile. On note la lecture en position R (résistance) et en position XC (réactance). On accorde environ 30 secondes pour la stabilisation de la lecture. S'il n'y a aucune

stabilisation, on replace les électrodes et on vérifie la position du patient.

4.1.1.4 L'activation neutronique

Il s'agit d'une méthode directe qui mesure la quantité totale d'un atome dans l'organisme. Le principe consiste à déplacer un électron de son orbite en le soumettant à un flux de neutrons. En reprenant sa place, l'électron émettra une radiation gamma. Cette méthode a l'avantage de mesurer directement l'abondance de l'atome d'intérêt mais elle est très coûteuse et difficile à appliquer en clinique.

4.1.1.5 La mesure des plis cutanés

C'est la mesure la plus accessible aux cliniciens. Elle repose sur le principe que la plus grande partie de la graisse corporelle se trouve sous la peau. La mesure de 4 plis cutanés (biceps, triceps, supra-iliaque et sous scapulaire) permet de calculer la densité du corps, à partir d'équations de régression obtenues sur un échantillon de sujets (Dunin J.V.G.A. et M.M. Rahaman, 1967). Elle a deux inconvénients majeurs: sa grande variabilité d'un observateur à l'autre et son manque de précision dans l'obésité. Cependant, elle permet de donner une estimation raisonnable des réserves adipeuses. Elle a comme avantage d'être une technique non invasive, particulièrement utile pour déterminer le degré de maigreur (Manuel de nutrition clinique CPDQ 1991). Chez le patient hospitalisé, les plis cutanés aux niveaux tricipital et sous-scapulaire sont les plus pratiques à mesurer parce qu'aisément accessibles et faciles à localiser avec précision chez le sujet maigre ou normal. Un pli cutané tricipital inférieur ou égal au 5e percentile selon l'âge et le sexe indique un déficit des réserves adipeuses. (Manuel de nutrition clinique-CPDQ 1991).

4.1.1.6 La mesure de la masse osseuse

L'importance pour la santé publique de l'ostéoporose a conduit à mettre au point des mesures de la masse osseuse. La méthode la plus précise repose sur la rétention par l'organisme d'un flux de photons sous forme d'émission gamma.

4.1.1.7 La mesure de la masse musculaire

4.1.1.7.1 L'excrétion de la 3-méthylhistidine

Le 3-méthylhistidine est un acide aminé provenant exclusivement de l'actine et de certaines myosines, et qui ne peut être réutilisé par la cellule pour la synthèse ou pour l'oxydation. Cet amino acide est donc entièrement éliminé dans les urines et représente un excellent marqueur du catabolisme des protéines

5. JUSTIFICATIONS DE L'ÉTUDE

La justification du projet de recherche provient des constatations suivantes:

1. La dépense énergétique est augmentée chez les hommes par rapport aux contrôles pendant l'infection et reste augmentée après guérison.
2. La dépense énergétique est aussi augmentée chez les femmes, donc l'observation est la même chez les hommes que les femmes.
3. Il existe une différence de survie entre les genres parmi les patients atteints de fibrose kystique, les hommes vivant plus longtemps que les femmes. L'apparition de cette différence entre les genres commence après la puberté.

6. BUT DE L'ÉTUDE

Les objectifs de cette étude sont de:

1. Mesurer la dépense énergétique de repos chez des hommes et des femmes atteints de FK lors d'une surinfection bronchique et après guérison de l'épisode infectieux.
2. Mesurer le flux de la leucine chez les hommes et des femmes atteints de FK lors d'une surinfection bronchique et après guérison de l'épisode infectieux.
3. Mesurer la composition corporelle chez des hommes et des femmes atteints de FK.

7. HYPOTHÈSE DE L'ÉTUDE

1. Le métabolisme des protéines est altéré chez les patients atteints de fibrose kystique
2. Ces altérations sont aggravées lors des épisodes infectieux aigus.

3. Les altérations dans le métabolisme des protéines sont plus sévères chez les femmes que chez les hommes.

III. ARTICLE

EFFECTS OF BRONCHIAL INFECTIONS ON ENERGY EXPENDITURE AND PROTEIN METABOLISM IN ADULT MEN AND WOMEN WITH CYSTIC FIBROSIS.

Droz Colin Fenestor, M.D., François Larivière, M.D., Nazem Naman, M.D., Alphonse Jeanneret-Grosjean, M.D., Ana De Oliviera, and Dominique Roger Garrel, M.D. Departments of Medicine and of Nutrition, University of Montreal Medical School, and Hotel-Dieu Hospital, Montreal, Quebec H2W 1T8, Canada.

Abstract

We studied protein metabolism in well nourished men and women with cystic fibrosis (CF) and in healthy individual matched for age and lean body mass. Measurements of protein degradation and resting energy expenditure (REE) were examined in 10 women and 8 men who received an intravenous infusion of L-[1-¹³C] leucine during acute bronchial infection and after recovery. Enrichment of plasma [1-¹³C] ketoisocaproate and expired ¹³CO₂ were measured to determine leucine flux and oxidation. REE was measured by indirect calorimetry. Continuous respiratory gas exchange measurements were made for the determination of CO₂ production, CO₂ uptake, and energy expenditure. The above values were compared to values obtained from matched control subjects (9 healthy women and 9 healthy men). Body composition was measured by single frequency bioimpedance and by skinfold thickness at four sites. REE in male patients was higher before than after recovery (35.19 ± 1.1 vs. 33.39 ± 1.3 kcal/day/kg LBM; $P < 0.01$), REE in male controls was: 28.82 ± 1.6 kcal/day/kg LBM. In female patients, the REE was higher before recovery than after recovery (39.3 ± 1.9 vs. 34.68 ± 1.4 kcal/day/kg LBM; $P < 0.03$), REE in female controls was: 32.33 ± 2 kcal/day/kg LBM. These results show that both male and female patients have a higher resting metabolic rate than their healthy controls during infection. This hypermetabolic state (+23% for male patients and +27% for female patients) observed during the infectious episode is similar in men and women. After recovery, although the values are slightly higher, there is no significant change in REE.

The result of Leucine flux in male patients before recovery was: 3.58 ± 0.5 umol/min/kg LBM and after recovery was: 2.59 ± 0.4 umol/min/kg LBM. Male controls had Leucine flux of: 2.72 ± 0.2 umol/min/kg LBM. In female patients, the Leucine flux before recovery was: 3.23 ± 0.3 umol/min/kg LBM and after recovery: 3.4 ± 0.4 umol/min/kg LBM. In female controls, Leucine flux was: 3.06 ± 0.2 umol/min/kg LBM. These results show that male patients had a 32%

increase ($p < 0.05$) in protein turnover during infection and normal values after recovery. We have found that women with CF do not increase protein turnover during acute infection as men do. This is the first observed gender difference in the metabolic response to infection in CF patients.

In male patients, the body fat percentage (%) before recovery was: (Skinfold Thickness) 14.33 ± 1 % and after recovery: 13.57 ± 2 % against: 17.97 ± 1 % in male controls. In female patients; the body fat percentage before recovery was: 21.14 ± 2 and after recovery: 20.64 ± 2 % against 24.1 ± 2 % in female controls. These results show that female patients had 7% more fat ($p < 0,01$) than male patients before and after recovery.

Key words: energy expenditure ; protein turnover ; body composition.

INTRODUCTION

Malnutrition in adult cystic fibrosis (CF) patients is multifactorial: insufficient food intake related to anorexia, increased resting energy expenditure, intestinal malabsorption and repeated bouts of bronchial infections have all been described. In none of these causal factors has a difference between men and women been observed. In several studies (O'Rawe A et al., 1992; Steinkamp G et al., 1993 and Vaisman N et al., 1991) resting energy expenditure (REE) in CF patients was compared with expected values derived from formulas such as the Harris and Benedict formulas. The problem with this approach is that the Harris and Benedict formulas have been found to overestimate REE by 10-15% (Mifflin MD et al., 1990; Owen OE et al., 1986) and we have shown that this error is not a random phenomenon but is inversely related to REE. Subjects with small cell mass and/or small REE will be overestimated more than larger individuals (Garrel DR and De Jonge L, 1993). It seems therefore more appropriate to compare CF patients with healthy subjects matched for body size and measured under the same conditions. Several authors (Vaisman N et al., 1991; Pelekanos JT et al., 1990; Shepherd RW et al., 1986; Holt TL et al., 1985) have measured protein turnover before and after refeeding in one study (Pelekanos JT et al., 1990) but not in the other (Vaiman N et al., 1991). Vaisman et al reported an increase in REE without increase in protein synthesis (Vaisman N et al., 1991) in refeed CF patients. REE has been measured during and after *Pseudomonas aeruginosa* infection in one study, but protein turnover was not measured in these patients.

Several studies have found that cytokine and glucocorticoid stimulate each other to increase muscle degradation. This was found with IL-1 (Zamir O et al., 1993) and with IL-6, a cytokine that increases muscle protein degradation in vivo but fail to do so in vitro (Goodman MN, 1994). This study was undertaken to explore protein metabolism, and resting energy expenditure in adult men and women with cystic fibrosis. Protein metabolism was explored with the infusion of isotopically enriched leucine (Matthews DE et al., 1980) and with the use of the "reciprocal model" (Schwenk WF et al., 1985) for analysis of the data. Leucine oxidation was measured from the isotopic enrichment of expired CO₂.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Ten female patients and eight male patients were recruited with a stable body weight in the past 6 months, did not have diabetes, and their energy intake before entering the study was normal. Body composition was measured the day of protein turnover measurement, by single frequency bioimpedance and by skinfold thickness at four sites. Resting energy expenditure was measured with continuous indirect calorimetry using a ventilated hood system (Deltatrac monitor). Subjects became familiar with the procedure the day prior to the measurement. Administration of beta-mimetic substances in the respiratory tract was withdrawn 8 hours before REE measurements.

Subjects were 9 healthy women and 9 healthy men have been studied as control.

Subjects with lean body masses as close as possible from patient's lean body masses were recruited. Their characteristics are shown in Table 2. Percent body fat of the subjects was calculated from body density, which was derived from the measurement of skinfold thickness at the following four sites : biceps, triceps, subscapular, and suprailiac (Durnin JVGA and Rahaman MM, 1967). None of the subjects was taking oral contraceptives or any medication. They were sedentary and eating nonvegetarian diets. The first measure of REE was taken during a 30 min period, between 8 and 9 am. Protein metabolism was measured with the infusion of isotopically enriched leucine (Matthews DE et al., 1980) and with the use of the "reciprocal model" (schwenk WF et al., 1985) for analysis of the data. Leucine oxidation was measured from the isotopic enrichment of expired CO₂. In this model, plasma enrichment of alpha-ketoisocaproate, instead of leucine enrichment, is used because the intracellular pool of KIC has the same enrichment than circulating KIC. Calculation were made when stable KIC and leucine enrichment were reached. All patients were admitted for worsening of the respiratory symptoms, asthenia and increased expectoration. They received intravenous antibiotherapy for at least a week. Informed consent was obtained from each subject, and the protocol was approved by the ethics committes of our institution.

Study Protocol

This study is a controlled open investigation of energy and protein metabolism

during acute infection and after recovery in CF male and female patients and in healthy volunteers. Patients were hospitalised upon diagnosis of bronchial infection and remained until complete recovery so that measurements may be performed with and without infection. Body height and weight were measured upon entry and Body Mass Index calculated to determine inclusion in the study. The other measure of body composition were performed on the same day as resting energy expenditure measurements. Training with the metabolic monitor was performed within 48 hours post admission. Resting energy expenditure and leucine kinetics were measured the same day, during the 48 hours of the hospital stay. The measurements were performed after a 12 hour overnight fast, before taking medications. Inhaled bronchodilators were withdrawn 12 hour before the measurements. All measurements were repeated after recovery, which occurs typically within two weeks.

Leucine infusions and Blood Sampling

On the days of testing, subjects were admitted to the research facilities at 8:00 A.M after a 12-h overnight fast. They rested for 30 min before the first energy expenditure measurement, which lasted 1 h. an indwelling catheter was then inserted in an antecubital vein for isotope infusion. Another catheter was placed in the dorsal hand of the other arm for blood sampling. This arm was kept warmed (65°C) throughout the procedure for arterialization of the blood. The leucine tracer (99%L-[¹³C]leucine ; MSD Isotopes, Pointe Claire, Quebec,

Canada) was infused at a rate of $0.08 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ following a priming dose equivalent to 3 h of infusion, between 8:00 and 11:00 A.M. the infusion lasted 300 min. The tracer, maintained in sterile single-use vials in a stock solution of 10 mg/ml of 0.9% NaCl, was diluted in sterile physiological saline just before each study and was infused by a calibrated syringe pump at 12.6 ml/h (Harvard pump, model 975). Blood sampling intervals are shown in Fig. 1. Blood was sampled before starting the infusion for plasma ketoisocaproate (KIC), leucine, and hormone measurements. At the end of the infusion, blood was sampled every 15 min for 75 min for plasma KIC and leucine enrichment determination. Timing of blood sampling and leucine infusion was identical for every subject and for both tests.

Indirect Calorimetry

O_2 uptake (V_{O_2}) and CO_2 production (V_{CO_2}) were measured continuously with a ventilated hood system for gas exchange analysis as previously described (De Jonge L, Garrel DR et al., 1991). Briefly, this gas exchange analyzer (Deltatrac, SensorMedic, Anaheim, CA) has an infrared CO_2 analyzer and a differential oxygen sensor. It measures at regular intervals O_2 and CO_2 concentrations in room air and in expired air, diluted in a constant flow generated by the device, both the accuracy and precision of the Deltatrac have been found to be between 1 and 2% in our laboratory (De Jonge L, Garrel DR et al., 1991). Calibration with a reference gas (4% CO_2 and 96% O_2) was made before and every 2 h during each

measurement. All subjects a training session using the gas exchange analyzer before starting the study. Measurements were continuous during 20-min periods throughout the isotopic infusion, as shown in Fig. 1.

Biochemistry

Measurement of isotopic enrichments. Plasma isotopic KIC enrichments were measured by selected ion monitored electronionization gas chromatography-mass spectrometry on a Hewlett-Packard 5890-A gas chromatogram -5970. Mass Selective Detector, following isolation of the free KIC by ion exchange chromatography and the preparation of t-butyldimethylsilyl derivatives (Schwenk WF et al., 1984). The ^{13}C enrichment of expired CO_2 was determined by isotope ratio mass spectrometry (Metabolic Solutions, Boston, MA). Leucine in the infusate was measured by an enzymatic method using L-leucine dehydrogenase on a Cobas analyzer.

Calculations and Statistics

Calculations. Plasma [^{13}C]KIC was assumed to reflect intra-cellular [^{13}C]leucine abundance. Leucine flux was calculated from plasma [^{13}C]KIC after isotopic equilibrium was reached (Schwenk WF et al., 1985). Because KIC is the precursor pool of leucine oxidation, leucine oxidation was calculated using [^{13}C]KIC enrichment as follows : oxidation rate = $(E_{\text{CO}_2} \times V_{\text{CO}_2}) / E_p \times 0.53$ where E_{CO_2} is the atoms percent excess of $^{13}\text{CO}_2$ in expired air, E_p is the [^{13}C]KIC

enrichment, and 0.53 is a factor that was measured in three of the subjects and accounts for the fraction of $^{13}\text{CO}_2$ formed on oxidation of the tracer but not released from the bicarbonate pool (Matthews DE et al., 1980; Nair KS et al., 1983).

Energy expenditure was calculated from the gas exchange data and from urinary nitrogen (N), according to the Weir equation (Weir JB, 1949)

$$\text{Energy expenditure (kJ)} = (3.941 \text{ Vo}_2 + 1.106 \text{ Vco}_2 - 2.17\text{N})4.18$$

Glucose and fatty acid oxidation rates were calculated from Vco_2 , Vo_2 , and urinary nitrogen according to the following equations

$$\text{protein oxidation} = \text{N} \times 6.25$$

$$\text{glucose oxidation} = (4.55 \times \text{Vco}_2) \times \text{Vo}_2 - (2.87 \times \text{N})$$

$$\text{lipid oxidation} = (1.67 \times \text{Vo}_2) - (1.67 \times \text{Vco}_2) - (1.92 \times \text{N})$$

The coefficients used in these calculation are from Consolazio et al. (Consolazio CF et al. 1963).

Statistics.

Differences in plasma KIC enrichment were compared by analysis of variance for repeated measurements. Differences in leucine fluxes, leucine oxidation rates, and fatty acid oxidation rates, and energy expenditures, and patients vs. control subjects were compared with the paired Student's t tests.

Measurement of CO₂ recovery in Expired Air

Because leucine oxidation was calculated from CO₂ enrichment of expired air, we measured the fraction of CO₂ recovered in expired air during continuous infusion of bicarbonate in six of the eighteen subjects. Each subject was studied on two occasions, with identical conditions the time of the day as in the previous experiment. A primed (5.4 mmol/kg) continuous (0.065 mmol/kg/min.) intravenous infusion of NaH¹³CO₃ was performed for 2 h between 11 :00 A.M. and 1 :00 P.M., after a 3-h resting period. The concentration of NaH¹³CO₃ in the solution administered was determined by titration the day of the test. Total Vco₂ was measured by indirect calorimetry before and during the infusions. Enrichment of expired CO₂ was measured in breath samples collected before (4 samples) and at 75, 90, 105 and 120 min after beginning the infusion (Metabolic Solutions, Boston, MA). [¹³C]bicarbonate enrichment in the infusate was measured as well and was found to be 99.9% atom excess. CO₂ recovery ® was calculated as follows

$$R = V_{CO_2} \times D_{APE} \times 0.01/1$$

where D_{APE} the difference between ¹³CO₂ enrichment at baseline (mean of 6 values) and during the infusion of NaH¹³CO (mean of 3 values), and 1 is the labeled bicarbonate infusion.

RESULTS

The characteristics of the subjects are shown in table 1 and 2. The values are

mean \pm SEM. All patients recruited had a stable body weight in the past 6 months, did not have diabetes, and their energy intake before entering the study was normal (i.e. 2200 kcal/day for women and 2900 kcal/day for men).

The Resting energy expenditure (REE). Resting metabolic rates are shown on fig 1 and 4. REE in male patients was higher before than after recovery (35.2 ± 1 vs. 33.4 ± 1 kcal/day/kg LBM; $P < 0.01$), REE in male controls was: 28.8 ± 1 kcal/day/kg LBM. In female patients, the REE was higher before recovery than after recovery (39.3 ± 2 vs. 34.7 ± 1 kcal/day/kg LBM; $P < 0.03$), REE in female controls was: 32.3 ± 2 kcal/day/kg LBM.

The leucine flux (LF) rates are shown on fig 2 and 4. Male patients before recovery was: 3.58 ± 0.5 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM and after recovery: 2.59 ± 0.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM. Male controls had Leucine flux of: 2.72 ± 0.2 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM. In female patients, the LF before recovery was: 3.23 ± 0.3 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM and after recovery: 3.4 ± 0.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM. In female controls Leucine flux was: 3.06 ± 0.2 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ LBM. These results show that male patients had a 32% increase ($p < 0.05$) in protein turnover during infection and normal values after recovery.

The body fat percentages (%) are shown on fig 3. Male patients before recovery was: (Skinfold Thickness) 14.3 ± 1 % and after recovery: 13.57 ± 1 % against: 17.97 ± 1 % in male controls. In female patients; the body fat percentage before recovery was : 21.14 ± 1 % and after recovery: 20.64 ± 2 % against 24.1 ± 2 % in female controls. These results show that female patients had a 7% more fat

($p < 0,01$) than male patients before and after recovery.

DISCUSSION

In this study we have analyzed thirty-seven subjects among whom we measured:

1. Energy expenditure in CF men and women during acute bronchial infections and after recovery.
2. Leucine kinetics in CF men and women during acute bronchial infections and after recovery.
3. Body composition in CF men and women.

1. Energy expenditure in CF men and women during acute bronchial infections and after recovery: we have compared the values obtained from our patients with values obtained from matched healthy volunteers. These results show that both men and women have a higher resting metabolic rate than their healthy controls (fig 1). This hypermetabolic state (+23% for male patients and + 27% for female patients) is observed during the infectious episode.

2. Leucine kinetics in CF men and women during acute bronchial infections and after recovery: these results show that male patients had a 32% increase ($p < 0.05$) in protein turnover during infection compared to normal values after recovery. We have found that women with CF do not increase protein turnover during acute infection as men do. This is the first observed gender difference in the metabolic response to infection in CF patients. The lack of catabolic response

to infection in muscle tissues is related to insufficient acute hormonal and inflammatory response and leads to impaired immune functions and prolonged inflammation. These phenomenon contribute to higher mortality.

3. Body composition in CF men and women: the body fat percentage data analysis (measured by skinfold Thickness method) has shown that female patients had 7% ($p < 0,01$) more in body fat than male, and this is true before and after recovery. This shows us a significant difference in fat mass between male and female patients with cystic fibrosis. Hormonal and inflammatory response to infection may be involved in this gender difference.

Epidemiological studies have consistently shown that life expectancy in CF patients is shorter in women than in men (Durie PR and Pencharz PB, 1989; Gurwitz D et al., 1979). When survival curves in men and women from the U.S. registry are considered, it is striking that the difference between men and women appears after puberty and widens with time (Annual Patient Registry, 1991). This observation favors the hypothesis that the gender difference in survival among CF patients is not related to differences in the severity of the consequences of the genetic defect itself but is rather related to post pubertal changes in men and women, namely the production of gonadal hormones and their consequences on body composition.

The progressive decline of respiratory function is a major cause of death in CF patients. This respiratory failure has several mechanisms, the main one being the genetic defect that leads to the accumulation of abnormal mucus in the lungs,

which in turn causes chronic obstruction, inflammation and infection (Scanlin T, 1988). Malnutrition has also been recognized as an independent risk factor for premature death in these patients (Kreamer R et al., 1978). In the U.S. CFPR for instance, 50% of the patients were under the 10th percentile for height and 53% under the 10th percentile weight. The relationship between nutritional status and the immune system has long been recognized (Neumann CG et al., 1975). Both energy and protein deficit weaken immune functions, favoring the occurrence of infectious episodes which then aggravate malnutrition. This vicious circle was first described by a British nutritionist in Africa (Procter RAW, 1927). In CF patients living in developed countries, considerable progress have been made in patient management with regard to nutritional care and a great number of patients achieve normal or near normal body composition and food intake. This is obtained through enteral feeding when necessary, and results in improved lung function and restoration of lean and fat tissues in children and young adolescents (Levy LD et al., 1985; Shepherd RW et al., 1986).

Muscle mass and muscle function is particularly important to consider because the loss of muscle mass is believed to be a critical factor in predicting death from starvation (Leiter LA and Marliss EB, 1982).

During stress, profound changes in muscle protein metabolism take place.

Trauma, surgery and infection inhibit muscle protein synthesis but the main mechanism for the loss of lean tissues in these circumstances has been attributed to increased protein breakdown, particularly myofibrillar proteins

(Rennie MJ, 1985). Recently, the biochemical pathways involved in muscle myofibrillar protein degradation during stress have been explored by several laboratories, including our own, and evidence for the involvement of an ATP-dependent, Ubiquitin-related degradation of muscle actomyosin during fasting (Medina R et al., 1996), sepsis (Voisin L et al., 1996), immobilization (Futuno K et al., 1990), tumor-induced cachexia (Temparis S et al., 1994), burn injury (Naman N, Garrel DR et al., In preparation) and chronic acidosis (Mitch WE et al., 1994) has been obtained. It is therefore possible to postulate that muscle protein breakdown during fasting and so called "wasting syndromes" occurs through the same biochemical pathway. The lack of increase in whole body protein degradation in our female subjects with CF during acute bronchial infection represents an unexpected and surprising finding.

The striking gender difference in survival among CF patients prompted us to look for similar observations in the literature in other stressful situations. We found no mention of gender comparison for starvation, sepsis, and trauma. For instance, the famous studies on starvation carried out by Keys in healthy volunteers did not include women. It is noteworthy that gender differences in the response to trauma, infection and chronic inflammatory disease have been overlooked. It is our opinion that gender differences in the response to stress should be investigated. In severe burn injury, higher mortality in women is established (Barrow RE, Herndon, 1991). There may be common mechanisms in CF and burn patients that contribute to higher mortality in women. In both circumstances, the

metabolic demand of the immune system is greatly increased and failure of muscle tissue to provide the immune system with amino acids in women may be a common feature of both pathological situations. However given the small number of subjects studies, this should be interpreted with caution; further studies will be necessary to explore this finding.

Address for reprint requests : for reprint requests : D.R Garrel, University of Montreal , Burn Center, Hotel-Dieu of Montreal, 3850 rue Saint-Urbain, Pavillon Marie de la Ferre. Montreal, quebec H2W 1T8, Canada.

TABLES AND FIGURES

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS

		AGE	HEIGHT cm	WEIGHT kg
WOMEN	CONTROLS	24.9 ± 0.8	160.9 ± 1.1	52.8 ± 2.3
	PATIENTS <i>1° visit</i>	21.5 ± 1.1	163.4 ± 2.3	47.8 ± 2.1
	PATIENTS <i>2° visit</i>	21.5 ± 1.1	163.4 ± 2.3	48.9 ± 3.3
MEN	CONTROLS	24.6 ± 0.8	178.0 ± 1.0	66.3 ± 3.4
	PATIENTS <i>1° visit</i>	26.6 ± 1.1	172.4 ± 1.7	60.8 ± 2.6
	PATIENTS <i>2° visit</i>	26.6 ± 1.1	172.4 ± 1.7	61.1 ± 1.5

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF THE CONTROLS

	BODY MASS INDEX (BMI) kg/m ²	LEAN BODY MASS (LBM) kg	BODY FAT (skinfold thickness) %	BODY FAT (bioimpedance) %	LEUCINE FLUX μmol/min/LBM	RESTING ENERGY EXPENDITURE (REE) kcal/day/kg LBM
WOMEN CONTROLS	20.33 ± 0.62	39.53 ± 1.54	24.10 ± 1.90	24.44 ± 3.59	3.06 ± 0.20	32.33 ± 2.00
MEN CONTROLS	20.68 ± 0.89	53.45 ± 4.12	17.97 ± 0.93	21.30 ± 2.87	2.72 ± 0.16	28.82 ± 1.57

FIGURE 1

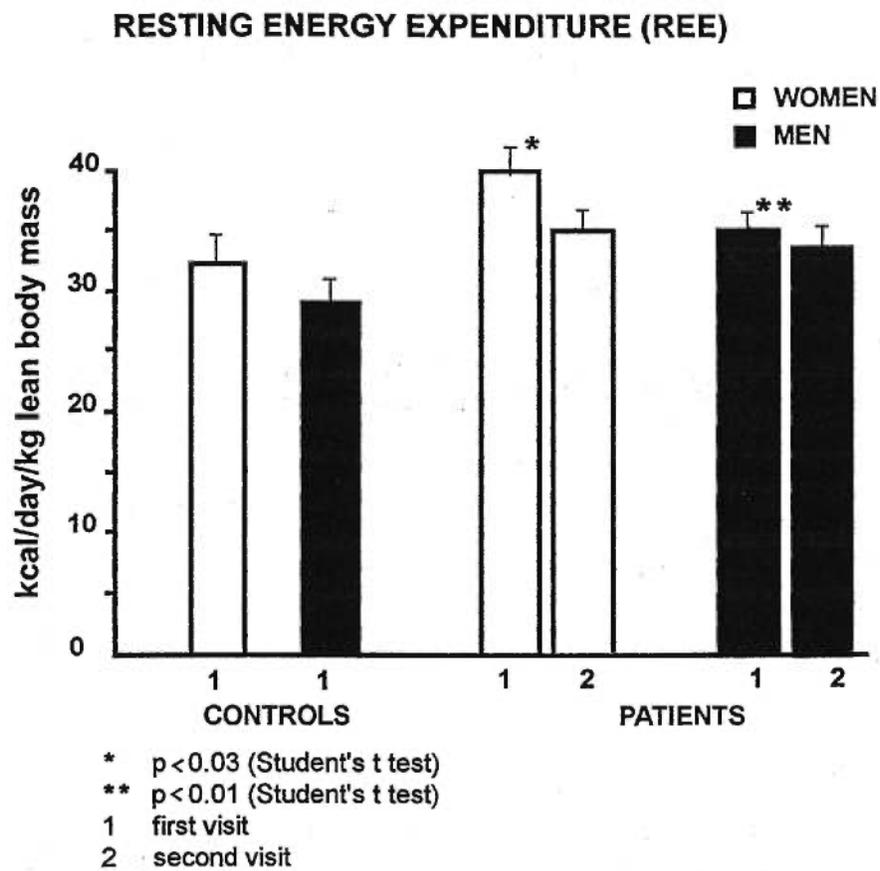
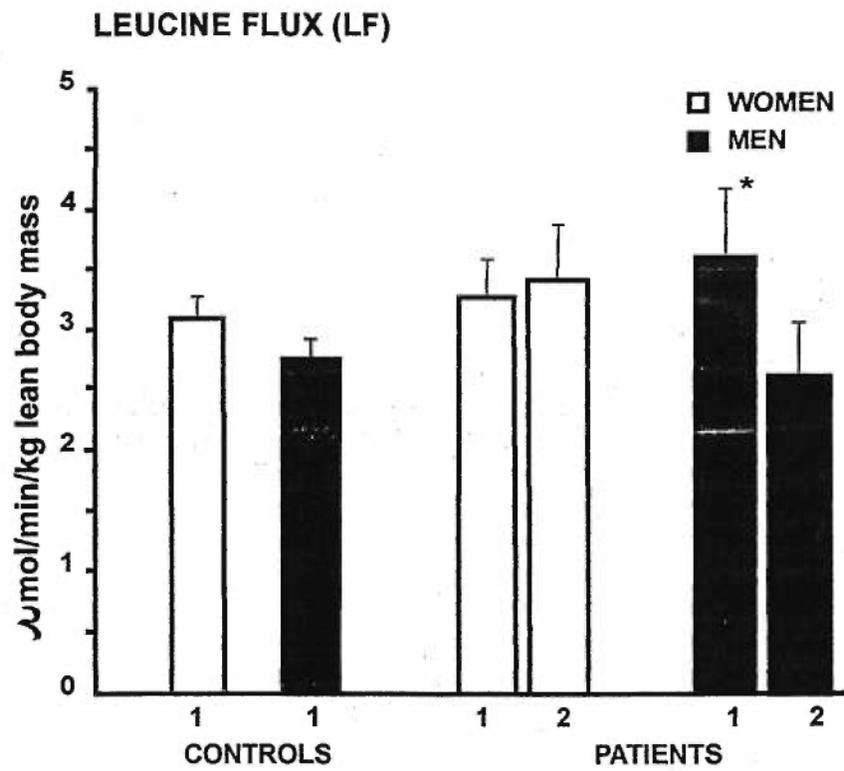


FIGURE 2

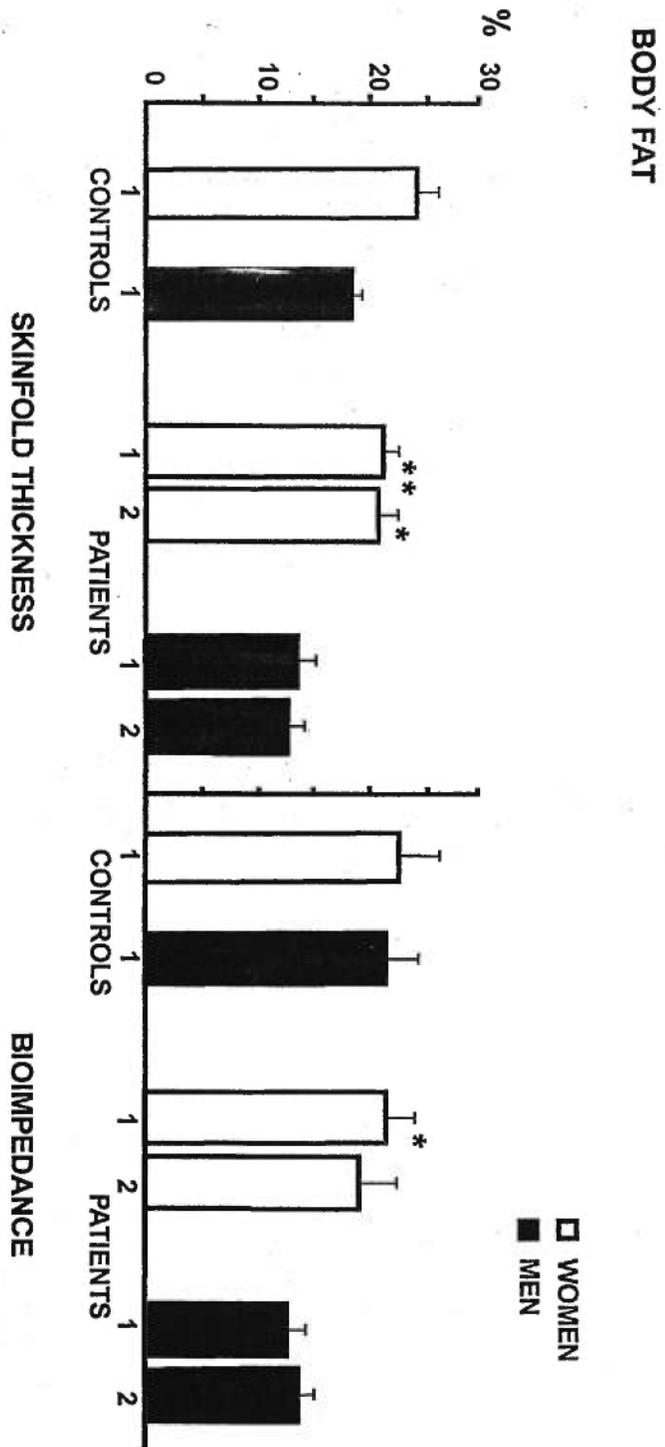


* first visit vs second visit, $p < 0.05$ (Student's t test)

1 first visit

2 second visit

FIGURE 3

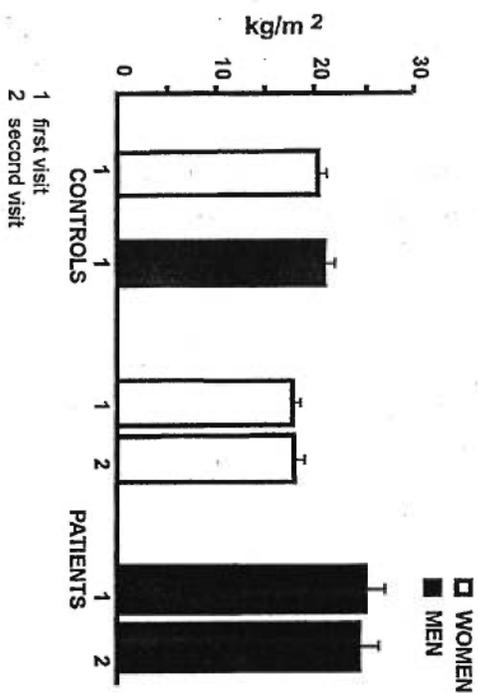


* p < 0.01 (Student's t test)
** p < 0.002 (Student's t test)
1 first visit
2 second visit

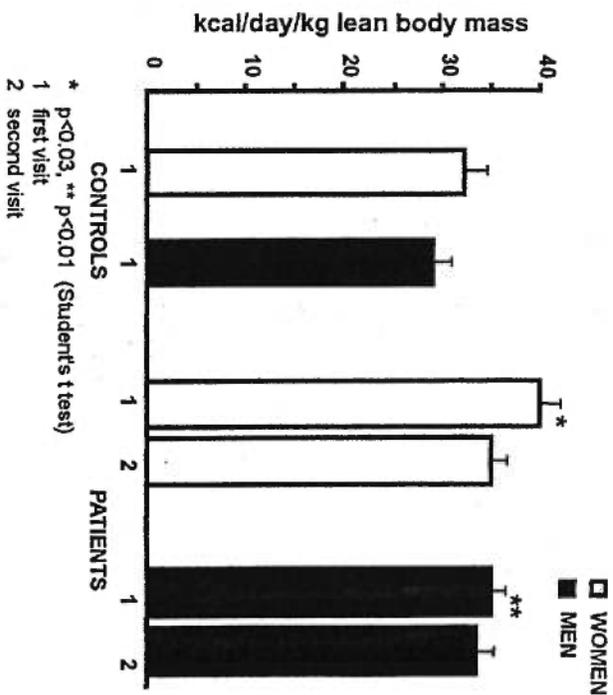
FIGURE 4

64

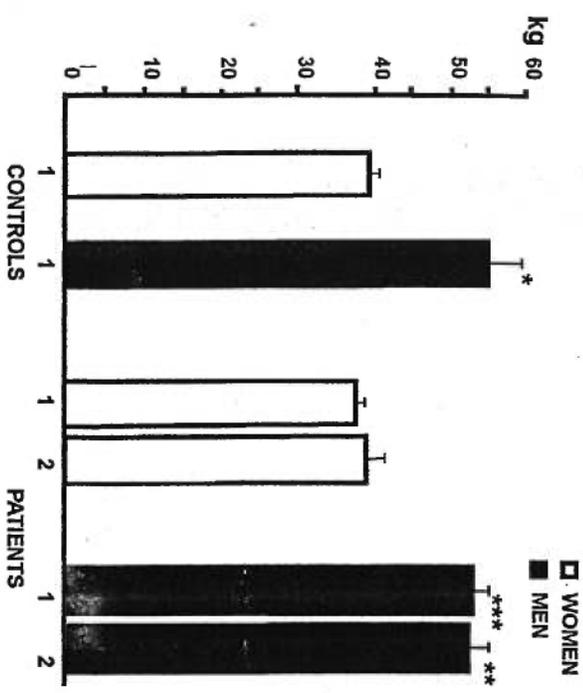
BODY MASS INDEX (BMI)



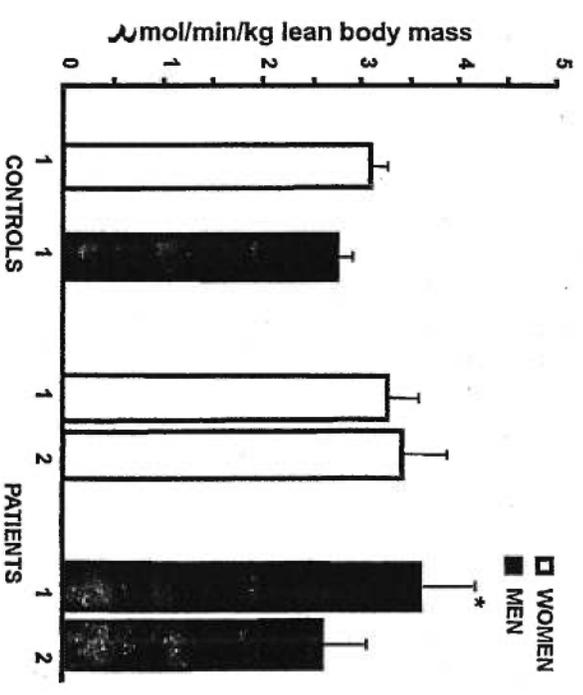
RESTING ENERGY EXPENDITURE (REE)



LEAN BODY MASS (LBM)



LEUCINE FLUX (LF)



* p<0.03, ** p<0.01 (Student's t test)
1 first visit
2 second visit

References

1. **Consolazio, C. F., R. E. Johnson, and L. J. Pecora.** Physiological Measurements of Metabolic Functions in Man. New York: McGraw-Hill, 1963:313-339.
2. **DeJonge L, Agoues I, Garrel DR.** Decrease thermogenic response to food with intragastric vs. Oral feeding. *Am J Physiol* 1991;260:E238-42.
3. **Durie PR, Pencharz PB.** A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82 (suppl 16):11-20.
4. **Durnin, J. V. G. A., and M. M. Rahaman.** The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfolds thickness. *Br. J. Nutr.* 1967;21:681-689.
5. **Furuno K, Goodman MN, Goldberg AL.** Role of different proteolytic systems in the degradation of muscle proteins during denervation atrophy. *J Biol Chem* 1990;265:8550-7.
6. **Garrel DR, De Jonge L.** Thermogenic response to feeding in severely burned patients: relation to resting metabolic rate. *Burns.* 1993;19:467-72.
7. **Goodman MN.** Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:182-5.
8. **Gurwitz D, Corey M, Francis PWJ, Crozier D, Levison H.** Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:603-15.
9. **Hanning RM, Blimkie CJR, Bar-Or O, Lands LC, Moss LA, Wilson WM.** Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference? *Am J Clin Nutr*, 1993;57:580-7.
10. **Holt TL, Ward LC, Francis PJ, Isles A, Cooksley WGE, Shepherd RW.** Whole body protein turnover in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985;41:1061-6.
11. **Kreamer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E.** Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978;67;33-7.

12. **Leiter LA, Marliss EB.** Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. *JAMA*, 1982;248:2306-07.
13. **Levy LD, Durie PR, Pencharz PB, Corey ML.** Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1985;107:225-30.
14. **Lopes JM, Russel DMR, Whitwell J, Jeejebhoy KN.** Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr*, 1982;36:602-10.
15. **Matthews, D.E., K. J. Motil, D.K. Rohrbaugh, J. R. Burke, V. R. Young, and D. M. Bier.** Measurement of leucine metabolism in man from a primed, continuous infusion of L[13C] leucine. *Am. J. Physiol.* 238 (Endocrinol. Metab. 1):1980; E473-E479.
16. **Medina R, Wing SS, Kettelhut I, Goldberg AL.** In: *Protein Metabolism in Diabetes Mellitus*. K.S. Nair ed, Smith-Gordon, London; 111-123.
17. **Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al.** A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990;51:241-47.
18. **Mitch WE, Medina R, Griebler RC, et al.** Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994;93:2127-33.
19. **Nair, K. S., J. S. Garrow, C. Ford, R. F. Mahler, and D. Halliday.** Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. *Diabetologia* 25: 400-403, 1983.
20. **Naman N, Ferland L, Zerouala C, Auclair D, Garrel DR.** Increased muscle proteolysis during burn injury: involvement of the ATP-Ubiquitin dependent pathway and role of glucocorticoid. In preparation.
21. **Neumann CG, Lawlor GJ, Stiem ER, et al.** Immunologic responses in malnourished children. *Am J Clin Nutr*, 1975;28:89-92.
22. **Owen OE, Kavle E, Owen RS et al.** A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 4:1-19.

23. **O'Rawe A, Mcintosh I, Dodge JA, et al.** Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clinical Science*.1992;82:7176
24. **Pelekanos JT, Holt T, Ward LC, Cleghorn GJ, Shepherd RW.** Protein turnover in malnourished patients with cystic fibrosis: effects of elemental and nonelemental nutritional supplements. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990;10:339-43.
25. **Procter RAW.** *Kenya Med J*, 1927;3:284-7.
26. **Rennie MJ.** Muscle protein turnover and the wasting due to injury and disease. *British Medical Bulletin*, 1985;41:257-64.
27. **Scanlin T.** Cystic Fibrosis. In: Fishman A (ed) *Pulmonary Disease and Disorder*. McGraw-Hill, New York, 1988;1973-93.
28. **Schwenk, W. F., P. J. Berg, B. Beaufriere, J. M. Miles, and M. W. Haymond.** Use of t-butyldimethylsilylation in the gas chromatographic/mass spectrometric analysis of physiologic compounds in plasma using electron impact ionisation. *Anal.Biochem*.1984;141:101-109.
29. **Schwenk, W. F., B. Beaufriere, and M. W. Haymond.** Use of reciprocal pool specific activities to model leucine metabolism in humans. *Am J. Physiol.* 249 (Endocrinol. Metab. 12):1985;E646-E650.
30. **Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, et al.** Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986;109:788-94.
31. **Steinkamp G, Drommer A, von der Hardt H.** Resting energy expenditure before and after treatment for pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;51:685-9.
32. **Temparis S, Asensi M, Taillandier D, et al.** Increased ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscles of tumor-bearing rats. *Cancer res* 1994;54:5568-73.
33. **Vaisman N, Clarke R, Pencharz PB.** Nutritional rehabilitation increases

resting energy expenditure without affecting protein turnover in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991;13:383-390.

34. **Voisin L, Breuille D, Combaret L, et al.** Muscle wasting in a rat model of long-lasting sepsis results from the activation of lysosomal, Ca^{++} -activated, and ubiquitin-proteasome proteolytic pathways. *J Clin Invest*, 1996;97:1610-17.
35. **Weir, J. B.** New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol. Lond.* 1949;109:1-9.
36. **Zamir O, Hasselgren PO, Von Allmen D, Fisher JE.** In vivo administration of Interleukin-1 alpha induces muscle proteolysis in normal and adrenalectomized rats. *Metabolism* 1993;42:204-08.

IV. DISCUSSION

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons analysé trent-sept sujets, parmi lesquels nous avons mesuré:

1. La dépense énergétique chez des hommes et des femmes atteints de fibrose kystique lors d'une surinfection bronchique et après guérison de l'épisode infectieux.
2. Le flux de la leucine chez des hommes et des femmes atteints de fibrose kystique lors d'une surinfection bronchique et après guérison de l'épisode infectieux.
3. La composition corporelle chez des hommes et des femmes atteints de fibrose kystique Et nous avons comparé leurs valeurs avec les valeurs des volontaires sains.

Bien que les résultats se montrent acceptables, il est possible que certaines erreurs expérimentales les aient quelque peu faussés. Avant de commencer notre réflexion sur les résultats, voyons un peu quelles pourraient être ces erreurs.

.Sources d'erreurs:

D'abord, différents facteurs peuvent influencer le métabolisme de repos de chaque individu. L'âge, le sexe, le poids, le stress, les hormones, le status nutritionnel, le contenu nutritif et énergétique des repas, (Weststrate JA, 1989; Woo R et coll., 1985; Houde-Nadeau M et coll., 1993) sont ainsi connus comme pouvant influencer la REE. L'état physique et mental du sujet, ainsi que l'environnement dans lequel

se fait l'expérience peuvent beaucoup influencer la REE. Un niveau élevé d'activité physique avant les mesures ou un stress intense peuvent augmenter de façon significative le métabolisme de repos. De même, si le sujet s'assoupit ou s'il réagit fortement à un changement quelconque autour de lui durant le test, cela peut altérer les mesures. Durant cette étude, nous avons donc tenté de reproduire pour chaque sujet les mêmes conditions afin de minimiser ces variations inter-individuelles. Enfin, le nombre restreint de sujets étudiés peut ne pas représenter adéquatement l'ensemble de la population.

Une autre source d'erreurs est la méthode utilisée, soit la calorimétrie indirecte. Si l'appareil n'est pas tout à fait exact et précis dans ses mesures, ou s'il se dérègle un peu au cours du test malgré les calibrations, les valeurs mesurées ne représenteront pas toujours exactement la réalité des échanges gazeux. Une hyperventilation du sujet peut causer une surestimation du CO_2 produit. Cette hyperventilation pourrait justement être provoquée par de l'anxiété, du stress, la cétogenèse ou l'augmentation de l'acide lactique (Garrow JS, 1978). De la même façon, une sous-estimation du CO_2 due à de l'hypoventilation est possible. Une autre source d'erreurs est l'humidité qui altère les concentrations fractionnelles des gaz et cela pourrait interférer dans la réponse des analyseurs (Garrow JS, 1978). Il est aussi important de mentionner que plusieurs erreurs peuvent être faites à propos de la mesure de l'excrétion urinaire d'azote. On suppose que tout l'azote excrété est excrété dans les urines, alors que c'est seulement 90% de l'azote total qui est excrété, en oubliant le fait qu'une déamination non-oxydative des sources

de protéines pour la lipogénèse ou la gluconéogenèse peut donner des taux injustement élevés d'excrétion urinaire d'azote, et en supposant que l'urine récoltée au cours du test représente vraiment bien l'état métabolique du sujet durant la séance.

Étant donné que le stress peut influencer d'une façon remarquable le métabolisme de repos d'un individu, pour éviter que cela arrive, on fait d'abord une séance d'essai, dans le but d'obtenir des sujets plus sereins le jour du test, et s'assurer qu'aucun sujet ne soit claustrophobe sous le casque du calorimètre. Durant ces séances, les sujets étaient placés sous le casque du calorimètre pour une durée de dix minutes, sans aucune prise de mesures. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé, soit: le poids(kg)/taille(cm²), tous les sujets devant se situer autour de la normale, soit entre 20 et 25 kg/cm² (fig 5). L'IMC s'applique à presque tout le monde, cependant, l'IMC est inexact dans le cas des enfants et des adolescents de moins de 20 ans, des adultes de plus de 65 ans, des femmes enceintes et allaitantes, de même que dans le cas des personnes très musclées, comme les athlètes.

Un IMC inférieur à 20 pourrait être associé à des problèmes de santé chez certaines personnes de 20 à 25: Cet intervalle d'IMC est associé au plus faible risque de maladie chez la majorité des gens. De 25 à 27: Un IMC situé dans cet intervalle est parfois associé à des problèmes de santé chez certaines personnes. Cependant un IMC supérieur à 27 est associé à des risques plus élevés de problèmes de santé tels que les maladies du coeur, l'hypertension et le diabète.

(source: Le groupe d'experts des normes pondérales. Santé et bien-être social du Canada. Manuel de nutrition clinique-CPDQ 1991).

Aucun exercice intense ne devrait être fait durant la journée précédent le test. Une période de jeûne de douze heures a précédé le test.

La dépense énergétique a été mesurée au moyen de la calorimétrie indirecte, la composition corporelle a été mesurée par la méthode de l'impédance et les plis cutanés, et le métabolisme des protéines, au moyen de la méthode de dilution isotopique par infusion intra veineuse de leucine marquée au carbone 13 (C¹³).

Trente-sept sujets ont participé à l'étude, huit hommes et dix femmes ont été étudiés. Parmi lesquels sept hommes et six femmes ont accepté de se faire examiner deux fois. Seulement six patients, dont quatre femmes et deux hommes ont accepté de participer au dosage du CO₂ récupéré. Dix hommes et neuf femmes sains ont été étudiés comme sujets contrôles avec les caractéristiques presque identiques aux patients (masses maigres plus proches possible).

Tous les patients avaient un poids stable durant six mois précédent l'étude, ils étaient tous bien nourris, ne souffraient pas de diabète, et leur apport énergétique avant l'étude était de 2200 kcal/24h chez les femmes et 2900 kcal/24h chez les hommes. La composition corporelle a été mesurée le même jour du dosage du métabolisme des protéines par la méthode de l'impédance et par la mesure des plis cutanés.

Les patients étaient admis pour aggravation des symptômes respiratoires, asthénie et expectoration augmentée. Ils ont reçu de l'antibiothérapie pour au

moins une semaine.

Les résultats sont décrits en détail dans le tableau 2. Mentionnons toutefois que le métabolisme ou (dépense) énergétique au repos (REE) des sujets a été mesuré par calorimétrie indirecte (cet appareil est muni d'un casque ventilé). La première mesure du REE a été faite durant une période de 30min., entre 8 et 9 hrs am. Les résultats après l'infection chez les sujets masculins: 33.39 ± 1 kcal/kgMM/24h, et les sujets féminins: 34.68 ± 1 kcal/kgMM/24h, chez les contrôles masculins: 28.82 ± 1 kcal/kgMM/24h et les contrôles féminins: 32.33 ± 2 kcal/kgMM/24h. Les résultats pendant l'infection chez les sujets masculins: 35.19 ± 1 kcal/kgMM/24h et chez les sujets féminins: 39.3 ± 2 kcal/kgMM/24h. (fig 1 et 4)

Ces résultats montrent premièrement, que le métabolisme énergétique est augmenté autant chez les hommes que chez les femmes en les comparant avec les sujets contrôles. Cet hypermétabolisme observé durant les épisodes infectieux est similaire autant chez les hommes que chez les femmes. On peut aussi observer qu'après l'infection les valeurs sont très peu diminuées, ce qui signifie qu'il n'y a pas de changement significatif dans le métabolisme énergétique.

Le métabolisme des protéines ou (protein turnover) a été mesuré durant une infusion intra veineuse continue de ^{13}C -Leucine. Dans ce modèle, l'enrichissement plasmatique de alpha-ketoisocaproate (KIC), au lieu de l'enrichissement de leucine a été utilisé, parce que la concentration intracellulaire du KIC est la même que l'enrichissement du KIC circulant. La mesure a été prise une fois atteindre la stabilité de l'enrichissement du KIC et de la leucine.

Les résultats après l'infection chez les sujets masculins: 2.59 ± 0.4 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$, pendant l'infection: 3.58 ± 0.5 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$ et les contrôles masculins 2.72 ± 0.2 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$.

Les résultats après l'infection chez les sujets féminins: 3.4 ± 0.4 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$, pendant l'infection: 3.23 ± 0.3 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$ et les contrôles féminins: 3.06 ± 0.2 $\mu\text{mol/kgMM}/\text{min}$. (fig 2 et 4)

Ces résultats montrent premièrement que le métabolisme des protéines était augmenté de 32% durant l'infection chez les hommes et les valeurs redevenaient normales après l'infection. Contrairement aux femmes où il n'y a pas eu de changement significatif.

Cette étude démontre que les femmes ne métabolisent pas autant de masses maigres que les hommes lors de l'infection. Elle démontre également qu'il n'y a pas de changement significatif dans le métabolisme des protéines chez les femmes infectées, après l'infection et chez les femmes contrôles.

Est-ce un phénomène hormonal et inflammatoire au réponse à l'infection.

Des études épidémiologiques ont montré de façon concordante que l'espérance de vie est plus courte chez la femme que chez l'homme (Durie PR et Pencharz PB, 1989; Gurwith D et coll., 1979). Quand on observe les courbes de survie chez des hommes et des femmes du registre U.S., une différence entre les hommes et les femmes apparaît de façon marquante après la puberté et s'accroît avec le temps (Ann. Pat. Regist., 1991). Cette observation est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la différence de survie entre les genres parmi les patients atteints de

fibrose kystique n'est pas liée aux différences de gravité des conséquences du défaut génétique lui-même, mais plutôt aux modifications post-pubertaires chez l'homme et la femme, à savoir la production d'hormones gonadiques et leurs effets sur la constitution corporelle.

La diminution progressive de la fonction respiratoire est une cause majeure de décès chez les patients atteints de fibrose kystique. Cette insuffisance respiratoire a plusieurs mécanismes, le principal étant le défaut génétique qui entraîne une accumulation de mucus anormal dans les poumons qui, à son tour, cause une obstruction chronique, une inflammation et une infection (Scanlin T, 1988).

La malnutrition a également été reconnue comme un facteur de risque indépendant pour la mort prématurée chez ces patients (Kreamer R et coll., 1978).

Par exemple, dans l'U.S. CFPR, 50% des patients étaient au-dessous du dixième percentile pour la taille et 53% étaient au-dessous du dixième percentile pour le poids. La relation entre état nutritionnel et système immunitaire est reconnue depuis longtemps (Neumann CG et coll., 1975).

La carence protéique et le déficit en énergie diminuent les fonctions immunitaires, favorisant l'apparition d'épisodes infectieux qui aggravent la malnutrition. Ce cercle vicieux a d'abord été décrit par un nutritionniste britannique en Afrique (Procter RAW, 1927).

Chez les patients atteints de fibrose kystique et vivant dans les pays développés, des progrès considérables ont été faits en matière de traitement des patients quant aux soins nutritionnels et de nombreux patients atteignent une constitution

corporelle et un apport alimentaire normal. Ce résultat est obtenu grâce à la nutrition entérale, quand cela est nécessaire, et consiste en une amélioration de la fonction pulmonaire et une restauration de la masse maigre de l'organisme et des tissus adipeux chez les enfants et les jeunes adolescents (Levy LD et coll., 1985; Shepherd RW et coll., 1986). Toutefois, une malnutrition chez les patients adultes est multifactorielle : on a décrit un apport alimentaire insuffisant dû à une anorexie, des dépenses énergétiques basales accrues, une malabsorption intestinale et des infections bronchiques répétées.

On n'a observé des différences entre les hommes et les femmes pour aucun de ces facteurs.

Il est particulièrement important d'observer la masse et la fonction musculaires dans la malnutrition car la perte de masse musculaires est considérée comme un facteur déterminant de décès par inanition (Leiter LA et Marliss EB, 1982) et parce que la fonction musculaire est très sensible à la malnutrition (Lopes JM et coll., 1982). On sait que la malnutrition affecte les muscles squelettiques de tous les membres et les muscles respiratoires (Hanning RM et coll., 1993). Donc, les effets de la malnutrition chez les patients atteints de fibrose kystique peuvent être observés dans deux systèmes importants : le système immunitaire et les tissus musculaires. Ces deux tissus ont un rapport étroit lors d'un traumatisme et d'une infection ; et de récentes observations ont mis l'accent sur la fonction cruciale des protéines musculaires comme combustible pour les cellules immunitaires.

Durant le stress, on observe d'importantes modifications du métabolisme des

protéines musculaires. Le traumatisme, la chirurgie et l'infection inhibent la synthèse des protéines musculaires mais, dans ces circonstances, la perte de tissus maigre a été attribuée à une dégradation accrue des protéines, en particulier les protéines des myofibrilles (Rennie MJ, 1985). Récemment, plusieurs laboratoires, dont le nôtre, ont étudié les réactions biochimiques impliquées dans la dégradation des protéines myofibrillaires du muscle pendant l'effort, et on a obtenu la preuve de la mise en jeu d'une dégradation, liée à l'ubiquitine, ATP-dépendante, de l'actomyosine musculaire pendant le jeûne (Medina R et coll.), les septicémies (Voisin L, Breuillé D, Combaret L et coll., 1996), l'immobilisation (Furuno K et coll., 1990), la cachexie induite par les tumeurs (Temparis S, Asensi M, Taillandier D et coll., 1994), les brûlures (Naman N et coll., en préparation) et l'acidose chronique (Mitch WE, Medina R, Griebler RC et coll., 1994). On peut donc penser que la dégradation des protéines musculaires pendant le jeûne, appelée «syndrome atrophique», se fait suivant la même voie biochimique. L'absence d'augmentation de la dégradation des protéines de l'organisme chez nos sujets féminins atteints de fibrose kystique durant une infection bronchique aiguë représente une découverte surprenante et inattendue.

La remarquable différence de survie entre les genres parmi les patients atteints de fibrose kystique nous a poussé à rechercher dans la littérature des observations similaires dans d'autres situations de stress. Nous n'avons trouvé aucune comparaison entre le genre pour le jeûne, la septicémie ou le traumatisme. Par exemple, les études les plus importantes sur le jeûne, effectuées par Keys sur des

volontaires sains n'incluaient pas les femmes. On a observé d'importantes différences entre les genres dans les réponses aux traumatismes, aux infections et aux maladies inflammatoires chroniques. Nous pensons que les différences entre les genres dans la réponse au stress devraient être étudiées. Chez les brûlés graves, on a mis en évidence une mortalité plus élevée chez les femmes (Barrow RE et Herndon DN, 1991). Il se peut qu'il existe des mécanismes communs chez les patients atteints de fibrose kystique et chez les brûlés qui contribuent à accroître la mortalité chez les femmes. Dans les deux circonstances, la demande métabolique du système immunitaire est fortement augmentée et l'incapacité du tissu musculaire à fournir des acides aminés au système immunitaire chez la femme peut être un trait commun à ces deux cas pathologiques.

DISCUSSION GÉNÉRALE

L'augmentation de la dégradation des protéines des muscles pendant un traumatisme et l'infection entraîne une libération de glutamine et d'alanine à partir des muscles, et l'utilisation de ces acides aminés par divers tissus. La glutamine est le plus abondant des acides aminés dans le plasma et le muscle squelettique où elle représente plus de 60% de l'ensemble des acides aminés libres (Bergstrom J, Furst P, Noree LO et coll., 1975). Étant donné que 80% de l'ensemble des acides aminés libres de l'organisme se trouvent dans le muscle squelettique, l'importance quantitative de la glutamine comme transporteur d'azote est très grande. Durant le traumatisme et la blessure, la glutamine devient le principal fournisseur du lit splanchnique (Wernerman J et Vinnars E, 1987), incluant l'intestin (McAnena OJ et coll., 1991) qui est le plus gros organe immunitaire de l'organisme. Des études métaboliques réalisées avec des lymphocytes et des macrophages ont montré que ces cellules consomment beaucoup de glutamine. Les macrophages et les lymphocytes sont incapables de synthétiser la glutamine dont ils ont besoin et dépendent des apports exogènes (Ardawi MSM et Newsholme EA, 1984) qui, en présence de faibles concentrations plasmatiques, seront insuffisants. De faibles concentrations de glutamine inhibent la prolifération de cellules T induite par les anticorps anti-CD et de mitogènes stimulant les lymphocytes T, diminuent la fonction phagocytaire des macrophages, réduisent la différenciation des lymphocytes B dans les cellules plasmiques et inhibent la production de cellules tueuses activées par la lymphokine (Ardawi MSM et

Newsholme EA, 1985; Brand K, Felk W, von Hintzenstern J et coll., 1989).

L'importance de la glutamine pour le système immunitaire durant le traumatisme et l'infection est telle que l'on a proposé de considérer la masse musculaire comme un organe immunitaire (Ardawi MSM et Newsholme EA, 1985). Une des hypothèses possibles de cette proposition est que l'absence de réponse protéolytique durant une infection aiguë, chez les sujets féminins atteints de fibrose kystique empêche la libération de quantités suffisantes de glutamine dans le système immunitaire et affaiblit les fonctions immunitaires, pour ensuite aggraver le cycle entre la malnutrition et l'infection.

Il y a peu de doutes que le TNF est intimement impliqué dans les changements métaboliques observés lors des stress, infections et maladies malignes. Ce qui est moins certain, c'est à savoir si les changements observés sont dus directement aux effets du TNF, ou sont le résultat de d'autres médiateurs, dont les actions nécessiteraient la présence du TNF ou seraient potentialisées par celui-ci.

On doit aussi souligner l'importance de la poursuite des recherches afin de mieux comprendre la régulation des processus impliquant le TNF. Le tout dans le but de réussir les interventions visant à augmenter la synthèse des protéines de phase aiguë tout en diminuant le catabolisme protéique des muscles squelettiques.

Bien que la compréhension des mécanismes biochimiques de la dégradation des muscles myofibrillaires ait été récemment prouvée, il n'existe pas d'illustrations montrant ce qui déclenche la dégradation de la protéine myofibrillaire durant le stress. Depuis la découverte par Clowes que le sérum des patients atteints de

septicémie peut augmenter la dégradation de protéines musculaire *in vitro* (Clowes GHA, Georges BC, Vilee CA et coll., 1983), hormones ou de cytokines pouvant déclencher la réponse catabolique ont été intenses mais non concluantes. Deux récentes découvertes doivent être cependant mentionnées : Premièrement, dans le cas des situations stressantes graves, les glucocorticoïdes sont nécessaires pour que la réponse catabolique des tissus musculaires apparaisse; ceci est le cas pour le jeûne (Medina R et coll.), pour la septicémie (Voisin L et coll., 1996), l'acidose (Mitch WE et coll., 1994) et les brûlures (Naman N et coll., en préparation). Dans notre expérimentation sur les brûlures chez le rat, nous avons trouvé que le RU 486, un antagoniste spécifique et puissant, récepteurs des glucocorticoïdes, est capable d'abolir complètement l'effet de brûlure sur la dégradation de la protéine musculaire et de prévenir aussi bien l'accumulation de l'ARNm de l'ubiquitine dans le tissu musculaire.

Deuxièmement, plusieurs études ont montré que la cytokine et les glucocorticoïdes se stimulent mutuellement pour accroître la dégradation de la protéine musculaire. Ceci a été démontré avec IL-1 (Zamir O et coll., 1993) et IL-6, une protéine qui augmente la dégradation de la protéine musculaire *in vivo*, mais non *in vitro* (Goodman MN, 1994). Un effet direct des glucocorticoïdes sur la dégradation des protéines musculaires ne peut pas être écarté et nous avons trouvé que, chez les rats, des injections sous-cutanées de corticostérone augmentent la dégradation de la protéine myofibrillaire par la voie ATP-ubiquitine dépendante qui est active dans plusieurs circonstances stressantes graves (Auclair D et coll., 1997). De même,

chez les volontaires sains, la perfusion continue d'hydrocortisone en une quantité suffisante pour induire une hypercortisolémie stable comparable à ce qui se produit en cas de stress modéré augmente le turn-over de la protéine (tel que mesuré avec ^{13}C -Leucine) dans les 3 heures (Garrel DR et coll., 1995). Durant le stress, à l'endroit où l'inflammation la quantité de glucocorticoïde utilisable par les tissus augmente suivant deux mécanismes : l'augmentation de la production et l'augmentation de la fraction libre. Le dernier phénomène est moins bien connu que le précédent mais semble important. En effet, chez les patients brûlés, nous avons trouvé une augmentation de 50% de la fraction libre du cortisol qui était due à une diminution de 50% de la transcortine circulante (CBG), protéine qui transporte 95% du cortisol plasmatique (Garrel DR et coll., 1995). Nous avons aussi trouvé une diminution de la CBG plasmatique chez le rat après une petite brûlure, ce qui suggère qu'une inflammation assez grave est suffisante pour diminuer la CBG (Garrel DR, 1993). Le mécanisme in vivo de cette diminution est inconnu, mais on a montré in vitro que l'IL-6, une cytokine majeure de l'inflammation, peut diminuer la production de CBG de façon dose-dépendante (Bartalena L et coll., 1993). Ceci nous a conduit à étudier la relation qui existe entre l'IL-6 plasmatique et la CBG plasmatique chez des patients atteints de brûlures et à rapporter une corrélation inverse et significative entre les deux molécules qui donnent du soutien au rôle de IL-6 (Bernier J et coll., soumis). La pertinence de ces découvertes chez les patients atteints de fibrose kystique nous semble importante. Au cours de la fibrose kystique, la colonisation chronique des

poumons par des micro organismes et les épisodes répétées d'infection bronchique à *Pseudomonas* entraînent une grande production d'élastase des neutrophiles, enzyme qui est libérée du compartiment intracellulaire durant une inflammation sévère (Goldstein W et coll., 1986). De grandes quantités d'élastase et d'IL-6, IL-1, IL-8 et TNF ont été retrouvées dans le liquide alvéolaire de ces patients (Goldstein W et coll., 1986; Tracey L et coll., 1995).

La transcortine est un inhibiteur de la protéase, de la serine et un substrat pour l'élastase des neutrophiles (Pemberton PA et coll., 1988). L'effet de l'élastase sur la CBG est de modifier la position conformationnelle du site de liaison du glucocorticoïde (il y a un site de liaison par molécule de CBG) et de libérer l'hormone, augmentant sa concentration locale sans changer sa concentration dans la circulation générale (Hammond GL et coll., 1990). Dans une inflammation sévère, la CBG dans la circulation générale peut diminuer à cause de l'action de l'élastase associée à l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur la production hépatique de CBG. Une différence de genre peut-elle être émise comme hypothèse dans l'interaction entre CBG, élastase et IL-6 ? Chez des sujets sains, la CBG subit de très faible variations et il n'y a pas de différence entre hommes et femmes. La seule différence suivant le genre avec la CBG est observée durant la grossesse, où la protéine de transport augmente de 2.5 fois sa valeur (Doe RP et coll., 1964). Ce phénomène est attribué aux oestrogènes qui augmentent la production de CBG dans le foie isolé de rat (Feldman D et coll., 1979). Une des hypothèses de cette étude est la différence de CBG circulante chez le genre durant l'infection des

bronches chez les patients atteints de fibrose kystique, les femmes présentant des taux plus élevés de CBG et, par conséquent, un taux de cortisol libre circulant plus bas. Une plus faible concentration de cortisol plasmatique peut altérer la réponse catabolique des tissus musculaires.

V. CONCLUSION

CONCLUSION

D'après la revue de la littérature ci-dessus, les conclusions suivantes peuvent être tirées:

Il existe une différence de survie entre les genres parmi les patients atteints de fibrose kystique, les hommes vivant plus longtemps que les femmes. L'apparition de cette différence entre les genres commence après la puberté.

Nous avons trouvé qu'il n'y a pas d'augmentation du "turn-over" des protéines durant les épisodes d'infections des bronches chez les femmes atteintes de fibrose kystiques, alors que ce "turn-over" augmente chez les hommes.

Le défaut de l'accessibilité du turn-over des protéines durant l'infection, peut résulter de l'absence de l'augmentation du cortisol libre circulant chez les femmes. Ce phénomène peut être dû à l'action des estrogènes sur la transcortine transporteur de cortisol dans le plasma.

L'impossibilité d'augmenter le turn-over de protéine durant l'infection peut priver le système immunitaire d'acides aminés comme la glutamine, qui sont fournis par les tissus musculaires. Ceci pourrait altérer les fonctions du système immunitaire et aggraver le cycle entre la malnutrition et l'infection qui est observé dans la fibrose kystique.

Au cours des recherches sur les différences entre les hommes et les femmes atteints de fibrose kystique, nous avons trouvé que les femmes ne présentent pas d'augmentation du turn-over des protéines durant l'infection, contrairement aux hommes. Si cette différence entre les genres liée à un taux de survie plus faible

chez les femmes atteintes de fibrose kystique n'est pas connue, mais il n'y a pas d'autres différences de genre connues, publiées concernant la fibrose kystique. Les données disponibles sur la réponse métabolique, hormonale et inflammatoire au stress suggèrent que la dégradation des protéines musculaires, avec la libération concomitante de grandes quantités de glutamine est essentielle au système immunitaire, qui utilise la glutamine comme source d'énergie et ne peut en faire la synthèse. Nous avons cependant de bonnes raisons d'étudier davantage la réponse à l'infection chez les hommes et les femmes atteints de fibrose kystique, avec l'hypothèse selon laquelle l'impossibilité de mobiliser les acides aminés du muscle durant l'infection chez les femmes affaiblit le système immunitaire, prolonge l'inflammation et, finalement, raccourcit l'espérance de vie. Comme l'inflammation chronique, résultant d'une infection chronique à *Pseudomonas*, est de plus en plus reconnue comme étant un élément clé de la destruction progressive du tractus respiratoire dans la fibrose kystique, il apparaît important de rechercher la relation entre le système immunitaire et la réponse métabolique aux épisodes infectieux. Les résultats de cette expérience permettront de comprendre le mécanisme qui explique la différence observée dans le métabolisme des protéines chez les hommes et les femmes atteints de fibrose kystique.

On devrait aussi rechercher la preuve d'une diminution de la disponibilité de la glutamine pour le système immunitaire chez les femmes atteintes de fibrose kystique. Dans ce cas, les soins nutritionnels futurs des patients pourront inclure

des suppléments en glutamine. Ces études peuvent être pertinentes non seulement pour la compréhension de la maladie, mais aussi pour le traitement de ces patients.

VI. BIBLIOGRAPHIE

RÉFÉRENCES

- Anderson DH.** Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease, a clinical and pathological study. *Am Dis Child* 1938;56:344-99.
- Annual Patient Registry,** Cystic Fibrosis Foundation, 1991.
- Apfelbaum M, Bostsarrow J, D Lactis.** Effect of caloric restriction and excessive caloric intake on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1971;24:1405-10.
- Ardawi MSM, Newsholme EA.** Glutamine metabolism in lymphoid tissues. In: **Haussinger D, Sies H, eds,** *Glutamine Metabolism in mammalian tissues.* Berlin, Germany, Springer-Verlag 1984;235-46.
- Ardawi MSM.** Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes. *Metabolism* 1988; 37:99-103.
- Ardawi MSM, Newsholme EA.** Metabolism in lymphocytes and its importance in the immune response. *Essays biochem* 1985; 21:44-53.
- Auclair D, Garrel DR, Zerouala C, Ferland L.** Activation of the ubiquitin pathway in rat skeletal muscle by catabolic doses of glucocorticoids. *Am J Physiol* 1997;c10007-16.
- Baracos et coll.** Interaction between corticosterone and tumor necrosis factor stimulated protein breakdown in rat skeletal muscle, similar to sepsis. *New England Journal of Medicine.* 1983;308.
- Barrow RE, Herndon DN.** Incidence of mortality in boys and girls after severe thermal burns. *Surgery,* 1991;170:295-98.
- Beato M.** Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989;56, 335-44.

- Benedict FG.** Factors effecting basal metabolism. *J Biol Chem* 1915;20:263-99.
- Bergstom J, Furst P, Noree LO, et al.** Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 1975;182:665-71.
- Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kubiersh A.** Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary axis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;40:613-18.
- Beutler et Grau.** Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. *Critical Care Medecine.* 1993; 21:10.
- Bonnie W. Ramsey.** Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335:179-188.
- Brand K, Felk W, von Hintzenstern J, et al.** Metabolism of glutamine in lymphocytes. *Metabolism* 1989;38:29-33.
- Chase HP, Long MA, Lavin MH.** Cystic fibrosis and malnutrition. *J Pediatr* 1979;95:337-47.
- Cigolini M, Smith U.** Human adipose tissue in culture. VIII. Studies on the insulin-antagonistic effect of glucocorticoids. *Metabolism* 1979;28:502-10.
- Clowes GHA, Georges BC, Vilee CA, et al.** Muscles proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *New Engl J Med,* 1983;308:545-52.
- Consolazio,C. F., R. E. Johnson, and L. J. Pecora.** *Physiological Measurements of Metabolic Functions in Man.* New York: McGraw-Hill, 1963:313-339.
- DeJonge L, Agoues I, Garrel DR.** Decrease thermogenic response to food with

intra-gastric vs. Oral feeding. *Am J Physiol* 1991;260:E238-42.

Dinarello. Biology of Interleukine-1. FASEB.1988.

Divertie GD, Jensen MD, Miles JM. Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *Diabetes* 1991;40:1228-32.

Doe RP, Fernandez R, Seal US. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1029-35.

Doré C, R Hesp, D Wilkins, JS Garrow. Prediction of energy requirement of obese patient after massive weight loss. *Hum Nutr Clin Nutr* 1982;36c:41-8.

Dorsey JL, Munck A. Studies on the mode of action of glucocorticoids in rats: A comparison of the effects of cortisol and glucose on the formation of liver glycogen. *Endocrinology* 1962;71:605-608.

Drenick EJ, Dennin HF. Energy expenditure in fasting obese men. *J Lab Clin Med* 1973;81:421-30.

Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: Binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endo Metab* 1981;53:58-65.

Durie PR, Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82 (suppl 16):11-20.

Durnin, J. V. G. A., and M. M. Rahaman. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfolds thickness. *Br. J. Nutr.* 1967;21:681-689.

D'Alessio DA, EC Kavle, MA Mozzoli, KJ Smalley, M Polansky, ZV Kendrick, LR Owen, MC Bushman, G Boden, OE Owen. Thermic effect of food in lean and

obese men. *J Clin Invest* 1988;81:1781-91.

Exton JH, Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:163-183.

Feldman D, Mondon CE, Horner JA, Weiser JN. Glucocorticoid and estrogen regulation of corticosteroid-binding globulin production by rat liver. *Am J Physiol* 1979;237:E494-99.

Férec C, Mercier B, Audrézet M. Les mutations de la mucoviscidose: du génotype au phénotype. *médecine/sciences* 1994;10:631-9.

Fischer et coll. Is there a circulating proteolysis-inducing factor during sepsis? *Archives of surgery*. 1990;125.

Flatt JP. Energetics of intermediary metabolism. In: *Substrate and energy metabolism*: **JS. Garrow and D. Halliday**. John Libbey 1985:58.

Fletcher, S.R., Warren, R.S., Jeevanandam, M., Gabrilove, J.L., and Larchian, W. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J. Clin. Invest.* 1988;82:1321.

Fong et Lowry. Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clinical immunology and immunopathology*. 1990;55:157-170.

Fong et coll. Cachectin-TNF: A macrophage protein that induces cachexia and shock. 1988;12:6.

Fukushima et coll. Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics and interorgan amino acid metabolism in awake dogs. *American physiological Society*. 1992.

Furuno K, Goodman MN, Goldberg AL. Role of different proteolytic systems in the degradation of muscle proteins during denervation atrophy. *J Biol Chem* 1990;265:8550-7.

Garrel DR, Razi M, Lariviere F, et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN*, 1995;19:482-91.

Garrel DR, Moussali R, DeOliviera A, Lesiege D, and Lariviere F. Ru 486 prevents the acute effects of cortisol on glucose and leucine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995;80:379-85.

Garrel DR, De Jonge L. Thermogenic response to feeding in severely burned patients: relation to resting metabolic rate. *Burns*. 1993;19:467-72.

Garrow JS. Techniques for measurements of human body composition. *West Indian Medical J* 1974;23:165-73.

Garrow JS. Factors affecting energy output. In: *Energy balance and obesity in man* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1978:14-9.

Garrow JS. Resting metabolic rate as a determinant of energy expenditure in man. In: *substrate and energy metabolism in man*. Éd. JS Garrow and D. Halliday. 1985:102.

Garrow, J.S. Factors affecting energy output. In: *Energy balance and obesity in man*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978;79-112.

Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison M, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis and normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100:857-62.

Gerson WR, Swan P, Walker WA. Nutrition support in cystic fibrosis. *Nutr Rev* 1987;45:353-9.

Goldstein W, Doring G. Lysosomal, enzymes from polymorphonuclear leukocytes and proteinase inhibitors in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:49-56. **Goldberg et coll.** Effect of tumor necrosis factor or interleukin-1 on muscle amino acid uptake and the role of glucocorticoids. *The American Journal of surgery.* 1991;161.

Goldberg et coll. Tumeur necrosis factor-a increase the ubiquitization of rat skeletal muscle proteins. *FEBS* 12508. 1993;323:211-214.

Goldberg et coll. Activation of protein breackdown and prostaglandin E2 production in rat skeletal muscle in fever is signales by a macrophage product distinct from interleukine-1 or other known monokines. *J. Clin. Invest.* 1988;81.

Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:182-5.

Gurwitz D, Corey M, Francis PWJ, Crozier D, Levison H. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:603-15.

Hall-Angeras et coll. Cytokines and glucocorticoids in the regulation of the "hepato-squeletal muscle axis" in sepsis. *Surgery.* 1990;108:460-466.

Hammond GL, Smith CL, Underhill CM, Nguyen Vi TT. Interaction between corticosteroid binding globulin and activated leukocytes in vitro. *Biophys res Commun* 1990;172:172-77.

Hanning RM, Blimkie CJR, Bar-Or O, Lands LC, Moss LA, Wilson WM.

Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference? *Am J Clin Nutr*, 1993;57:580-7.

Himms-Hagen J, K Tokuyama, J Eley. Hypotalamic regulation of brown adipose tissue in lean and obese rodents. In: *Hormones, Thermogenesis and obesity*. New York: Elsevier, 1989:34-9.

Holt TL, Ward LC, Francis PJ, Isles A, Cooksley WGE, Shepherd RW. Whole body protein turnover in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985;41:1061-6.

Houde-Nadeau M. L Dejonge, DR Garrel. Thermogenic response to food: intra-individual variability and measurement reliability. *J Am Coll Nutr* 1993;12:511.

Jensen EV, Jacobson HI. Dans Pincus, G. (Ed): Recent progress in hormone research. New York, Academic Press, 1962;387-414.

Johnston JL, Leong MS, Checkland G, Zuberbuhler PC, Conger PR, Quinney HA. Body fat assessment from body density and estimated from skinfold thickness in normal children and children with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988;48:1362-6.

kreamer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978;67;33-7.

Krieger D, Allen W, Rizzo R, Krieger, HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol* 1970;32:266-84.

Lands LC, et al. The effects of diuresis and transfusion on pulmonary fonction in

children with thalassemia major. *Paediatr Pulmonol* 1991; suppl 6:294.

Leblanc J, M Cabanac, and P Samson. Reduced postprandial heat production with gavage as compared with meal feeding in human subjects. *Am J Physiol* 1984;246:E95-E101.

LeHoux J-G. Stéroïdes surrénaliens. *Chimiste Février* 1994:10-12

Leiter LA, Marliss EB. Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. *JAMA*, 1982;248:2306-07.

Levy LD, Durie PR, Pencharz PB, Corey ML. Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1985;107:225-30.

Linkowski P, Van Onderbergen A, Kerkhofs M, Bosson D, Mendelwicz J, Van Cauter E. Twin study on the 24-h cortisol profil: evidence for genetic control of the human circadian clock. *Am J Physiol* 1993;264:E173-E181.

Liu JH, Kaser RR, Rasmussen DD. Characterization of the twenty-four hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal women and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1027-35.

Long CNH, Katzin B, Fry EG. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 26:309-14, 1940

Lopes JM, Russel DMR, Whitwell J, Jeejebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr*, 1982;36:602-10.

Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;46:537-56.

- Lundblad JR, Roberts JL.** Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. *Endocr Rev* 1988;9:135-58.
- Matthews, D.E., K. J. Motil, D.K. Rohrbaugh, J. R. Burke, V. R. Young, and D. M. Bier.** Measurement of leucine metabolism in man from a primed, continuous infusion of L[13C] leucine. *Am. J. Physiol.* 238 (Endocrinol. Metab. 1):1980; E473-E479.
- McAnena OJ, Moore FA, Moore EE, Jones TN, Parsons P.** Selective uptake of glutamine in the gastrointestinal tract: confirmation in a human study. *Br J Surg* 1991;78:480-82.
- McMahon M, Gerich J, Rizza R.** Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:17-30.
- Medina R, Wing SS, Kettelhut I, Goldberg AL.** In: *Protein Metabolism in Diabetes Mellitus*. K.S. Nair ed, Smith-Gordon, London 1996;111-123.
- Merten M, et Becq F.** Mucoviscidose: vers quelles cellules pulmonaires faut-il orienter la recherche fondamentale et clinique. *médecine/sciences* 1995;11:1442-6.
- Michie et coll.** Chronic TNF infusion causes anorexia but not accelerated nitrogen loss. *Ann. Surg.* 1989.
- Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al.** A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990;51:241-47.
- Mitch WE, Medina R, Griebler RC, et al.** Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway

involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994;93:2127-33.

Moldawer et coll. Interleukine-1 and tumor necrosis factor do not regulate protein balance in skeletal muscle. American Physiological Society. 1987.

Munck A, Guyre PM, Holbrook, NJ Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984;5:25-44.

Murphy MD, Ireton-Jones CS Hilman BC, Gorman MA, Liepa GU. Resting energy expenditures by indirect calorimetry are higher in preadolescent children with cystic fibrosis than expenditures calculated from prediction equations. 1995;95:30-3.

Nair, K. S., J. S. Garrow, C. Ford, R. F. Mahler, and D. Halliday. Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. *Diabetologia* 25: 400-403, 1983.

Naman N, Ferland L, Zerouala C, Auclair D, Garrel DR. Increased muscle proteolysis during burn injury: involvement of the ATP-Ubiquitin dependent pathway and role of glucocorticoid. In preparation.

Neumann CG, Lawlor GJ, Stiem ER, et al. Immunologic responses in malnourished children. *Am J Clin Nutr*, 1975;28:89-92.

Newby MJ, Keim NL, Brown DL. Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance total-body electrical conductivity, skinfold measurements, and deuterium oxide dilution. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990;52:209-13.

Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA. Rates of utilization and fates of

glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages. *Biochem J*, 1987; 242:631-6.

Odedra BR, Bates PC, Millward DJ. Time course of the effect of catabolic doses of corticosterone on protein turnover in rat skeletal muscle and liver. *Biochem J* 1983;214:617-27.

Omri A et Ravaoarino M. Microbiologie de la fibrose kystique. *le clinicien* 1995;10:45-68.

Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in human. *Endocr Rev* 1992;13:164-91.

Owen OE, Kavle E, Owen RS et al. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 4:1-19.

O'Rawe A, McIntosh I, Dodge JA, et al. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clinical Science*. 1992;82:71-76.

Pelekanos JT, Holt T, Ward LC, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Protein turnover in malnourished patients with cystic fibrosis: effects of elemental and nonelemental nutritional supplements. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990;10:339-43.

Pemberton PA, Stein PE, Pepys MB, Potter JM, Carell RW. Hormone binding globulins undergo serpin conformational change in inflammation. *Nature* 1988;336:257-8.

Picou D, Taylor-Roberts T. The measurement of total protein synthesis and catabolism and nitrogen turnover in infants in different nutritional states and receiving different amounts of dietary protein. *Clin. Sci.* 1969;36:283-96.

Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic

gluconeogenesis and glycolysis. *Ann Rev Physiol* 1992;54:885-909.

Plotsky PM, Cunningham ET, Widmaier EP. Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr Rev* 1989;10:437-58.

Procter RAW. *Kenya Med J*, 1927;3:284-7.

Ramachandran J, Tsubokawa M, Gohil K. Corticotropin receptors. *Ann NY Acad Sci* 1987;512:415-25.

Rannels SRD, Rannels DE, Pegg AL, Jefferson LS. Glucocorticoid effects on peptide chain initiation in skeletal muscle and heart. *Am J Physiol* 1984;246:E476-E482.

Rennie MJ. Muscle protein turnover and the wasting due to injury and disease. *British Medical Bulletin*, 1985;41:257-64.

Scanlin T. Cystic Fibrosis. In: Fishman A (ed) *Pulmonary Disease and Disorder*. McGraw-Hill, New York, 1988;1973-93.

Scharz JM, KJ Acheson, L Tappy, V Piolini, MJ Müller, JP Felber, and E Jequier. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;262:E591-E598.

Schauer M, Chalepakis G, Willmann T, Beato, M. Binding of hormone accelerates the kinetics of glucocorticoid and progesterone receptor binding to DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1123-7.

Schols AMWJ, Wouters EFM, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold

anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;53:421-4.

Schutz Y. Glossary of energy terms and factors used for calculations of energy metabolism in human studies. In: **Van. Es. AJH.,** ed. Human energy metabolism: physical activity and energy expenditure measurements in epidemiological research based upon direct and indirect calorimetry. Euronut report no.8. Wageningen: Stichting Nederlands Instituut voor de Voeding, 1985:169-81.

Schwarz J.-M., K.J. Acheson, L. Tappy, V. Piolini, M. J. Muller, J.-P. Felber, and E. Jequier. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am. J. Physiol.* 262 (Endocrinol. Metab. 25):1992;E591-E598.

Schwarz J.-M., Y. Schutz, F. Froidevaux, K.J. Acheson, N. Jeanpretre, H. Schneider, J.-P. Felber, and E. Jequier. Thermogenesis in men and women induced by fructose added to a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 49:667-74.

Schwenk, W. F., P. J. Berg, B. Beaufriere, J. M. Miles, and M. W. Haymond. Use of t-butyltrimethylsilylation in the gas chromatographic/mass spectrometric analysis of physiologic compounds in plasma using electron impact ionisation. *Anal. Biochem.* 1984;141:101-109.

Schwenk, W. F., B. Beaufriere, and M. W. Haymond. Use of reciprocal pool specific activities to model leucine metabolism in humans. *Am J. Physiol.* 249 (Endocrinol. Metab. 12):1985;E646-E650.

Sharp et Dohme. The role of Tumor Necrosis Factor in cachexia. Research Laboratories, Cell, 1988;54:141-142.

Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, et al. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986;109:788-94.

Shils ME, VR Young. Modern nutrition in health and disease. Lea and Febiger. 7th ed. Philadelphia, 1988:516-31.

Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis. An effect of increased plasma cortisol within the physiological range. *J Clin Invest* 1984;73:412-20.

Simonson Donald C and Ralph A De Fronzo. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol* 1990;258:E399-E412.

Sims EAH, E Danforth. Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest* 1987;79:1019-25.

Sims EAH. Storage and expenditure of energy in obesity and their implications for management. *Med Clin of North America*, 1989;73:97.

Smith D, Toft DO. Steroid receptors and their associated protein. *Mol Endocrinol* 1993;7:4-11.

Sproul A, Huang N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964;65:664-76.

Steinkamp G, Drommer A, von der Hardt H. Resting energy expenditure before and after treatment for pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;51:685-9.

Temparis S, Asensi M, Taillandier D, et al. Increased ATP-ubiquitin-dependent

proteolysis in skeletal muscles of tumor-bearing rats. *Cancer res* 1994;54:5568-73.

Tracey L, Bonfeild JR, Panuska MW. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995;152:2111-8.

Tracey et Cerami. Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Critical Care Medicine*, 1993;21:10.

Vaisman N, Clarke R, Pencharz PB. Nutritional rehabilitation increases resting energy expenditure without affecting protein turnover in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991;13:383-390.

Vander et coll. *Physiologie Humaine*, 2ième édition. McGraw-Hill, Editeurs. 1989.

Voisin L, Breuille D, Combaret L, et al. Muscle wasting in a rat model of long-lasting sepsis results from the activation of lysosomal, Ca^{++} -activated, and ubiquitin-proteasome proteolytic pathways. *J Clin Invest*, 1996;97:1610-17.

Warren et coll. Modulation of endogenous hormone action by recombinant human tumor necrosis factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987;84:8619-8622.

Waterlow JC, Garlick PJ, Millward DJ. In: Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body. North Holland Publishing Company, New York 1978:443-80.

Weir, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol. Lond.* 1949;109:1-9.

Wells BB, Kendall EC. A qualitative difference in the effect of compounds separated from the adrenal cortex on distribution of electrolytes and on atrophy of the adrenal and thymus glands of rats. *Proc Mayo Clin* 1940;15:133-9.

Wernerman J, Vinnars E. The effect of trauma and surgery on interorgan fluxes

of amino acids in man. Clin Sci 1987;73:129-33.

Weststrate JA. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis: studies in humans on individual differences and on the impact of nutritional and non-nutritional factors. Thesis, department of human nutrition, Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands, 1989.

Woo R, Daniels-Kush, ES Horton. Regulation of energy balance, Ann Rev Nutr 1985;5:411-33.

Zamir O, Hasselgren PO, Von Allmen D, Fisher JE. In vivo administration of Interleukin-1 alpha induces muscle proteolysis in normal and adrenalectomized rats. Metabolism 1993;42:204-08.

Zeman FJ. Clinical nutrition and dietetics, 2^{ème} edition. Toronto: Collier Macmillan Canada, Inc, 1991;Chap 14:554-557.

VII. ANNEXES

ANNEXE 1

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS

		ÂGE	TAILLE cm	POIDS kg
FEMMES	TÉMOINS	24.9 ± 0.8	160.9 ± 1.1	52.8 ± 2.3
	PATIENTES <i>1^o visite</i>	21.5 ± 1.1	163.4 ± 2.3	47.8 ± 2.1
	PATIENTES <i>2^o visite</i>	21.5 ± 1.1	163.4 ± 2.3	48.9 ± 3.3
HOMMES	TÉMOINS	24.6 ± 0.8	178.0 ± 1.0	66.3 ± 3.4
	PATIENS <i>1^o visite</i>	26.6 ± 1.1	172.4 ± 1.7	60.8 ± 2.6
	PATIENS <i>2^o visite</i>	26.6 ± 1.1	172.4 ± 1.7	61.1 ± 1.5

TABLEAU 2. CARACTÉRISTIQUES DES TÉMOINS

	INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC) kg/m ²	MASSE MAIGRE kg	MASSE GRASSE (plis cutanés) %	MASSE GRASSE (bioimpédance) %	FLUX DE LEUCINE $\frac{\mu\text{mole}}{\text{min}}$ kg masse maigre	DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE (REE) $\frac{\text{kcal}}{\text{jour}}$ kg masse maigre
FEMMES TÉMOINS	20.33 ± 0.62	39.53 ± 1.54	24.10 ± 1.90	24.44 ± 3.59	3.06 ± 0.20	32.33 ± 2.00
HOMMES TÉMOINS	20.68 ± 0.89	53.45 ± 4.12	17.97 ± 0.93	21.30 ± 2.87	2.72 ± 0.16	28.82 ± 1.57

FIGURE 1

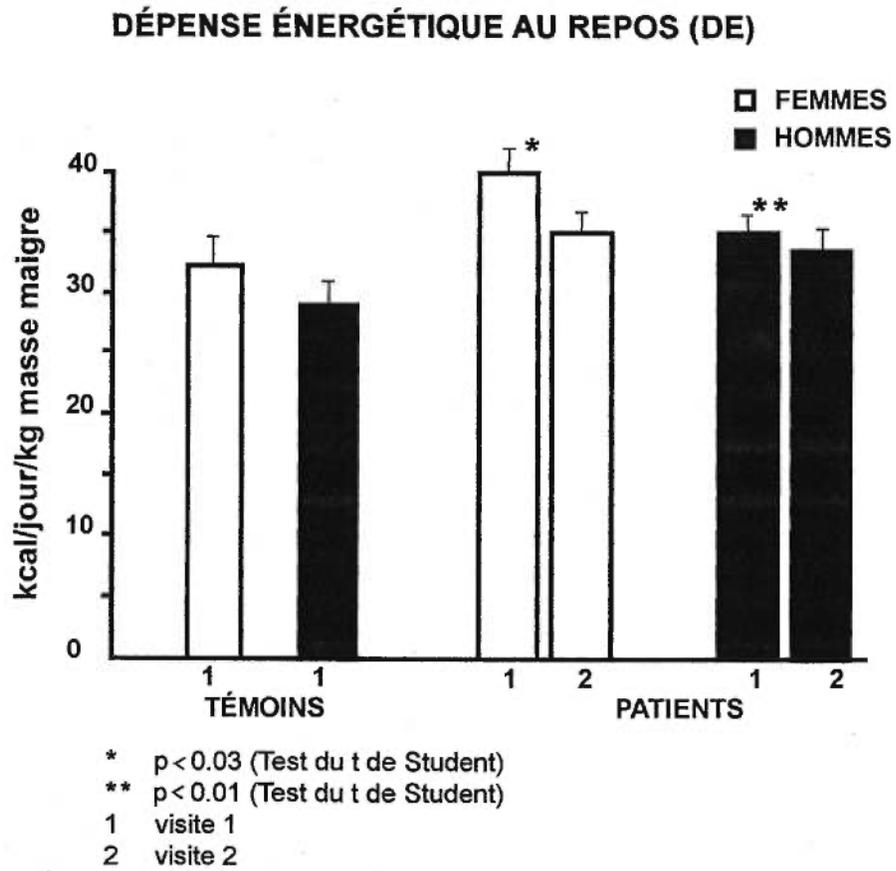
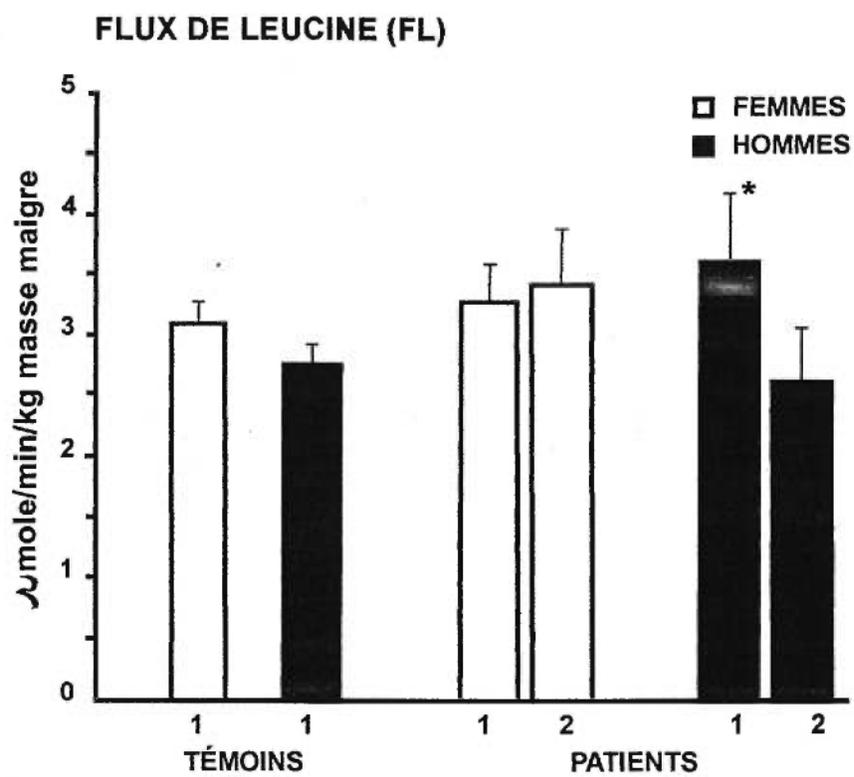


FIGURE 2

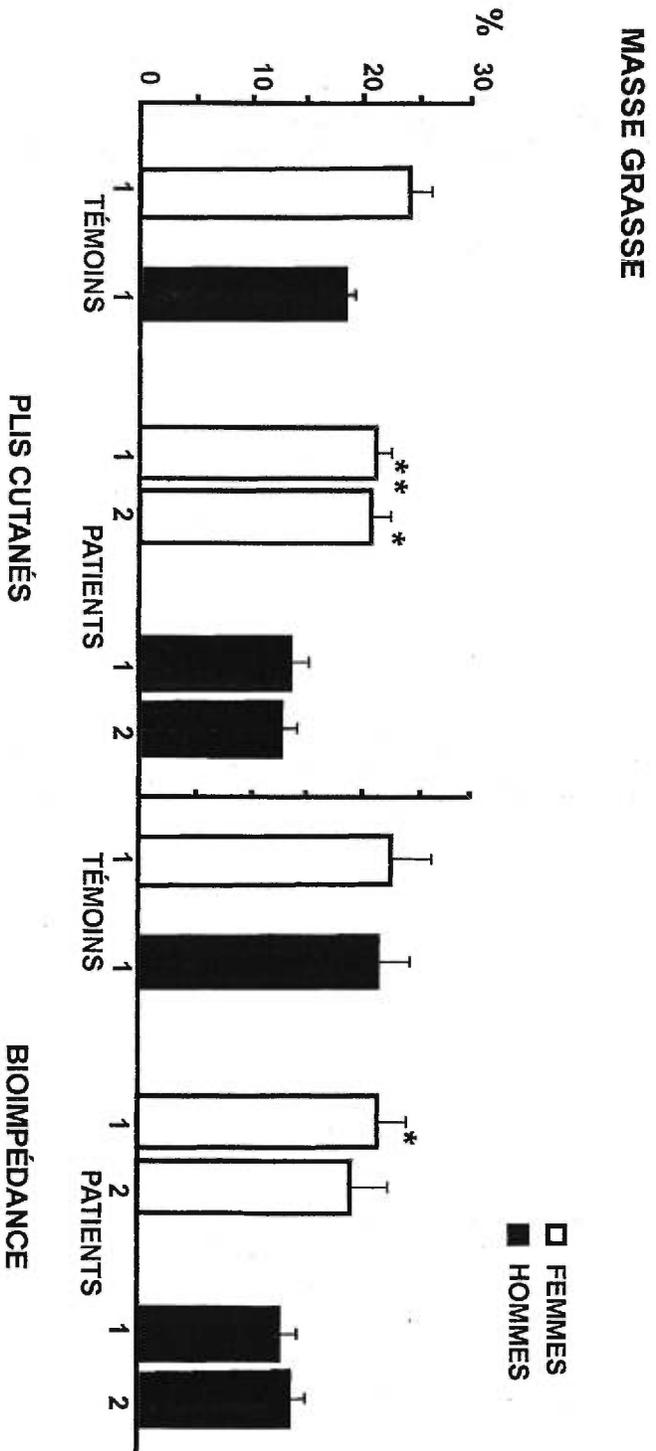


* visite 1 vs visite 2, $p < 0.05$ (Test du t de Student)

1 visite 1

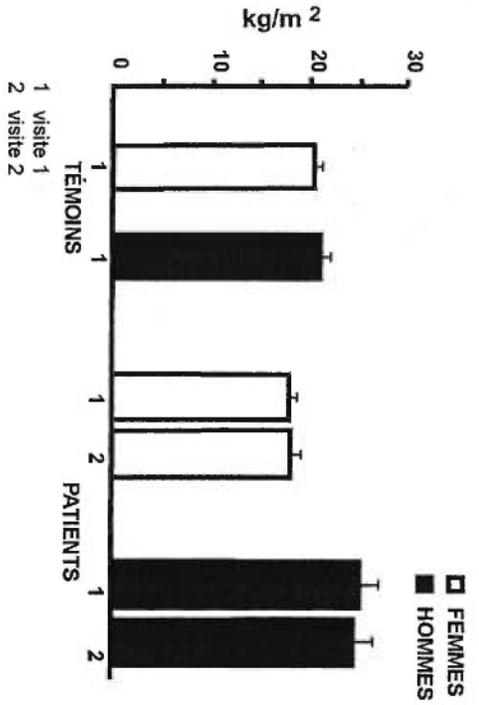
2 visite 2

FIGURE 3

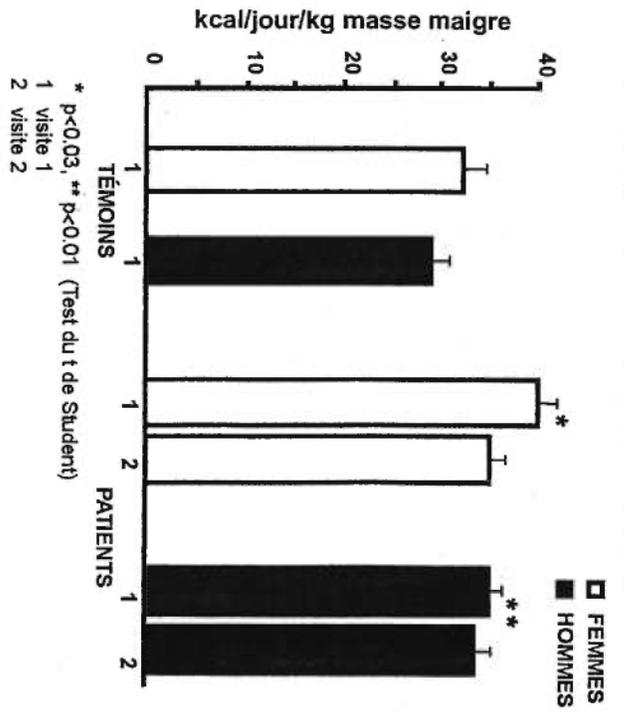


* p < 0,01 (Test du t de Student)
** p < 0,002 (Test du t de Student)
1 visite 1
2 visite 2

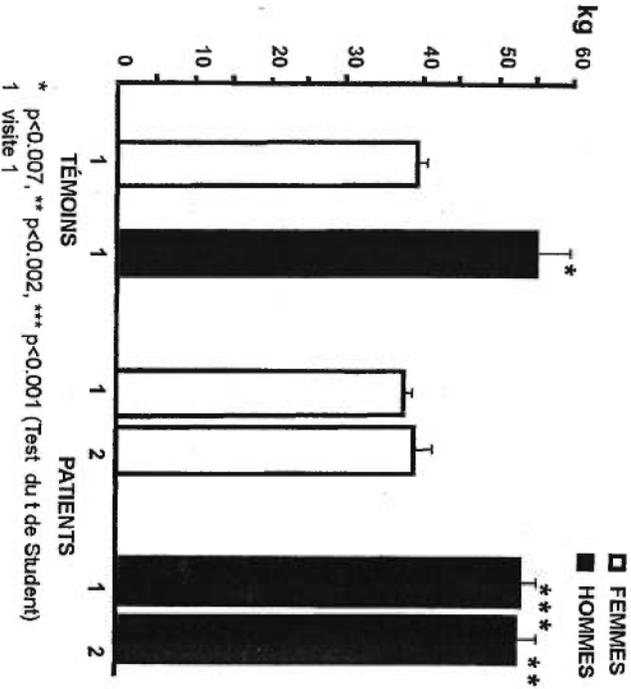
INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)



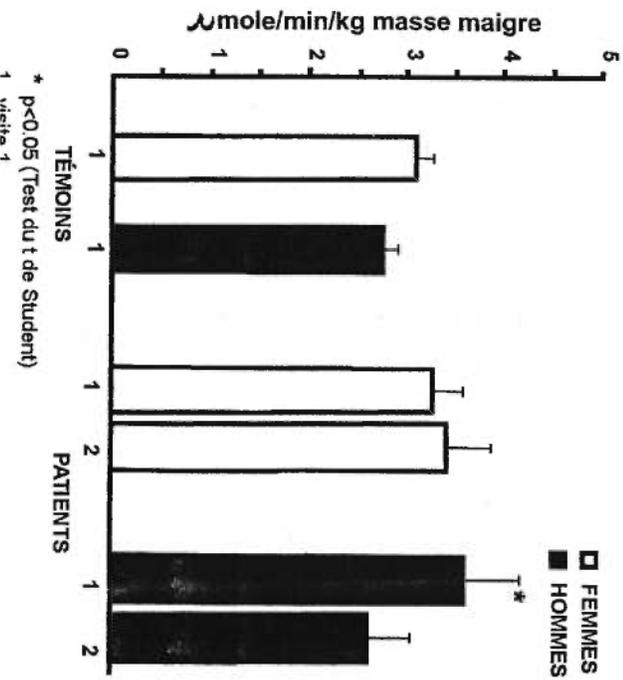
DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE AU REPOS (DE)



MASSE MAIGRE (MM)



FLUX DE LEUCINE (FL)



* p<0,007, ** p<0,002, *** p<0,001 (Test du t de Student)
1 1
visite 1

* p<0,05 (Test du t de Student)
1 1
visite 1

ANNEXE 2

PROTOCOLE D'INFUSION POUR TURN-OVER DE LA LEUCINE

1. INFUSION DU BICARBONATE

.Bolus: - 5.4 μmol /kg
- i.e. 0.091 ml/kg de la solution à 5 mg/ml (6.4 ml pour 70 kg)

.Infusion sur 2 heures: - 0.065 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$.
- i.e. 0.191 ml/kg de la solution à 5 ml complété à 35 ml avec du NaCl 0.9% (13.4 ml pour 70 kg)
- infusion à 12.6 ml/h (coche 17 sur pompe)

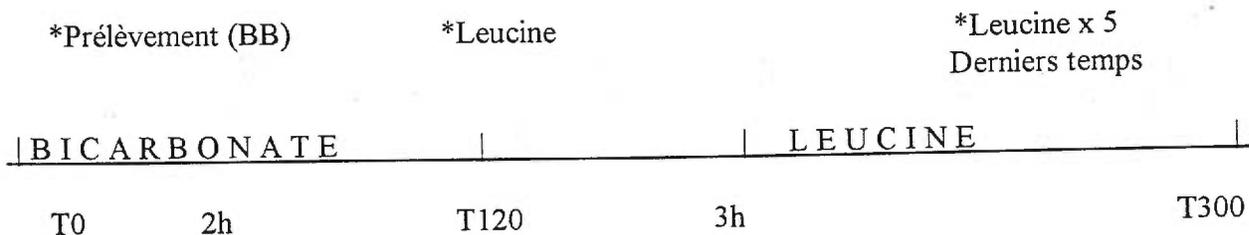
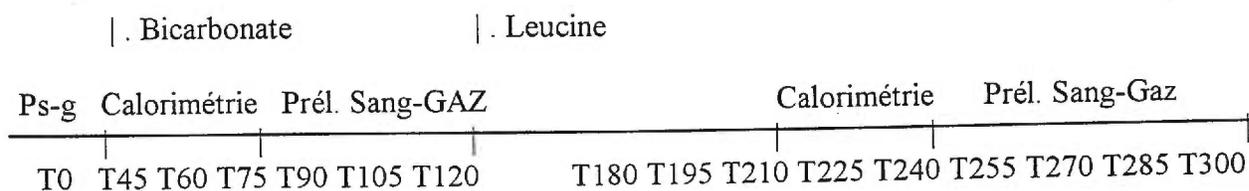
2. INFUSION DE LEUCINE

.Bolus: - 4.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$
- i.e. 0.062 ml/kg de la solution à 10 mg/ml (4.34 ml pour 70 kg)

.Infusion sur 3 heures: - 0.08 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$
- i.e. 0.2363 ml/kg de la solution à 10 mg/ml complété à 45 ml avec du NaCl 0.9% (16.54 ml pour 70 kg)
- infusion à 12.6 ml/h (coche 17 sur pompe)

PRÉLÈVEMENT

CALORIMÉTRIE INDIRECTE
PRÉLÈVEMENT SANGUIN
PRÉLÈVEMENT GAZEUX



infusion NaHC03 12.6 ml/h=2.1/min (0.191 ml/kg complété à 35 ml)
 infusion leucine 12.6 ml/h=.21/min (0.2363 ml/kg complété à 45 ml)

- N.B. 1. Le surplus des solutions de bicarbonate et de leucine doit être conservé (Utiliser des tubes cryovial, ajouter de l'huile minérale sur le NaHC03)
2. Le plasma et les solutions sont conservées à -20c jusqu'à l'analyse
3. Un tube rouge et un autre vert seront requis pour le 1er prélèvement et un tube vert pour les suivants.

VERIFICATION PRE-INFUSION

1. PATIENT

- À jeun depuis 20 heures la veille
- Absence d'infusion d'albumine ou de sang
- Formule de consentement signée
- FiO2 permettant calorimétrie

2. MATERIEL

- Pompe Harvard
- Bicarbonate et Leucine marquées
- Seringues luer lock de 10 et 60 ml
- Filtres millipore 0.22 u
- Rallonges antibiotique
- Extension set Abbott
- Trépied
- Tubes vert et rouge
- Réquisitions
- Ballon Rudolph avec valve
- Inhalothérapeute disponible si patient intubé
- Tige à solutés
- Aiguilles 18 et 25
- Jelco 22
- Elastoplasts
- Tampons d'alcool
- NaCl 0.9%
- Ependofs
- Tubes à bouchon vissable pour conservation des solutions de leucine et de bicarbonate (huile minérale)

Si question appeler Dr Droz Fenestor à 8 (message) ou
Josée Des Cormiers à 8 (message) ou XXXXXXXXXX

RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Dans la méthode de bioimpédance, les résultats de la masse grasse pendant et après infection chez les sujets masculins: (12.4 ± 1.2 % VS. 13.4 ± 1 %), chez les contrôles masculins: $21.3 \pm 3\%$. Les résultats pendant et après infection chez les sujets féminins: ($20.3 \pm 3\%$ VS. $19.3 \pm 3\%$) et les contrôles féminins: $24.4 \pm 3\%$. Ces résultats montrent que les sujets féminins avaient 8% plus de masse grasse avant l'infection que les sujets masculins ($p < 0,02$), (fig.3).