



HAL
open science

Utilité d'un supplément en glutamine dans les poches de nutrition parentérale des patients admis aux soins intensifs

Mathilde Potin

► To cite this version:

Mathilde Potin. Utilité d'un supplément en glutamine dans les poches de nutrition parentérale des patients admis aux soins intensifs. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01480647

HAL Id: dumas-01480647

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01480647>

Submitted on 1 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Université Joseph Fourier
Faculté de pharmacie de Grenoble

Année : 2000

N° d'ordre : 7054

Utilité d'un supplément en glutamine dans les poches de
nutrition parentérale des patients admis aux soins intensifs

-

Thèse

présentée pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie

-

Diplôme d'Etat

Mathilde Potin

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 Décembre à 17 heures
devant le Jury composé de :

Monsieur Patrice FAURE, Président du Jury,

Monsieur Etienne BRUDIEU,

Monsieur Christophe RIBUOT.

Université Joseph Fourier
Faculté de pharmacie de Grenoble

Année : 2000

N° d'ordre :

Utilité d'un supplément en glutamine dans les poches de
nutrition parentérale des patients admis aux soins intensifs

-

Thèse

présentée pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie

-

Diplôme d'Etat

Mathilde Potin

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 Décembre à 17 heures
devant le Jury composé de :

Monsieur Patrice FAURE, Président du Jury,
Monsieur Etienne BRUDIEU,
Monsieur Christophe RIBUOT.

Merci à Patrice Faure d'avoir accepté de me suivre et d'être Président du Jury. Grâce à lui, malgré le nombre de kilomètres qui nous sépare, tout a été rendu possible pour l'exécution de cette thèse.

Merci à Pierre pour sa patience et son esprit critique tout au long de la réalisation de ce travail. Ceci m'a permis de ne pas perdre confiance et m'a appris à réfléchir rigoureusement.

Table des matières :

INTRODUCTION :	1
CHAPITRE I : REPONSE DE L'ORGANISME A L'AGRESSION.....	3
1. INTRODUCTION.....	3
2. REPONSE NEUROENDOCRINIENNE :	4
2.1. Voies afférentes (Fig. n° 2) :	4
2.2. Voies efférentes (Fig. n° 3) :	5
3. MEDiateURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE :	9
3.1. Généralités :	9
3.2. Description de $TNF\alpha$, de l'IL-1 et de l'IL-6 :	9
3.3. Action du $TNF\alpha$, de l'IL-1 et de l'IL-6 dans la réponse métabolique de l'organisme à l'agression:	10
4. MODIFICATIONS METABOLIQUES.....	14
4.1. Augmentation de la dépense énergétique :	14
4.2. Métabolisme des glucides :	16
4.3. Métabolisme des lipides :	17
4.4. Métabolisme des protéines :	18
CHAPITRE II : ESTIMATION DES BESOINS NUTRITIONNELS	20
1. EVALUATION DES BESOINS NUTRITIONNELS	20
1.1. Techniques de mesure de la dépense énergétique.....	21
1.2. Techniques d'estimation de la dépense énergétique	25
2. BESOINS :	28
2.1. Besoins énergétiques de base :	28
2.2. Besoins en protéines :	28
2.3. Besoins en glucides et en lipides :	29
CHAPITRE III : METABOLISME DE LA GLUTAMINE	30
1. SYNTHÈSE DE LA GLUTAMINE :	30
1.1. Réactions de synthèse de la glutamine :	30
1.2. Régulation de la synthèse de glutamine :	32
2. ROLES METABOLIQUES DE LA GLUTAMINE :	33

2.1.	<i>Synthèse protéique :</i>	33
2.2.	<i>Glutamine et élimination de l'ammoniaque toxique :</i>	33
2.3.	<i>Glutamine et synthèse du glucose :</i>	34
2.4.	<i>La glutamine comme donneur d'un atome d'azote :</i>	34
3.	DEGRADATION DE LA GLUTAMINE :	41

CHAPITRE IV : GLUTAMINE ET NUTRITION PARENTERALE AUX SOINS INTENSIFS.42

1.	ACTION DE LA GLUTAMINE SUR LES PROTEINES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.	44
1.1.	<i>Régulation du turnover protéique :</i>	44
1.2.	<i>Balance azotée :</i>	45
2.	ACTION DE LA GLUTAMINE SUR L'INTESTIN.	47
2.1.	<i>Concentration de glutamine au niveau plasmatique et au niveau de la muqueuse intestinale.</i>	48
2.2.	<i>Action de la glutamine sur l'atrophie intestinale engendrée par la nutrition parentérale standard.</i>	49
2.3.	<i>Action de la glutamine sur la perméabilité intestinale.</i>	50
3.	ACTION DE LA GLUTAMINE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	52
3.1.	<i>Action de la glutamine sur la prolifération des cellules du système immunitaire.</i>	52
3.2.	<i>Action de la glutamine sur le phénomène de translocation bactérienne.</i>	54
3.3.	<i>Glutamine et infections :</i>	56
4.	GLUTAMINE, REDUCTION DU TEMPS DE SEJOUR HOSPITALIER ET MORTALITE : .	56
4.1.	<i>Réduction du temps de séjour à l'hôpital :</i>	56
4.2.	<i>Glutamine et mortalité</i>	57

CONCLUSIONS :59

BIBLIOGRAPHIE :60

Introduction :

Les malades admis aux soins intensifs se trouvent dans un état catabolique grave. La maladie entraîne chez eux une mobilisation générale des réserves de l'organisme et leur état physique (inconscience, coma, respiration artificielle...) ne leur permet pas de s'alimenter convenablement. De nombreux événements cliniques surviennent alors: augmentation de la fréquence des infections nosocomiales¹², difficultés de cicatrisation⁷⁶, fonte musculaire⁷⁵.... Dans le même temps, les patients perdent rapidement une partie de leur poids et ceci est associé à une augmentation du taux de mortalité²⁰. La nutrition devient alors un élément déterminant en ce qui concerne la vitesse de guérison et les chances de survie de ces malades.

La nutrition entérale reste le premier choix pour la plupart des malades qui sont dans un état critique. En effet, elle permet de préserver l'intégrité de la muqueuse intestinale et évite ainsi le développement des infections²⁹. Mais, lorsque les malades sont très gravement atteints, ce type de support nutritionnel devient impossible et la nutrition parentérale s'impose alors.

La fonte musculaire et les pertes protéiques importantes qui ont lieu au niveau du muscle squelettique lors des états cataboliques représentent un problème clinique considérable. Malgré l'usage d'une nutrition parentérale standard, les acides aminés sont encore exportés de la périphérie vers des organes vitaux pour participer à la néoglucogenèse, à la genèse de l'urée, à l'oxydation et à la synthèse protéique²¹. Ceci contribue à la diminution de la masse maigre de l'organisme.

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme. Il est traditionnellement classé comme un acide aminé non essentiel car l'organisme est capable de le synthétiser de manière endogène⁶. Cependant, lors d'états cataboliques, le taux de glutamine libre diminue fortement^{3 70}. Cette carence en glutamine permet de la classer comme un acide aminé conditionnellement essentiel³⁶.

Jusqu'à présent, la glutamine n'est pas ajoutée de façon systématique dans les poches de nutrition parentérale destinées aux malades des soins intensifs. Cependant, de nombreuses

études ont démontré l'utilité de l'addition de cet acide aminé pour ses effets bénéfiques^{26 81 67} (équilibre de la balance azotée, effet trophique sur l'intestin, diminution du nombre d'infections...).

Après avoir décrit la réponse métabolique à l'état de choc, les moyens de mesure de la dépense énergétique, les besoins nutritionnels de l'organisme chez les malades critiques et le métabolisme général de la glutamine, l'objet de ce travail est de faire le point, au vu des différentes études déjà réalisées sur le sujet, sur l'utilité d'ajouter de la glutamine à la nutrition parentérale standard aux soins intensifs.

Chapitre I : Réponse de l'organisme à l'agression.

1. Introduction

L'état de stress ou choc peut être défini comme un état pathologique durant lequel la perfusion des tissus n'est pas en adéquation avec les besoins métaboliques en oxygène.

On distingue classiquement 4 types de chocs en fonction de leur étiologie :

- *Le choc hypovolémique* : perte importante de sang (ex. : hémorragies), de plasma (ex. : brûlures étendues) ou de liquide interstitiel (ex. : pertes gastro-intestinales sévères).
- *Le choc cardiogénique* : atteinte primitive du cœur en tant que pompe. Ceci résulte soit d'une dysfonction mécanique du ventricule gauche (ex. : infarctus du myocarde), soit d'une atteinte valvulaire (ex. : endocardite), soit d'un trouble du rythme (ex. : fibrillation ventriculaire).
- *Le choc obstructif* : obstacle à l'écoulement sanguin (ex : embolie pulmonaire, tamponnade péricardique).
- *Le choc distributif* : dysfonctionnement généralisé de la microcirculation ne permettant plus d'adapter localement le débit sanguin aux besoins tissulaires (ex : choc septique, choc anaphylactique).

Face à l'agression, l'organisme réagit et tente d'adapter son métabolisme. Depuis les travaux de Cuthbertson en 1942, la réponse métabolique au stress est schématiquement divisée en 2 phases⁶⁶ :

- une phase initiale ('ebb phase', 1 à 3 jours) caractérisée par une utilisation des réserves rapidement mobilisables de l'organisme (glycogène, graisses).

- une phase plus tardive ('flow phase') caractérisée par un état d'hypermétabolisme. La 'flow phase' débute par un état catabolique qui évolue vers un état anabolique. Pendant l'état catabolique, les protéines sont utilisées comme substrat énergétique et les tissus de l'organisme subissent de fortes détériorations. L'état anabolique vise à la restauration progressive des réserves de l'organisme.

Nous ne nous intéresserons ici qu'à la phase catabolique de la 'flow phase' qui résulte d'une activation du système neuroendocrinien et d'une intervention du système immunitaire (Fig. n° 1).

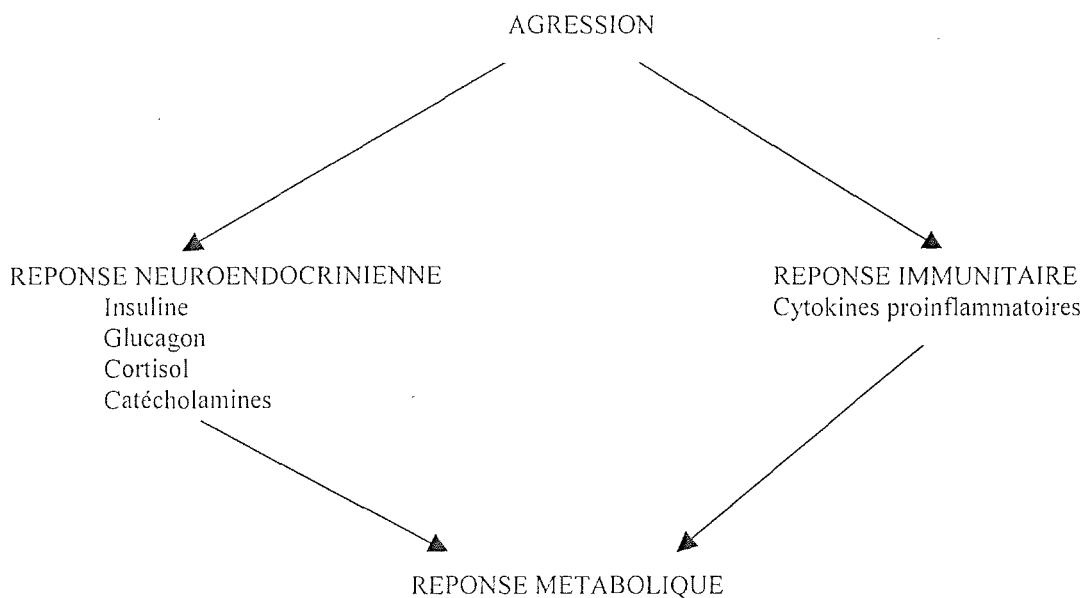


Figure n° 1 : Composantes de la réponse métabolique à l'agression¹⁵.

2. Réponse neuroendocrinienne²² :

2.1. Voies afférentes (Fig. n° 2) :

La diminution de la perfusion des organes est une caractéristique commune aux différents types de chocs. Elle résulte soit d'une diminution du volume sanguin circulant, soit d'une vasodilatation. Cette baisse de pression est détectée par les barorécepteurs artériels. Elle est ensuite acheminée par les nerfs crâniens IX et X vers le centre cardio-vasculaire situé dans le tronc cérébral. Il s'ensuit une activation du système nerveux sympathique.

Parallèlement, une douleur importante est associée aux différents états de choc. Elle est transmise au cortex cérébral par les nerfs périphériques. Il en résulte une augmentation de l'activation du système nerveux sympathique.

La stimulation du système nerveux sympathique est à la base de la réponse neuroendocrinienne car elle va permettre, par son action sur les glandes endocrines et sur les artérioles, de restaurer la perfusion tissulaire.

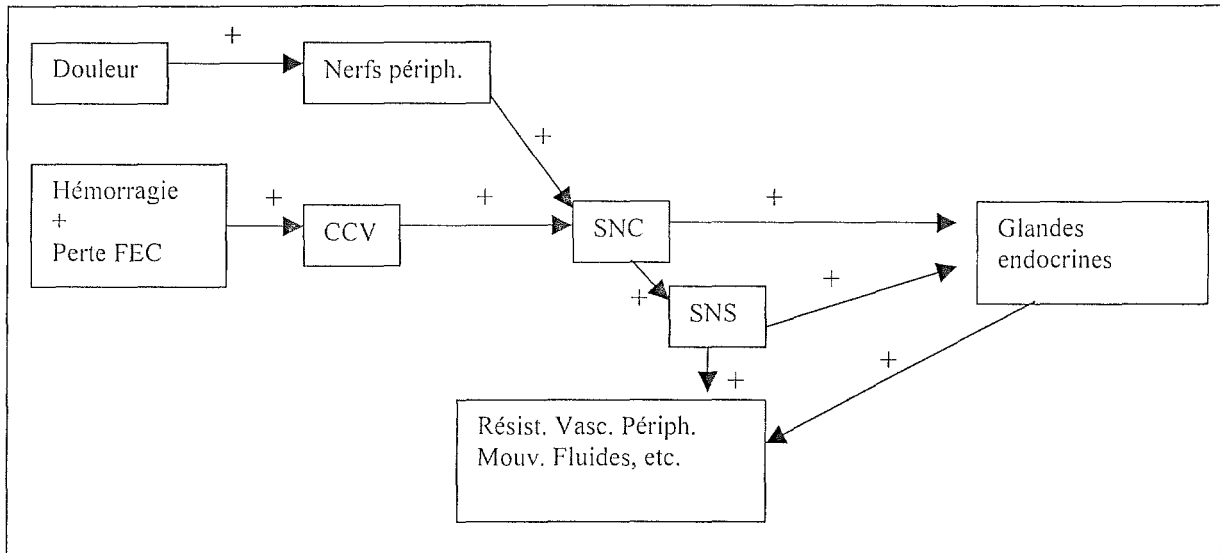


Figure n° 2 : Réponse neuroendocrinienne à l'état de choc : voies afférentes.

Abréviations : Nerfs périph., nerfs périphériques ; FEC, fluide extracellulaire ; CCV, centre cardiovasculaire ; SNC, système nerveux central ; SNS, système nerveux sympathique ; Résist. Vasc. Périph., résistance vasculaire périphérique ; Mouv., mouvements ; +, stimulation.

2.2. Voies efférentes (Fig. n° 3) :

Le système nerveux sympathique agit à différents niveaux :

- Au niveau du rein :

Au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire, une libération de rénine permet la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I dans le plasma. L'angiotensine I est

ensuite convertie en angiotensine II qui stimule la libération d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'aldostérone, au niveau du tubule distal, permet la réabsorption de NaCl et d'eau et facilite les échanges sodium-potassium et sodium-hydrogène ce qui augmente encore la réabsorption du sodium. Au niveau du tubule proximal, la réabsorption de sel et d'eau est augmentée par l'hormone de croissance et la prolactine. La nette augmentation de la réabsorption de sel et d'eau permet de limiter les pertes de fluides par l'organisme.

– *Au niveau des cellules alpha du pancréas :*

L'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la sécrétion de glucagon.

– *Au niveau des cellules bêta du pancréas :*

L'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline.

– *Au niveau de la surrénale :*

L'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation des sécrétions d'épinéphrine et de norépinéphrine.

– *Au niveau des artérioles :*

L'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la résistance artériolaire.

De plus, l'hypophyse est stimulée lors d'un état de choc :

– *Hypophyse postérieure :*

Elle libère la vasopressine de manière plus importante lorsque le volume sanguin diminue. La vasopressine, au niveau du tubule distal, va établir un gradient osmotique qui va permettre la réabsorption d'eau.

- *Hypophyse antérieure :*

Trois hormones voient leur sécrétion augmenter en cas de stress : la prolactine, l'hormone de croissance et l'adrénocorticotropine (ACTH). Cette dernière stimule la libération d'aldostérone et de cortisol par le cortex surrénalien.

L'activité du système nerveux sympathique, la norépinéphrine, l'angiotensine II et la vasopressine permettent l'augmentation de la résistance artériolaire, de la contractilité myocardique, du rythme cardiaque et du volume circulant. Tous ces facteurs contribuent à restaurer la perfusion tissulaire.

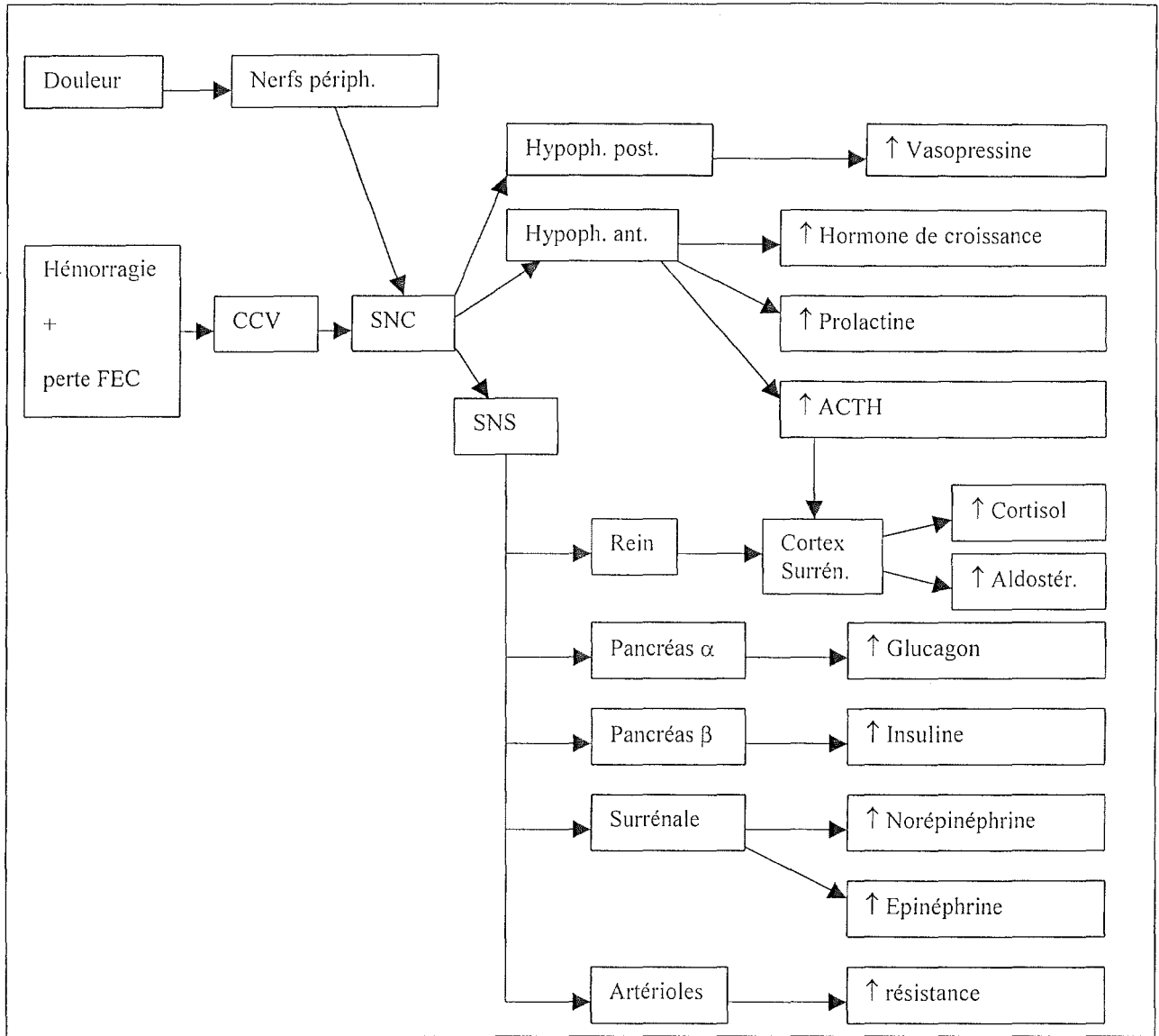


Figure n° 3 : Réponse neuroendocrinienne à l'état de choc : voies efférentes.

Abréviations : Nefs périph., nerfs périphériques ; FEC, fluide extracellulaire ; CCV, système cardiovasculaire ; SNC, système nerveux central ; SNS, système nerveux sympathique ; Hypoph. post., partie postérieure de l'hypophyse ; Hypoph. ant., partie antérieure de l'hypophyse ; Cortex Surrén., cortex surrénalien ; Aldostér., aldostérone ; ACTH, adrénocorticotropine.

3. Médiateurs de la réaction inflammatoire³³ :

3.1. Généralités :

Suite à l'exposition à des agents infectieux ou inflammatoires, le corps humain répond par un processus complexe qui inclut une série d'ajustements métaboliques appelés phase aiguë de la réponse métabolique ('acute-phase response'), par l'activation de différentes cellules du système immunitaire et par des cascades enzymatiques plasmatiques (complément, facteurs de la coagulation...).

Les globules blancs circulants, les plaquettes, les macrophages tissulaires, les cellules endothéliales sont activés très tôt après le choc et des médiateurs (prostaglandines, facteur d'activation plaquettaire, métabolites toxiques de l'oxygène, protéases, oxyde nitrique...) sont largués⁵⁰.

Les cytokines font partie de ces médiateurs. Elles représentent les principaux acteurs de la réaction inflammatoire. Ce sont des protéines solubles. Elles agissent selon un mode paracrine c'est à dire avec une communication directe de cellule à cellule. Lorsqu'elles sont produites en grande quantité, elles deviennent détectables dans le sang et agissent alors comme des hormones. Les cytokines fabriquées par les cellules du système immunitaire sont classées en lymphokines et monokines suivant qu'elles sont produites par les lymphocytes ou par les monocytes et les macrophages.

Le facteur de nécrose tumorale alpha ($TNF\alpha$), l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6) sont des cytokines multifonctionnelles qui ont une grande importance dans la phase aiguë de la réponse métabolique et ses implications nutritionnelles.

3.2. Description de $TNF\alpha$, de l'IL-1 et de l'IL-6 :

Le $TNF\alpha$ est une protéine de 17 KDa qui est produite par les macrophages et les monocytes. Comme son nom l'indique, le facteur de nécrose tumorale a pour fonction principale de tuer les cellules cancéreuses. Cette protéine a des effets locaux et globaux sur l'inflammation, sur l'immunomodulation et sur le métabolisme. Elle apparaît comme le

facteur le plus important de la réponse inflammatoire car elle précède et induit la synthèse des autres cytokines (IL-1 et IL-6).

L' IL-1 est une protéine de 17,5 KDa qui est sécrétée majoritairement par les macrophages. Il existe 2 sortes de cytokines IL-1 : l'IL-1 α et l'IL-1 β . La majorité des cytokines IL-1 α restent au niveau intracellulaire contrairement aux cytokines IL-1 β qui sont larguées dans la circulation. On retrouve 5 à 10 fois plus d'IL-1 β circulantes que d'IL-1 α . Ceci explique leurs rôles respectifs : l'IL-1 α est impliquée dans la médiation des phénomènes autocrines et paracrines tandis que l'IL-1 β larguée est responsable de la régulation systémique hormonale. L'IL-1 et le TNF α ont beaucoup d'effets en commun et stimulent réciproquement leur production.

L'IL-6 est une glycoprotéine de 26 KDa sécrétée par les lymphocytes-T activés. Son rôle n'est pas aussi bien défini que ceux de l'IL-1 et du TNF α mais elle semble fortement impliquée dans la régulation de la phase aiguë de la réponse métabolique.

3.3. Action du TNF α , de l'IL-1 et de l'IL-6 dans la réponse métabolique de l'organisme à l'agression:

3.3.1. Action générale :

Lorsque l'organisme subit un choc, ces trois cytokines vont jouer leur rôle de médiateurs de la réponse immunitaire. Ainsi, elles vont stimuler des organes et des tissus cibles (foie, moelle, hypothalamus, muscle, graisse, cellules dendritiques) afin d'entraîner une réponse immunitaire adaptée à l'état de l'organisme (Fig. n° 4).

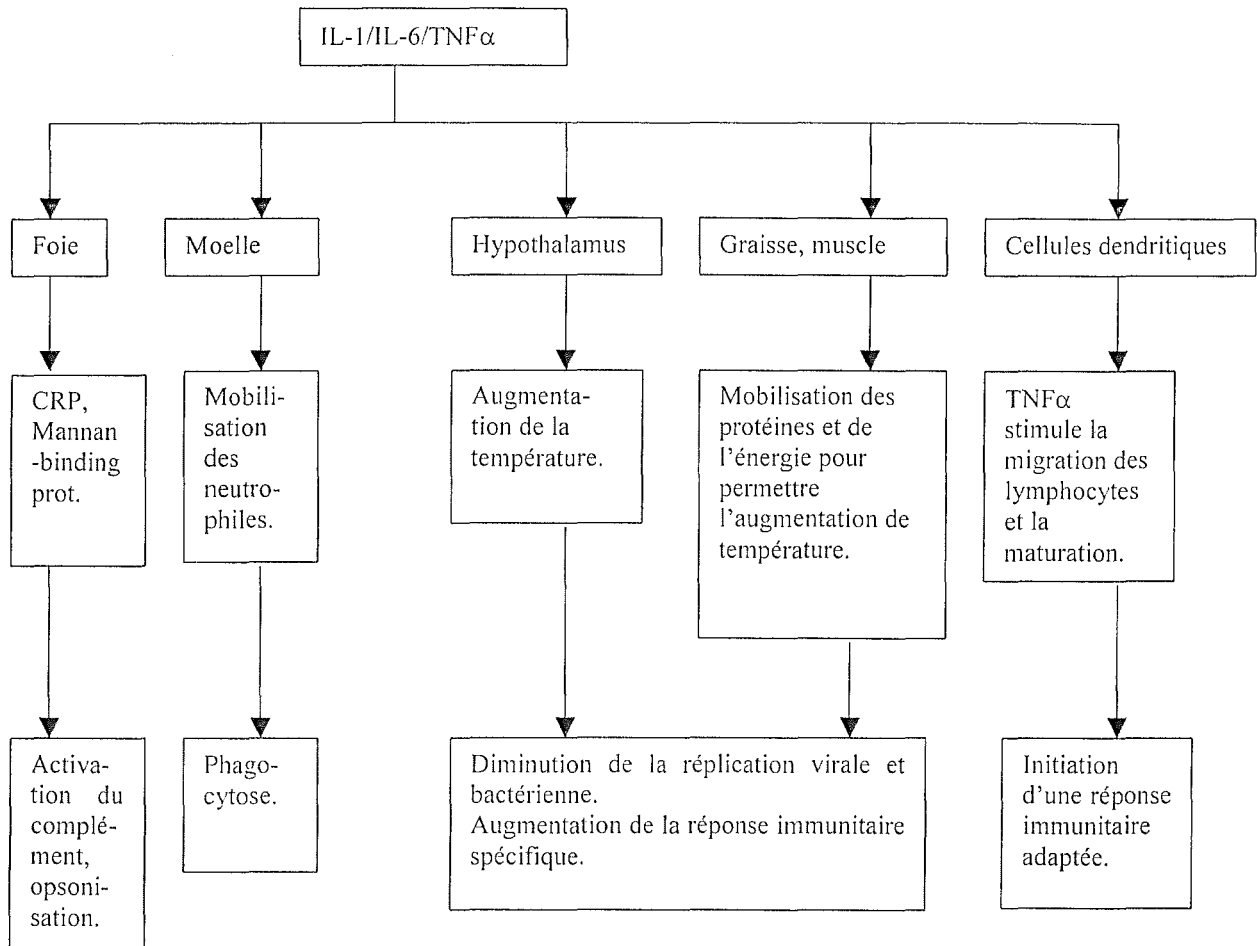


Figure n° 4 : Action des cytokines IL-1, IL-6 et TNF α en réponse à l'agression. Abréviations : CRP ; protéine C réactive.

3.3.2. Actions spécifiques sur les changements métaboliques et hormonaux qui ont lieu lors de la réponse de la phase aiguë (Tableau I):

– *Action sur l'appétit:*

L'anorexie est l'une des conséquences les plus importantes de l'agression de l'organisme. Il a été démontré que l'IL-1^{35 42} et le TNF α ¹¹, lorsqu'elles étaient administrées de manière systémique chez des animaux de laboratoires, entraînaient une réduction de la prise de nourriture.

– *Action sur la température corporelle:*

La fièvre est une altération du métabolisme énergétique. Elle aide l'organisme à se défendre contre la plupart des organismes pathogènes qui se multiplient mieux à basse température³². Le contrôle de la température se fait dans le cerveau au niveau de

l'hypothalamus. L'IL-1 et le TNF α ont une action pyrogène endogène en agissant directement au niveau de l'hypothalamus⁷.

– *Action sur le métabolisme des hydrates de carbone :*

Lors de la phase aiguë de la réponse métabolique, il y a augmentation de la production de glucose via la néoglucogenèse et la glycogénolyse, augmentation de l'oxydation du glucose dans les tissus extrahépatiques, augmentation de la conversion du glucose en lactate et augmentation de son recyclage via le cycle de Cori. L'IL-1 et le TNF α favorisent le captage et l'utilisation du glucose par les tissus⁴⁵.

– *Action sur le métabolisme des lipides :*

La phase aiguë de la réponse métabolique comporte une hyperlipidémie. Les cytokines favorisent l'état catabolique de l'adipocyte en diminuant l'activité de la lipoprotéine lipase, en inhibant la synthèse des acides-gras et en augmentant la lipolyse. De plus, le TNF α permet d'augmenter les synthèses hépatiques des triglycérides et du cholestérol.

– *Action sur le métabolisme des protéines :*

L'augmentation de l'excrétion urinaire d'azote est une conséquence importante de l'état catabolique. On observe aussi une perte d'acides aminés dans le muscle squelettique. Ces signes sont synonymes d'un catabolisme protéique prononcé. Des études ont permis de montrer que l'IL-1 favorise nettement ce catabolisme protéique⁷⁷.

De plus, lors de la phase aiguë de la réponse métabolique, le foie sécrète une variété de protéines différentes regroupées sous le nom de protéines de la phase aiguë ('acute-phase proteins'). Celles-ci ont un rôle protecteur pendant l'inflammation ou l'infection car elles limitent les destructions tissulaires dues aux superoxydes, aux peroxydes et aux enzymes protéolytiques. Il a été démontré que l'IL-1, le TNF α et l'IL-6 participent à la synthèse des ces protéines¹³.

Paramètres	Réponse	Cytokines responsables
Prise consciente de nourriture	↓	IL-1, TNF α
Température corporelle	↑	IL-1, TNF α
Métabolisme glucidique : -Oxydation du glucose	↑	IL-1, TNF α
Métabolisme lipidique : -Activité de la lipoprotéine lipase	↓	IL-1, TNF α
-Synthèse des acides-gras dans les adipocytes	↓	TNF α
-Lipolyse dans les adipocytes	↑	IL-1, TNF α
-Synthèse hépatique des triglycérides	↑	TNF α
-Synthèse hépatique du cholestérol	↑	TNF α
Métabolisme protéique : -Dégradation des protéines du muscle squelettique	↑	IL-1
-Synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë	↑	IL-1, TNF α , IL-6

Tableau I : Principales cytokines responsables des différents états métaboliques lors de la réponse de l'organisme à l'agression.

– *Action sur la synthèse hormonale :*

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) exercent des effets directs au niveau des tissus cibles mais elles agissent également par le biais de modifications de la sécrétion et de l'action des hormones¹⁵. Ainsi, il a été montré que l'IL-1 stimule la production des glucocorticoïdes. A l'inverse, les glucocorticoïdes diminuent la sécrétion d'IL-1 par un mécanisme de rétrocontrôle négatif et permettent ainsi de protéger l'organisme d'une surcharge dangereuse en cytokines après un traumatisme ou un choc septique. De plus, à faible dose, l'IL-1 et le TNF α sont des inducteurs de la sécrétion pancréatique d'insuline et de glucagon tandis qu'à forte dose ils exercent un effet cytotoxique sur le pancréas (induction d'un diabète). Enfin, l'IL-1 et le TNF α inhibent la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

4. Modifications métaboliques

4.1. Augmentation de la dépense énergétique¹⁶ :

4.1.1. Définition de la dépense énergétique :

La dépense énergétique est schématiquement divisée en 3 composantes :

- le métabolisme basal défini, chez l'adulte, comme l'énergie dépensée au repos, dans un environnement thermique neutre, 8 à 12 heures après un repas pauvre en protéines ou une activité physique. Il correspond à l'énergie obligatoirement dépensée pour les transports ioniques actifs, le maintien des fonctions vitales comme les battements cardiaques et la respiration et enfin, le tonus musculaire de repos. En pratique, il est difficile de maintenir les conditions exigées pour la mesure du métabolisme basal; on préfère alors la notion de métabolisme de repos.
- la thermogenèse correspondant à la dépense d'énergie supplémentaire à celle dépensée pour le métabolisme de repos et qui dépend de nombreux facteurs comme l'apport nutritionnel, l'exposition au chaud et au froid, les conditions pathologiques, l'administration de certains médicaments.
- la dépense énergétique secondaire à l'activité physique.

En plus de ces trois composantes, on peut ajouter une quatrième composante spécifique à l'enfant qui est la dépense énergétique nécessaire à la croissance.

Selon la première loi de la thermodynamique, il y a conservation de l'énergie. Donc le seul moyen d'obtenir de l'énergie est de la transformer à partir d'une source d'énergie trouvée dans la nature. Les trois composés organiques utilisés par le corps humain comme source d'énergie sont : les glucides, les lipides et les protides. L'énergie produite provient de la combustion de ces composés, elle est mesurée en kilocalories par gramme de composé (kcal/g) (Tableau II)⁴¹.

Composés organiques	Energie produite (kcal/g)
Glucides	3.7
Lipides	9.1
Protides	4.0

Tableau II : Métabolisme oxydatif des composés organiques utilisés comme source d'énergie par le corps humain.

4.1.2. Augmentation de la dépense énergétique suite à l'agression :

La 'flow phase' est une phase d'hypermétabolisme. L'augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) proportionnellement à la sévérité de l'agression est une conséquence de cet hypermétabolisme (Fig. n° 5).

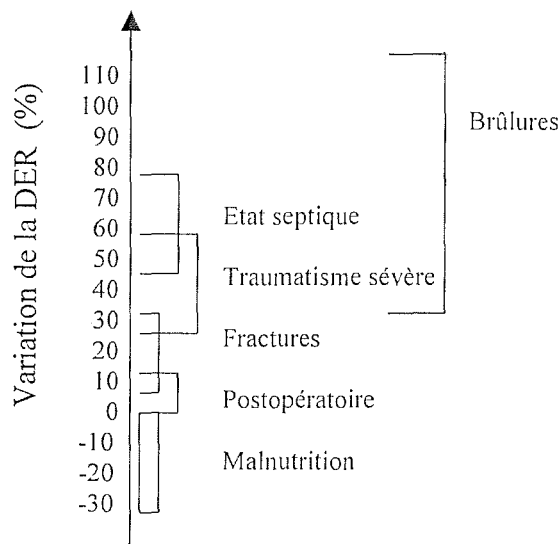


Figure n° 5 : Modifications de la dépense énergétique de repos en fonction de la sévérité de l'agression. Abréviations : DER, dépense énergétique de repos.

Deux éléments contribuent à cette augmentation :

- l'hyperthermie : on observe une augmentation de la DER de l'ordre de 10% par degré celsius.
- la stimulation directe des flux métaboliques sous l'influence de différents médiateurs et hormones.

La réponse métabolique correspond en fait à la commutation d'un état anabolique et de stockage de l'énergie à un état de mobilisation des réserves énergétiques. En fonction de

l'intensité et de la durée de cette réponse, un état de dénutrition pourra s'installer. En effet, au cours de la réponse à l'agression, on observe une accélération de l'utilisation des substrats énergétiques. En compensation, il y a une augmentation de leur production tout d'abord à partir des réserves glucidiques (glycogénolyse) et ensuite par la synthèse du glucose à partir des substrats de la néoglucogenèse : acides-aminés, lactate, pyruvate et glycérol. Le besoin en acides aminés pour la néoglucogenèse va entraîner leur mobilisation à partir du muscle squelettique. Ceci se traduit par une augmentation de la protéolyse musculaire et des pertes azotées qui peuvent être importantes.

4.2. Métabolisme des glucides⁵⁰ :

4.2.1. Description du métabolisme glucidique :

Au cours des états d'agression, il existe une augmentation du turnover du glucose. Tout d'abord, il y a une augmentation de la vitesse de production du glucose à partir du foie. Ce glucose provient de la glycogénolyse (dégradation du glycogène en glucose). Puis, lorsque le stock de glycogène hépatique est épuisé, le glucose est produit par la néoglucogenèse (production de glucose à partir de précurseurs qui ne sont pas des hydrates de carbone). Le captage hépatique des acides aminés est accru afin de réaliser la néoglucogenèse.

Le glucose produit au niveau hépatique est ensuite détruit dans les réactions de glycolyse aérobie et anaérobie (Fig. n° 6). La production musculaire de lactate s'accélère alors.

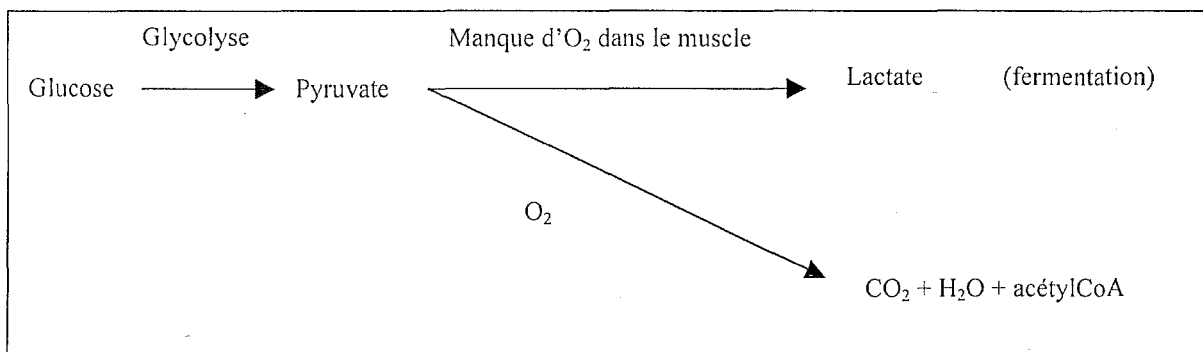


Figure n° 6 : Glycolyse aérobie et anaérobie.

Enfin, le glucose est recyclé : le glucose transformé en lactate est resynthétisé à partir des acides aminés (surtout l'alanine et la glutamine) pendant la néoglucogenèse, c'est le cycle de Cori (Fig. n° 7).

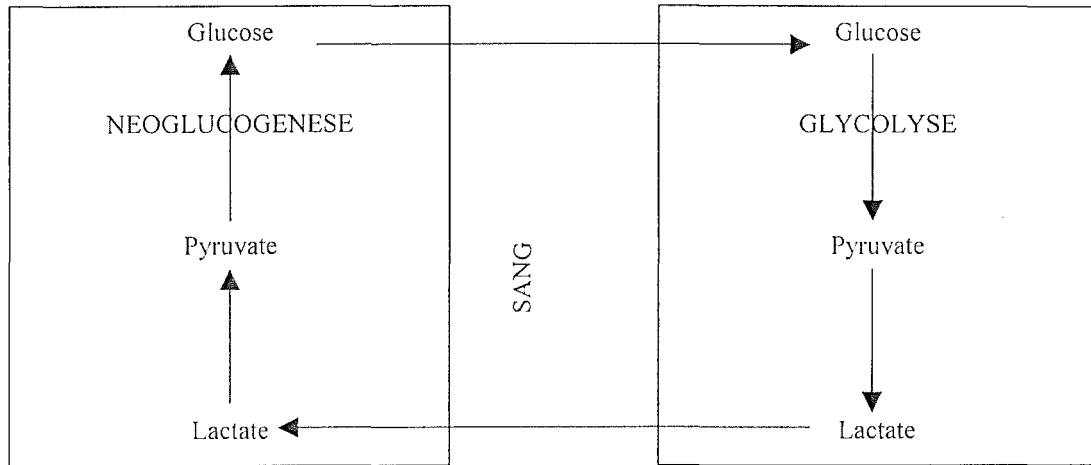


Figure n° 7: Cycle de Cori.

4.2.2. Rôle des hormones sur ce métabolisme :

L'état de choc est caractérisé par une élévation des taux sanguins de l'insuline, mais plus encore des taux sanguins des hormones cataboliques (glucagon, catécholamines et cortisol), ce qui entraîne une augmentation de la néoglucogenèse. De plus, les hormones cataboliques induisent un état de résistance à l'action de l'insuline. Il en résulte une tendance à l'hyperglycémie.

4.3. Métabolisme des lipides^{15 50 64} :

L'état de choc entraîne une augmentation du turnover des lipides. L'accélération de la lipolyse (hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras par une lipase) dans le tissu adipeux entraîne une augmentation de la vitesse d'apparition des acides gras libres et du glycérol dans la circulation (Fig. n° 8). Le glucagon et les catécholamines agissent comme promoteurs de la lipolyse en stimulant la lipase dans le tissu adipeux.

La mobilisation des réserves de graisse entraîne une augmentation de la concentration en acides gras libres dans la circulation. Ceux-ci sont ensuite captés par le foie où ils sont oxydés. Ils agissent aussi comme source d'énergie pour les tissus périphériques de

l'organisme. Le glycérol va agir comme précurseur de la néoglucogenèse, il permettra donc la production de glucose.

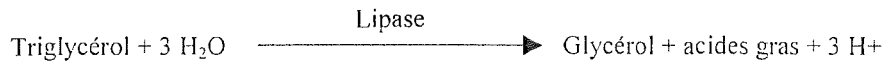


Figure n° 8 : lipolyse.

Dans l'état de choc, la conversion d'acides gras en corps cétoniques est diminuée comparée à l'état normal dans les mêmes conditions de régime diététique. La diminution est proportionnelle à la sévérité et à l'étendue de l'agression. Il faut rappeler ici que les corps cétoniques, lorsque le glucose est en quantité insuffisante dans l'organisme (diète prolongée, utilisation des réserves de glucose dans l'état de choc...), permettent de remplacer le glucose comme source d'énergie pour le fonctionnement du cerveau. La production de corps cétoniques chez un patient traumatisé n'est donc pas suffisante pour palier aux besoins du cerveau (100 à 150g de glucose/jour). En conséquence, l'énergie nécessaire au fonctionnement du cerveau proviendra d'une dégradation plus importante des protéines musculaires.

4.4. Métabolisme des protéines⁵ :

Lorsque l'organisme est agressé, la réponse dans le muscle squelettique se traduit par une forte augmentation de la dégradation des protéines et, dans une moindre mesure, par une augmentation de la synthèse des protéines. En effet, pour un même degré de traumatisme, le pourcentage de la dégradation protéique est toujours plus important que celui de la synthèse protéique (Fig. n° 9). Le déséquilibre entre synthèse et catabolisme se traduit par des pertes azotées parfois considérables.

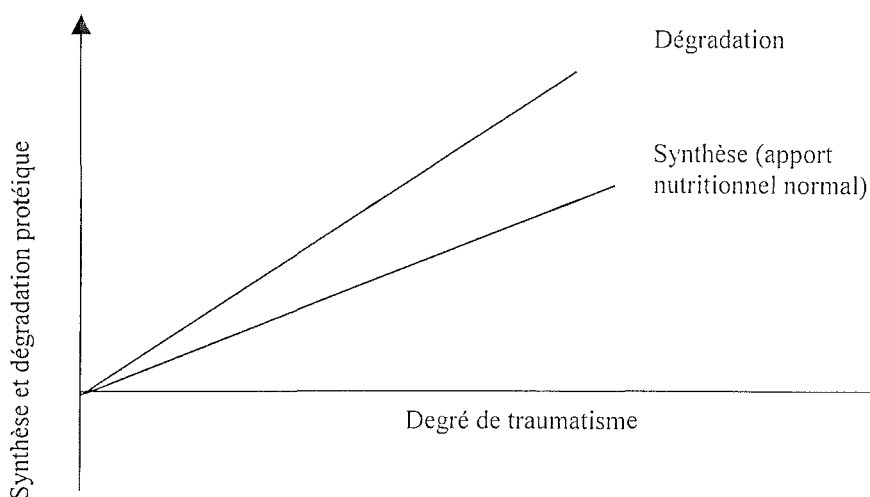


Figure n° 9 : Synthèse et dégradation des protéines suivant le degré d'agression de l'organisme.

La dégradation protéique produit des acides aminés. Ceux-ci sont captés par le foie. Plusieurs cytokines sont responsables de l'augmentation du captage hépatique des acides aminés. On peut citer entre autres l'IL-6 qui permet l'augmentation, dans la membrane de l'hépatocytes, du nombre de molécules capables de transporter les protéines. Les acides aminés captés par le foie servent ensuite à la synthèse des protéines de la phase aiguë de la réponse métabolique comme le fibrinogène, la protéine C réactive, la céruloplasmine, l'haptoglobuline, l'alpha2-macroglobuline. Ils servent aussi à la synthèse du complément et des composés procoagulants. L'ensemble de ces adaptations permet à l'organisme de réagir face aux dommages tissulaires.

Chapitre II : Estimation des besoins nutritionnels¹⁶.

Toutes les fonctions vitales de l'organisme dépendent des apports énergétiques. Il a été reconnu que les patients nourris de manière incorrecte avaient une cicatrisation difficile, une dépression du système immunitaire et que ceci entraînait une augmentation des complications infectieuses⁹. Il est donc important de connaître les méthodes d'évaluation des besoins nutritionnels afin de nourrir les patients de manière idéale et ainsi éviter les complications et diminuer leur temps de séjour à l'hôpital. En pratique, l'état des malades admis aux soins intensifs ne permet pas souvent de mesurer leurs besoins de manière précise. On utilise alors des formules d'évaluation empiriques pour estimer ces besoins.

Le bilan entre les besoins et les apports nutritionnels d'une population déterminée (individus en bonne santé, malades dénutris ou patients de soins intensifs) définit l'équilibre (ou 'balance') nutritionnel(le).

Si les apports nutritionnels sont insuffisants, le bilan est négatif et le sujet doit prélever de l'énergie dans ses réserves. Il s'ensuit soit un état de dénutrition chez le sujet en bonne santé, soit une majoration de la dénutrition déjà existante chez le malade. A l'inverse, un apport nutritionnel supérieur aux besoins conduit soit à une surcharge pondérale chez le sujet en bonne santé, soit à des désordres plus sévères chez le malade (stéatose hépatique due à la conversion des excès de nutriments en graisses et accumulation au niveau hépatique, hypercapnie et acidose respiratoire chez les patients dont la fonction respiratoire est diminuée car l'accumulation de glucose peut augmenter la production de CO₂⁴¹).

Il est donc nécessaire chez le sujet sain comme chez le patient des soins intensifs de pouvoir estimer les besoins et les apports nutritionnels.

1. Evaluation des besoins nutritionnels

La mesure de la dépense énergétique (pour rappel : la dépense énergétique dépend de 3 composantes : le métabolisme basal, la thermogenèse et la dépense énergétique secondaire à l'activité physique) d'un individu sain ou malade permet de définir ses besoins énergétiques

avec précision. Pour un individu donné, la dépense énergétique est variable dans le temps en fonction de différents facteurs comme l'activité physique, la température environnante, le délai écoulé après le repas et éventuellement la dépense énergétique nécessaire à la croissance. Chez le patient des soins intensifs, elle dépend en plus d'autres facteurs comme : la température corporelle, la pathologie, le choc engendré par une intervention chirurgicale, l'activité respiratoire...

1.1. Techniques de mesure de la dépense énergétique.

Selon le principe de conservation de l'énergie, à l'état d'équilibre, la quantité d'énergie apportée à l'organisme est égale à la quantité d'énergie dépensée par l'organisme. Pour un sujet au repos, cette équation, exprimée en joules ou en kilocalories, peut s'écrire :

$$M = (R + C + K + E) + S \quad (1)$$

Dans laquelle :

- M : apport d'énergie par le métabolisme oxydatif des substrats énergétiques (elle est égale à la dépense énergétique totale (DE)) ;
- R : pertes thermiques par radiation (énergie émise et propagée sous forme d'ondes à travers un milieu matériel) ;
- C : pertes thermiques par convection (mouvement des fluides de l'organisme suite à une variation de température) ;
- K : pertes thermiques par conduction (propagation de l'influx nerveux) ;
- E : pertes thermiques par évaporation ;
- S : variations de stock de chaleur (réchauffement ou refroidissement du corps).

1.1.1. Calorimétrie directe :

Elle permet de mesurer directement les termes R, C, K et E de l'équation (1) qui reflètent l'ensemble des pertes thermiques du corps. Le principe de mesure consiste à enfermer le sujet dans une enceinte isolée thermiquement et de mesurer la chaleur libérée.

La calorimétrie directe est aujourd'hui basée sur 3 systèmes de mesure :

1. Le calorimètre direct isotherme¹⁴ :

Il consiste en une chambre à double paroi à l'intérieur de laquelle est mis le sujet. La température dans l'espace entre les deux cloisons (parois 1 et 2) est maintenue constante par un système d'air conditionné. L'air de la chambre dans laquelle se trouve l'individu est renouvelé par ventilation. Dans la chambre, un échangeur de chaleur permet de maintenir une température identique à celle qui règne entre les parois 1 et 2. L'énergie récupérée au niveau de l'échangeur de chaleur correspond à la production de chaleur de l'individu par convection, conduction et radiation. Les pertes de chaleur par évaporation sont estimées en fonction des pressions de vapeur d'eau entrant et sortant de la chambre (Fig. n° 10).

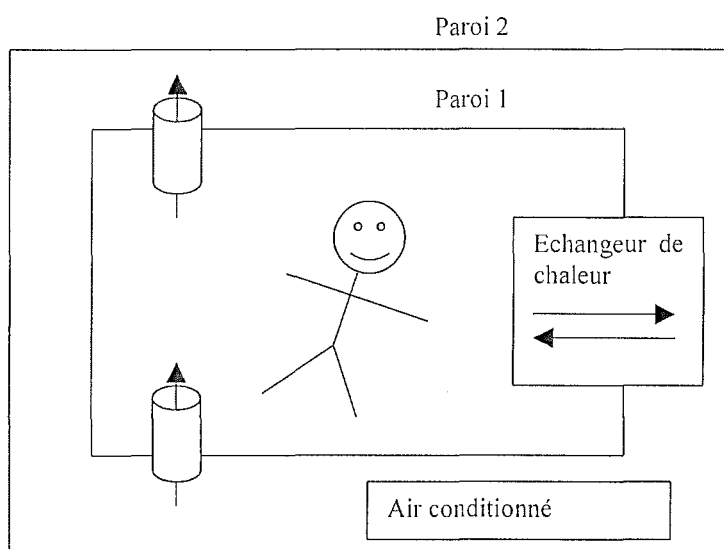


Figure n° 10 : Calorimètre direct isotherme.

2. Le calorimètre direct à gradient de couche⁶² :

L'individu se trouve dans une chambre. De part et d'autre de la paroi de la chambre, un système électrique permet de mesurer le gradient de température et par là la chaleur produite par l'individu. Les pertes par évaporation sont mesurées par l'énergie récupérée au niveau d'un condensateur situé à la sortie du circuit de ventilation. L'avantage de ce calorimètre est qu'il possède un temps de réponse réduit par rapport au précédent (Fig. n° 11).

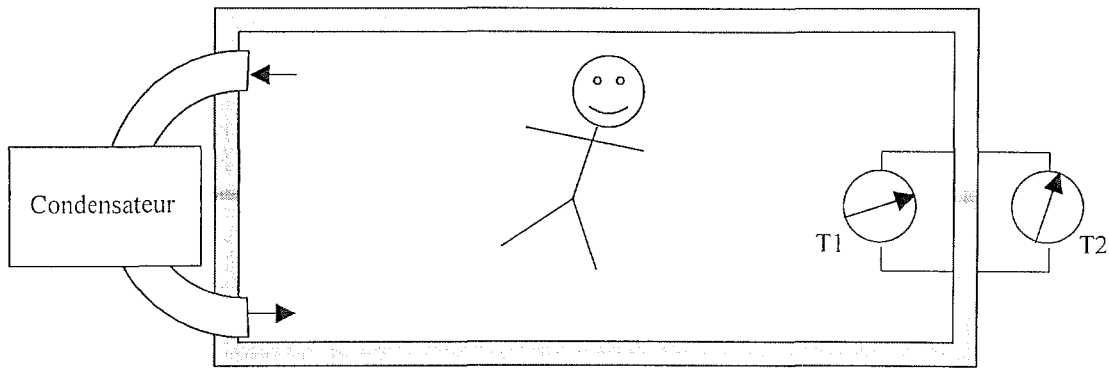


Figure n° 11 : Calorimètre direct à gradient de couche. T1, T2 : mesure de la température de part et d'autre de la paroi.

3. Le vêtement refroidi par eau⁷² :

L'individu porte une combinaison spéciale dans laquelle un circuit d'eau permet de mesurer la production de chaleur. Ce système autorise, dans une certaine mesure, le sujet à effectuer des mouvements tels que la marche.

L'ensemble des techniques de mesure par calorimétrie directe n'est pas utilisable pour les patients qui sont dans l'unité de soins intensifs. En effet, ces techniques sont onéreuses, elles sont difficiles à mettre en œuvre et les patients des soins intensifs nécessitent une surveillance constante qui n'est pas possible lors de ces mesures.

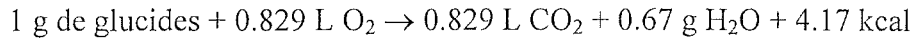
1.1.2. Calorimétrie indirecte⁹ :

Cette technique est actuellement la plus répandue et la plus accessible aux médecins car il existe des systèmes compacts développés par l'industrie. Elle permet d'estimer la production totale d'énergie (terme M de l'équation (1)) à partir de la mesure des échanges gazeux (volume d'oxygène consommé (VO_2) et volume de gaz carbonique produit (VCO_2)) et de la mesure de la consommation de protéines.

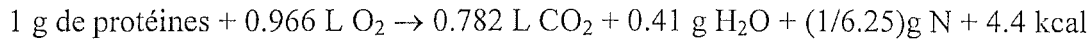
Dans l'organisme, les glucides et les lipides sont oxydés en gaz carbonique (CO_2) et en eau (H_2O). L'oxydation des protéines est incomplète et le métabolite principal de la combustion est l'urée (1g d'azote (N) contenu dans l'urée correspond à la dégradation de 6.25g de protéines). L'oxydation de chaque type de nutriment nécessite un VO_2 défini,

produit un VCO_2 défini et une énergie spécifique de réaction.. Les réactions de combustion des trois types de nutriments sont les suivantes :

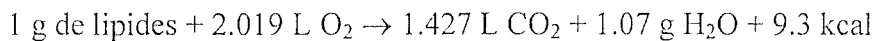
Glucides :



Protéines :



Lipides :



De ces trois équations peuvent être déduits les bilans stœchiométriques suivants :

$$VO_2 \text{ (L)} = 0.829 \times G + 0.966 \times P + 2.019 \times L$$

$$VCO_2 \text{ (L)} = 0.829 \times G + 0.782 \times P + 1.427 \times L$$

$$M \text{ (kcal)} = 4.17 \times G + 4.4 \times P + 9.3 \times L$$

Où: G: consommation de glucides (en g),
P : consommation de protéines (en g),
L : consommation de lipides (en g),
M : énergie totale (en kcal).

Il s'agit d'un système de 3 équations à 3 inconnues : G, L et M. VO_2 et VCO_2 sont mesurées par un analyseur de gaz relié à un embout buccal que l'on applique sur le sujet. P est calculée à partir de la mesure de la quantité d'azote urinaire. La résolution de ce système permet le calcul de la production totale d'énergie M, égale à DE (cf. supra):

$$M \text{ (kcal /jour)} = 3.586 \times VO_2 \text{ (L / jour)} + 1.443 \times VCO_2 \text{ (L / j)} - 1.180 \times \text{quantité d'azote urinaire (g / j)}.$$

1.2. Techniques d'estimation de la dépense énergétique

Etant donné que l'équipement nécessaire à la mesure de la dépense énergétique est encore onéreux et pas toujours disponible, beaucoup de médecins et de nutritionnistes estiment la dépense énergétique à partir de formules empiriques standards.

L'estimation la plus simple des besoins énergétiques est basée sur les données suivantes⁵⁰ :

- un patient admis aux soins intensifs a besoin de 25 à 30 kcal/kg d'énergie provenant de substrats non protéiques ;
- une patiente admise aux soins intensifs a besoin de 20 à 25 kcal/kg d'énergie provenant de substrats non protéiques.

Il est important de corriger ces données si le poids du (de la) patient(e) est anormal. Pour éviter de nourrir trop les patients obèses, les calculs devront être basés sur le poids idéal plutôt que sur le poids réel du sujet.

Les formules de Harris et Benedict²⁸ peuvent aussi être utilisées pour déterminer le métabolisme basal avec des résultats comparables. Ces formules tiennent compte du sexe du malade, de son poids en kilos (P), de sa taille en centimètres (T) et de son âge en années (A) :

Pour le sexe masculin :

$$DE \text{ (kcal/j)} = 66.5 + 13.7 P + 5.00 T - 6.78 A$$

Pour le sexe féminin :

$$DE \text{ (kcal/j)} = 655.0 + 9.56 P + 1.85 T - 4.68 A$$

Les valeurs de la dépense énergétique obtenues par ces formules reflètent le métabolisme basal (cf. chap. 1 pour la définition) pour des individus normaux. Pour de tels individus, les valeurs obtenues par ces formules ont moins de 10% d'erreur par rapport aux valeurs trouvées par les techniques précises de mesure de la dépense énergétique (cf. supra).

Lorsque les formules sont appliquées à des individus dans des états pathologiques (notamment chez le patient admis aux soins intensifs), on utilise des facteurs de correction¹⁸ (Tableau III).

Conditions pathologiques	Facteurs de correction (en %)
Jeûne	- 10 à - 30
Chirurgie de confort	+ 10 à + 20
Agression	+ 10 à + 30
Infection sévère	+ 30 à + 60
Brûlures sévères	+ 50 à + 120

Tableau III : Facteurs de correction pour le calcul de la dépense énergétique.

Autres techniques d'estimation de la dépense énergétique :

– *Mesure de la dépense énergétique à partir de la mesure de la composition corporelle :*

Roza et Shizgal⁵⁵ ont montré que les valeurs de dépense énergétique obtenues à partir des formules de Harris et Benedict étaient étroitement liées à la masse maigre. Une relation a ainsi été validée⁴ chez le sujet sain entre la mesure de la masse maigre et la dépense énergétique mesurée par chambre calorimétrique :

$$DE \text{ (kcal/h)} = -3.1 + (1.35 \times \text{masse maigre (kg)})$$

– *Fréquence cardiaque :*

Quelques auteurs ont tenté d'établir une relation entre la fréquence cardiaque et la dépense énergétique. Chez le sujet sportif adulte et chez l'enfant, il existe une relation spécifique à chaque individu entre le rythme cardiaque et la dépense énergétique³⁹. Cette technique permet d'estimer de façon satisfaisante les dépenses énergétiques pendant de longues périodes et en situation d'activité réelle tant chez l'enfant que chez la femme allaitant ou chez le traumatisé crânien après correction des résultats en fonction de la température corporelle. Cependant, il faut préciser que cette méthode n'est pas utilisable aux soins intensifs car chez ces malades, la fréquence cardiaque varie avec les conditions hémodynamiques (température, douleur, niveau de sédation, médicaments utilisés).

– *Principe de Fick :*

Cette technique invasive n'est utilisable que chez le patient de chirurgie ou de réanimation justifiant la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz dans les cavités cardiaques droites et dans l'artère pulmonaire permettant la mesure du débit cardiaque ainsi que des prélèvements de sang veineux mêlé. Il est possible en effet de calculer la consommation d'oxygène de l'individu par la formule :

$$VO_2 (L) = QC \times (CaO_2 - CvO_2)$$

dans laquelle QC est le débit cardiaque (L), CaO_2 et CvO_2 les contenus en oxygène du sang artériel et du sang veineux mêlé (vol %), respectivement.

Il a pu être montré par calorimétrie indirecte que, chez un sujet soumis à un régime diététique normal, la consommation de 1 L d' O_2 correspond en moyenne à la production de 4.80 kcal :

$$DE (kcal/j) = VO_2 \times 4.80$$

Cette technique représente une simplification de la calorimétrie indirecte. Son avantage est d'être souvent directement réalisable chez le patient des soins intensifs.

– *Estimation de la dépense énergétique à partir de paramètres ventilatoires :*

Chez le malade intubé et ventilé de façon mécanique, il est facile de connaître la ventilation minute (VE) (litres/minute) et la pression partielle de gaz carbonique dans l'air expiré en fin d'expiration ($PETCO_2$) (mm Hg). A partir de ces paramètres, Sherman⁵⁸ a proposé une formule de calcul de la dépense énergétique :

$$DE (kcal/jour) = 9.27 \times VE \times PETCO_2$$

D'autres auteurs ont établi une relation entre le taux de la lactate déshydrogénase (LDH) plasmatique ou le taux de la créatinine phosphokinase (CPK) plasmatique et la dépense énergétique sans proposer d'équation de correspondance³⁰. Cette technique n'est cependant pas utilisable aux soins intensifs car les patients ont très souvent des taux de LDH ou CPK augmentés.

Quoiqu'il en soit, toutes ces techniques d'estimation de la dépense énergétique ne sont pas entièrement fiables pour des patients qui présentent des pathologies susceptibles d'altérer la dépense énergétique. Dans ce cas, et si la période d'observation dépasse une semaine, on utilisera la calorimétrie indirecte pour mesurer la dépense énergétique réelle du sujet.

2. Besoins⁵⁹ :

2.1. Besoins énergétiques de base :

Idéalement, la mesure de la dépense énergétique permet de déterminer les besoins exacts du sujet admis aux soins intensifs. Les besoins sont atteints en administrant au patient 1.33 fois la dépense énergétique basale mesurée. S'il n'est pas possible d'effectuer les mesures de dépense énergétique, on estime que les patients ont besoin de 35-40 kcal/kg/jour. Enfin, s'il est impossible de peser le malade, on sait que 85% des patients admis aux soins intensifs voient leurs besoins satisfaits en recevant 2500 kcal/jour.

2.2. Besoins en protéines :

L'excrétion d'azote est augmentée lors d'un traumatisme. Elle peut atteindre 40 g/jour dans les cas les plus graves. Le muscle est le site privilégié de la dégradation protéique (autres sites de dégradation protéique : cœur, foie, tractus gastro-intestinal, poumons), cette dégradation produit des acides aminés nécessaires à la néoglucogenèse. La perte d'azote doit être compensée par un apport protéique adapté : 1-2 g de protéines /kg/jour. En l'absence de stress, une quantité de 1 g/kg/jour suffit. En cas de stress, les besoins peuvent atteindre 2 g/kg/jour. En grammes d'azote (N), il faut compter de 0.20 à 0.25 g d'N /kg/jour chez le patient non dénutri et jusqu'à 0.35 g d'N /kg/jour chez le patient au catabolisme très élevé ou en cas de dénutrition préalable. Il existe un rapport entre la quantité d'azote ou de protéines nécessaires et le nombre de calories à apporter au sujet : rapport calories / N : 100-150/1 (il faut apporter 1g d'azote toutes les 100 à 150 kcal), rapport calories / protéines : 20/1 (il faut apporter 1 g de protéines toutes les 20 kcal).

2.3. Besoins en glucides et en lipides :

Le glucose est une source de calories intéressante : elle permet d'épargner les pertes azotées dues à la dégradation protéique. En effet, le glucose étant apporté à l'état brut par l'alimentation, il ne sera pas nécessaire à l'organisme de le fabriquer par néoglucogenèse (processus qui nécessite des acides aminés provenant de la dégradation protéique). Pendant l'état de stress, on observe une hyperglycémie qui est à prendre en compte lorsque l'on veut ajouter du glucose dans la nutrition parentérale. Ce phénomène ne constitue pas une contre indication à un apport nutritionnel en glucose mais il est important de suivre la glycémie et d'administrer de l'insuline si nécessaire.

Afin d'éviter d'une part l'hyperglycémie avec le risque d'un état hyperosmolaire et d'autre part l'hyperlipidémie avec notamment le risque d'une stéatose hépatique, il convient de répartir de manière égale les apports de calories entre les glucides et les lipides.

De plus, les lipides sont indispensables pour 2 raisons :

- L'acide linoléique est le seul acide gras essentiel. Il doit donc être administré quotidiennement au patient. L'apport journalier en cet acide gras doit être de 3 à 20 g et constituer au minimum 4% de l'apport calorique.
- Les infusions continues de glucose induisent la sécrétion de hauts niveaux d'insuline et empêchent de ce fait la mobilisation des acides gras. Les patients doivent donc recevoir au moins 1 à 3 g de triglycérides à longues chaînes par kilogramme et par jour pour éviter une carence en acides gras.

Enfin, l'administration de lipides est intéressante car elle permet de réduire le volume des poches de nutrition parentérale. En effet, les lipides ont une valeur énergétique plus élevée (oxydation des graisses : 9 kcal/g) que les glucides (oxydation des hydrocarbures : 3.7 kcal/g).

Chapitre III : Métabolisme de la glutamine^{37,43,52}.

1. Synthèse de la glutamine :

1.1. Réactions de synthèse de la glutamine :

La glutamine est synthétisée à partir de l' α -ketoglutarate qui provient du cycle de Krebs.

Dans un premier temps, le glutamate est formé à partir d' α -ketoglutarate et d'ammoniaque sous l'action de la glutamate déshydrogénase. Le pouvoir de réduction est fourni par la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), le NADPH (Fig. n°12):

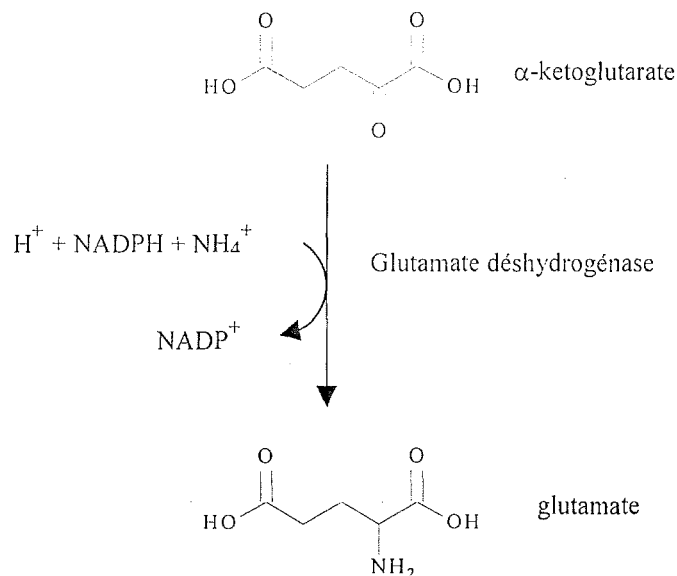
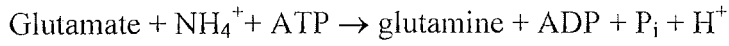


Figure n° 12: Formation du glutamate à partir de l' α -ketoglutarate.

Dans un deuxième temps, la glutamine est formée à partir du glutamate grâce à la glutamine synthétase. Cette réaction nécessite de l'énergie fournie par l'adénosine

triphosphate (ATP) qui est dégradé en adénosine diphosphate (ADP) et en un résidu phosphate (P_i):



Cette réaction a lieu en 2 temps. Le glutamate est d'abord transformé en glutamyl 5-phosphate puis le glutamyl 5-phosphate est transformé en glutamine (Fig. n° 13):

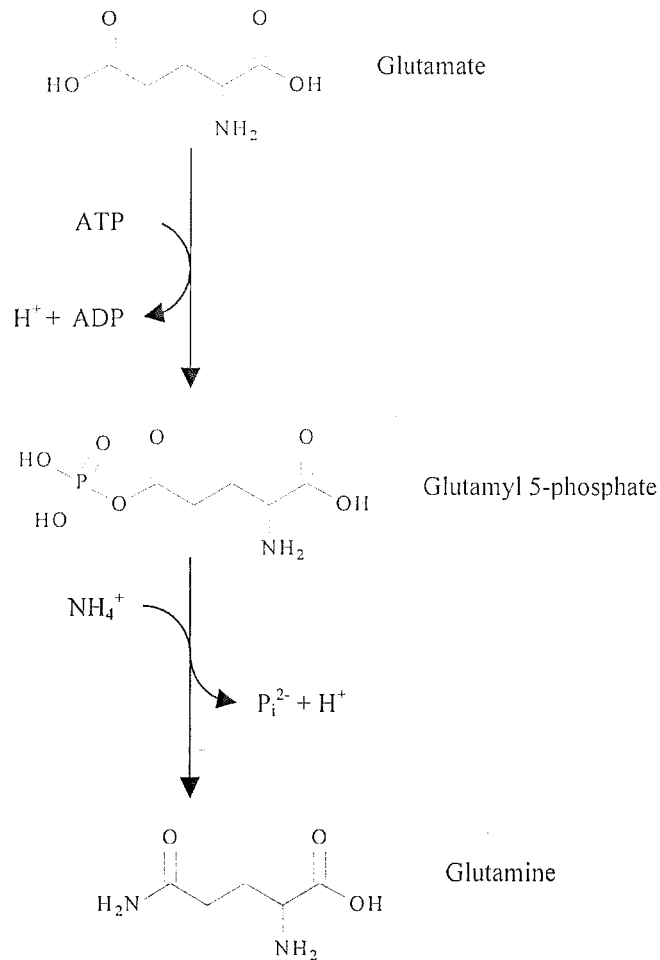
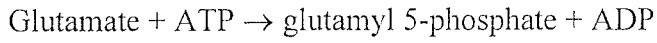


Figure n° 13: Formation de la glutamine à partir du glutamate.

1.2. Régulation de la synthèse de glutamine :

1.2.1. Régulation par rétrocontrôle négatif

La synthèse de glutamine est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. En effet, la glutamine est le précurseur de nombreux produits. Six d'entre eux inhibent l'action de la glutamine synthétase (Fig. n° 14):

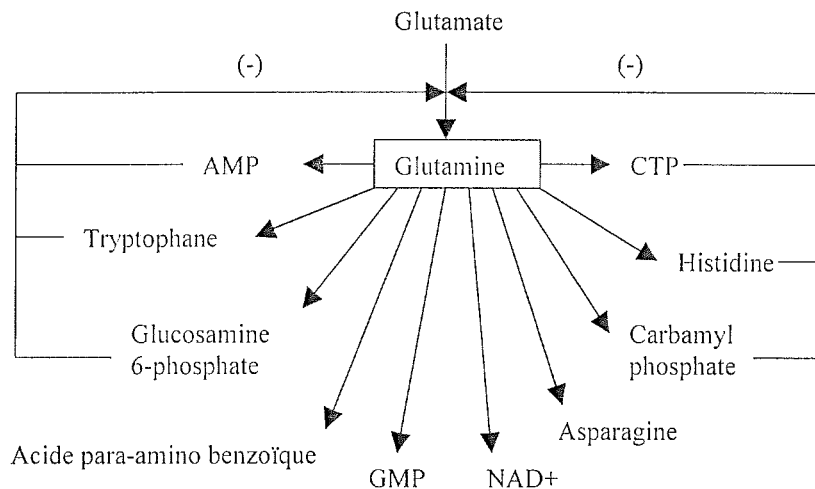


Figure n°14: Mécanisme de rétrocontrôle régulant la synthèse de glutamine. Abréviations : AMP, adénosine monophosphate ; CTP, cytosine triphosphate, GMP, guanine monophosphate ; NAD⁺, forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide.

1.2.2. Régulation par modification covalente au niveau de la glutamine synthétase :

La synthèse de glutamine peut aussi être régulée par une modification covalente sur la glutamine synthétase (Fig. n° 15). Cette dernière est composée de 12 sous-unités identiques arrangées en hexamères cycliques assemblés face à face. Lorsque l'organisme est en présence de grandes quantités de glutamine, la glutamine synthétase adénylyl-transférase catalyse le transfert d'un groupe adényl de l'ATP sur le groupe hydroxyle de la tyrosine 397 de chacune des 12 sous-unités de la glutamine synthétase. La glutamine synthétase est alors sous sa forme inactive. Cette réaction est réversible.

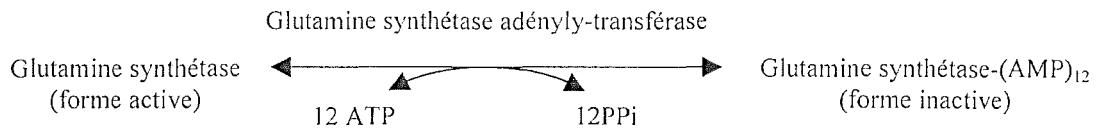


Figure n° 15: Passage de la forme active à la forme inactive de la glutamine synthétase.

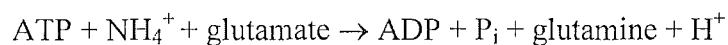
2. Rôles métaboliques de la glutamine :

2.1. Synthèse protéique :

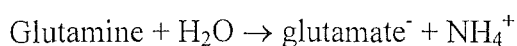
Les protéines sont des macromolécules qui se trouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Elles sont formées d'une séquence plus ou moins longue d'unités appelées acides aminés. Il existe 20 acides aminés différents dans l'organisme dont la glutamine fait partie. Son premier rôle métabolique est d'être une unité de structure pour la synthèse protéique. Nous confirmerons par la suite (cf. chapitre IV.1) que la glutamine joue un rôle important dans le turnover protéique.

2.2. Glutamine et élimination de l'ammoniaque toxique :

L'ammoniaque est produit dans la plupart des tissus de l'organisme. C'est un composé toxique et pour être éliminé, il doit être transformé en urée dans le foie. La glutamine permet de transporter l'ammoniaque des tissus périphériques vers le foie. En effet, l'ammoniaque qui se situe dans les tissus périphériques de l'organisme est converti en glutamine sous l'action de la glutamine synthétase:



Ainsi il va pouvoir traverser les barrières cellulaires et être transporté dans le sang jusqu'au foie. Dans cet organe, la glutamine est hydrolysée en glutamate et NH_4^+ par la glutaminase :



L'ammoniaque formé participe ensuite à la synthèse de l'urée qui est éliminée. La glutamine sert donc à la détoxification de l'organisme.

2.3. Glutamine et synthèse du glucose :

La glutamine intervient indirectement dans la synthèse du glucose. Elle fait partie des acides aminés glucogéniques c'est à dire précurseurs du glucose sanguin ou du glycogène hépatique. En effet, ces acides aminés peuvent être convertis en pyruvate ou en un intermédiaire du cycle de Krebs. Ce cycle va permettre de produire de l'oxaloacétate. Le pyruvate, lui aussi, est converti en oxaloacétate. Puis, l'oxaloacétate est converti en phosphoenolpyruvate qui va permettre la synthèse du glucose par la néoglucogénèse.

En ce qui concerne plus particulièrement la glutamine, elle fait partie des acides aminés glucogéniques car elle peut être convertie en un intermédiaire du cycle de Krebs qui est l' α -ketoglutarate.

2.4. La glutamine comme donneur d'un atome d'azote :

2.4.1. Glutamine et synthèse des autres acides aminés :

Beaucoup d'acides aminés reçoivent un groupe aminé (NH_2) de la part de la glutamine (ou du glutamate) par transamination.

2.4.2. Glutamine et synthèse des bases puriques de l'Acide DesoxyriboNucléique (ADN):

Dans un premier temps, la glutamine intervient dans la formation du noyau hétérocyclique commun aux deux bases puriques (Fig. n°16).

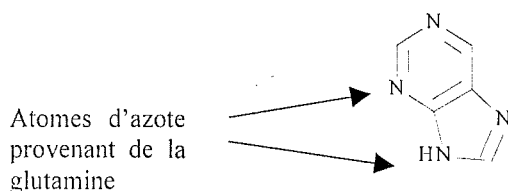


Figure n° 16: Noyau hétérocyclique des bases puriques.

Les deux étapes de la synthèse des bases puriques durant lesquelles la glutamine intervient sont les suivantes :

- La glutamine apporte un groupe NH_2 qui est attaché au 5-phospho- α -D-ribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) pour donner la 5-phosphoribosylamine. Cette réaction est catalysée par une enzyme : l'amidophosphoribosyltransférase (Fig. n° 17).
- La glutamine apporte un groupe NH_2 au 5'-phosphoribosyl N-formylglycinamide pour former le 5'-phosphoribosyl N-formylglycinamide (Fig. n° 18).

Plusieurs étapes ultérieures conduiront ensuite à la synthèse de l'inosinate, produit à partir duquel commence la différenciation entre l'adénine et la guanine.

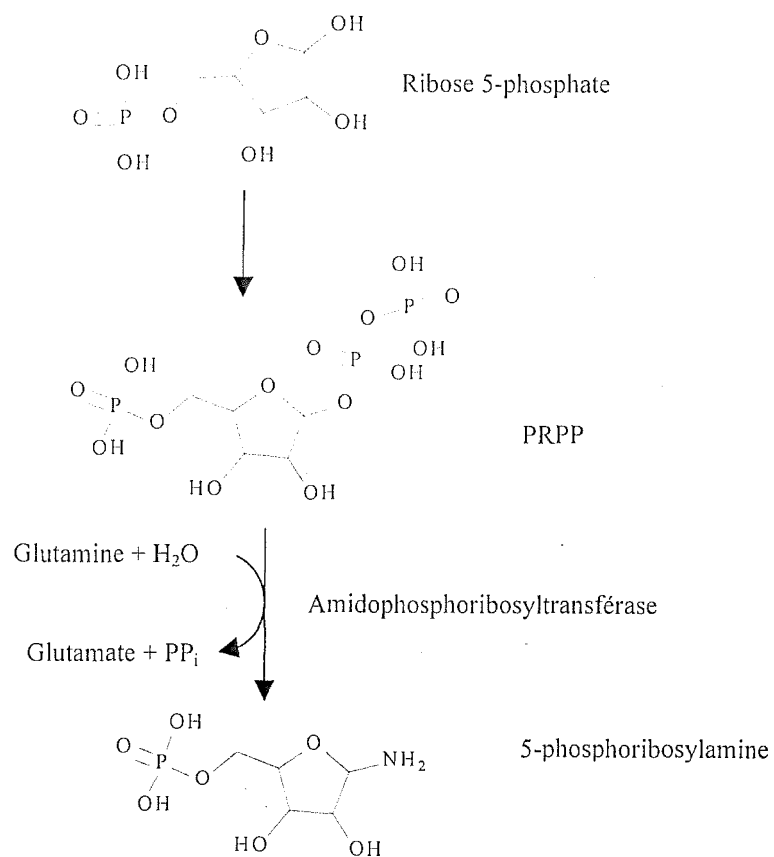


Figure n° 17: Conversion du ribose 5-phosphate en 5-phosphoribosylamine.

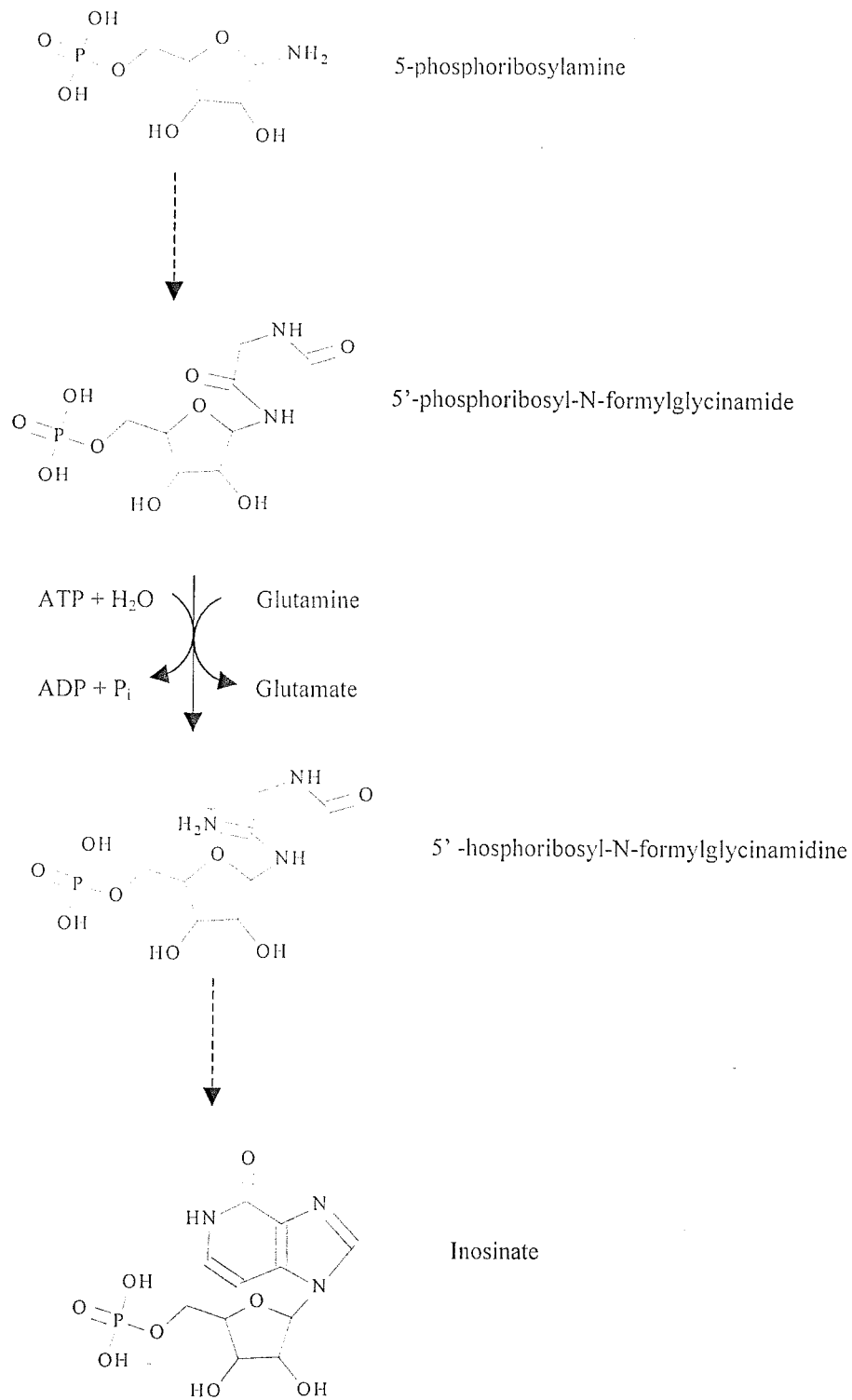


Figure n° 18: Intervention de la glutamine dans le passage de la 5-phosphoribosylamine à l'inosinate.

Dans un deuxième temps, la glutamine intervient plus spécifiquement dans la synthèse de la guanine. Elle donne un groupe NH₂ à la xanthosine monophosphate afin de produire la

guanine monophosphate (GMP). Cette réaction est catalysée par la guanine monophosphate synthétase (Fig. n° 19).

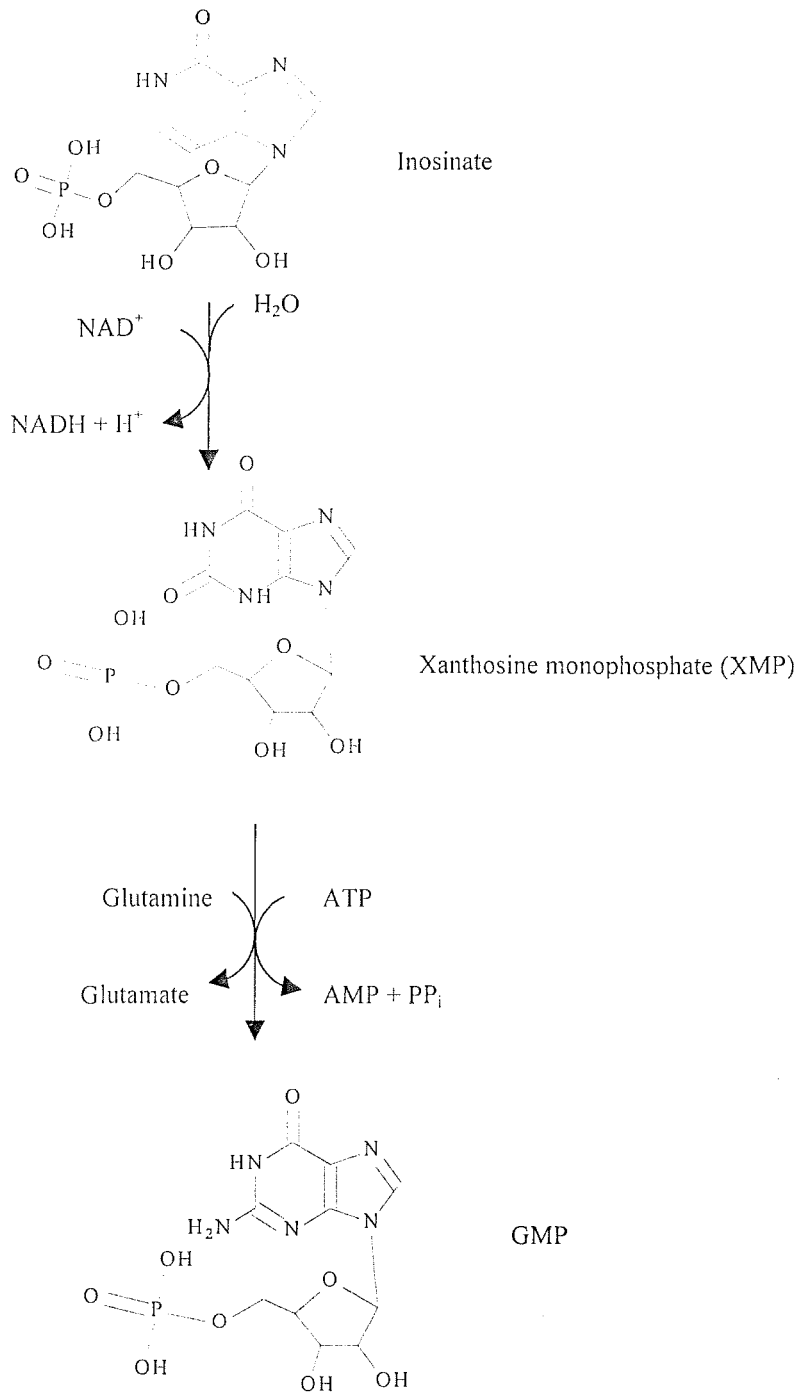


Figure n° 19: Passage de l'inosinate au GMP.

2.4.3. Glutamine et synthèse de la cytosine, base pyrimidique de l'ADN :

La glutamine intervient dans la dernière étape de synthèse de la cytosine. En donnant un groupe NH_2 , elle permet la transformation de l'uridine 5'-triphosphate (UTP) en cytidine 5'-triphosphate (CTP) (Fig. n° 20).

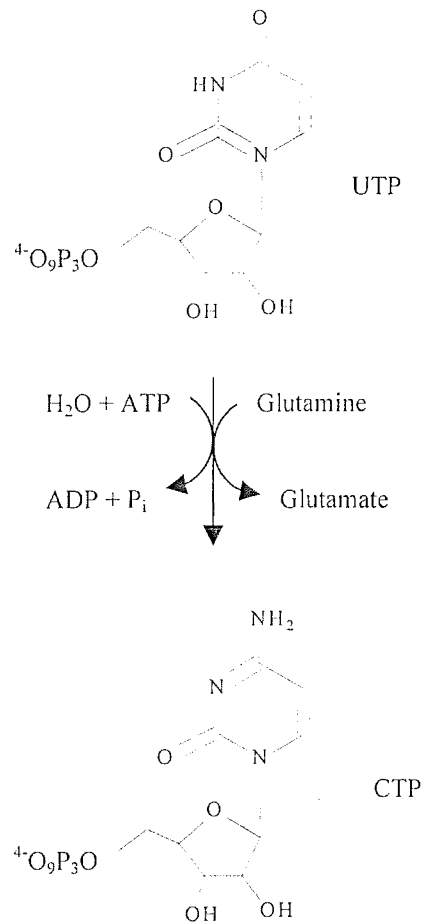


Figure n° 20: Conversion de l'UTP en CTP.

L'intervention de la glutamine dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN explique bien son importance pour les cellules à division rapide dont les lymphocytes et les macrophages font partie (cf. chapitre IV.3.1). En effet, ces cellules consomment beaucoup de glutamine afin de produire rapidement l'ADN nécessaire à leur réplication.

2.4.4. Glutamine et synthèse du tryptophane :

La glutamine agit encore comme donneur d'un groupe NH_2 dans la première étape de la synthèse du tryptophane. Elle permet ainsi la transformation du chorismate en anthranilate sous l'action de l'anthranilate synthase (Fig. n° 21):

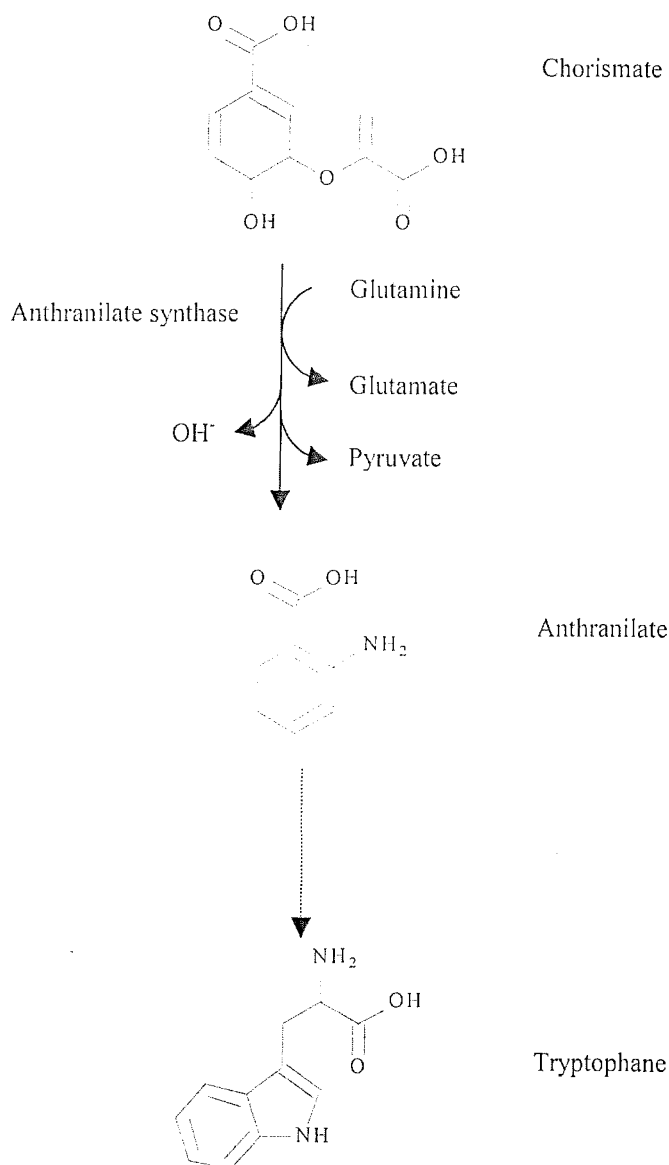


Figure n° 21: Intervention de la glutamine dans la synthèse du tryptophane.

2.4.5. Glutamine et synthèse de la glucosamine :

La synthèse de la glucosamine est une étape intermédiaire de la synthèse de la N-acétylglucosamine qui est un composant des hétéropolysaccharides (polymères constitués

d'au moins deux types de sucres différents). La glutamine intervient dans cette synthèse en donnant un groupe NH_2 au fructose-6-phosphate afin de produire la glucosamine-6-phosphate (Fig. n° 22).

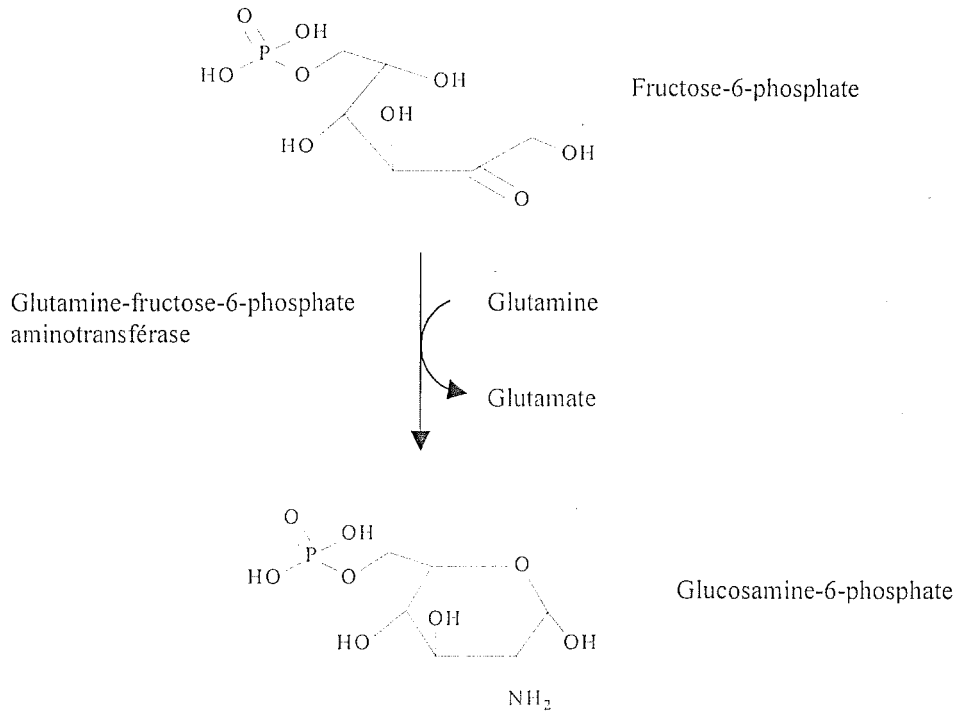


Figure n° 22: Intervention de la glutamine dans la synthèse de la glucosamine.

2.4.6. Glutamine et synthèse du NAD :

La glutamine donne un groupe NH_2 dans l'ultime étape de la synthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) c'est à dire lors de la transformation du nicotinate adénine dinucléotide en NAD (Fig. n° 23). Cette étape a lieu grâce à l'action de la NAD synthétase. Le NAD servira dans les réactions d'oxydo-réduction comme accepteur d'électron.

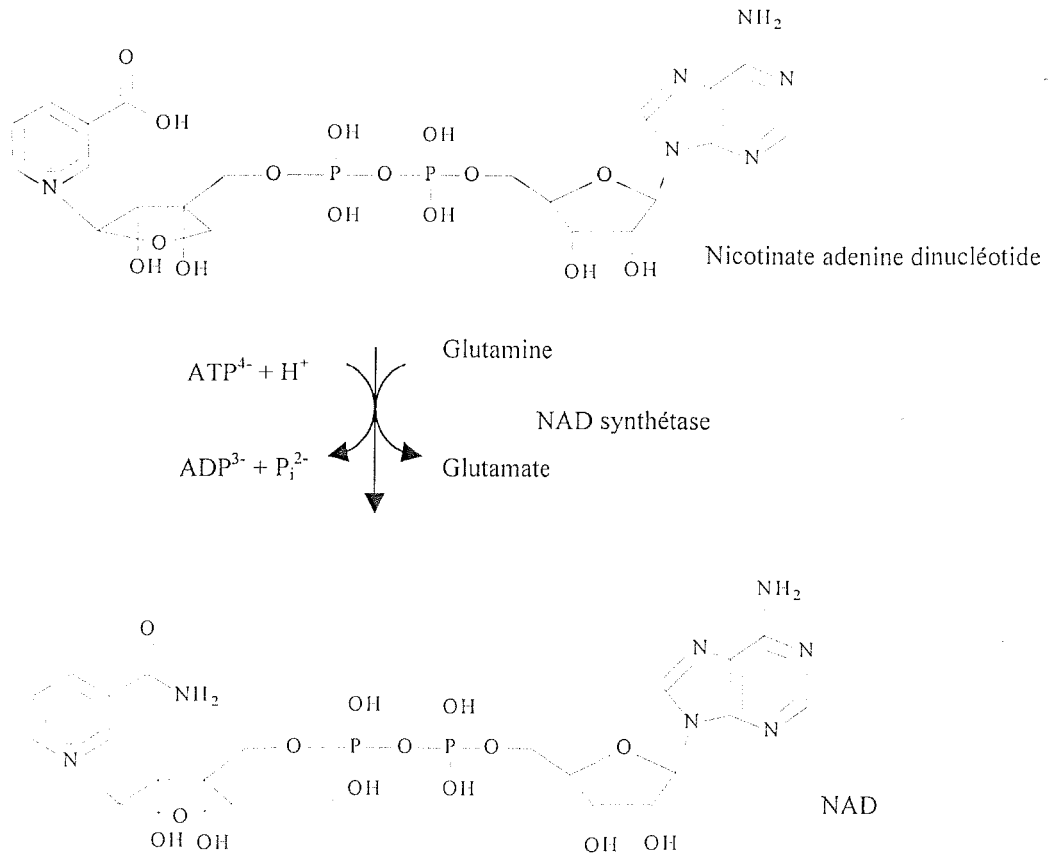


Figure n°23 : Conversion du nicotinate adénine dinucléotide en NAD.

3. Dégradation de la glutamine :

La glutamine est dégradée en glutamate qui va lui-même être transformé en α -ketoglutarate. Elle va ainsi pouvoir entrer dans le cycle de Krebs pour produire l'énergie nécessaire aux différentes fonctions de l'organisme.

Chapitre IV : Glutamine et nutrition parentérale aux soins intensifs.

La glutamine représente approximativement deux tiers du pool des acides aminés libres dans l'organisme. L'être humain possède des mécanismes adaptatifs pour la synthèse endogène, le transport et l'utilisation de cet acide aminé. Il dispose d'une quantité suffisante de glutamine qui provient soit de la dégradation protéique, soit de la conversion d'autres acides aminés en glutamine. La glutamine est donc par définition un acide aminé non essentiel.

En situation de stress, les besoins en glutamine sont fortement augmentés. L'activation du système immunitaire et les processus de cicatrisation nécessitent de la glutamine car elle assure la synthèse des acides nucléiques et des protéines des cellules à division rapide. De plus, elle a un rôle majeur au niveau du rein. En effet, à ce niveau, elle est dégradée en ammoniacque. Ce dernier permet l'élimination urinaire d'un proton et donc combat l'acidose caractérisant souvent l'état de stress (Fig. n° 24).

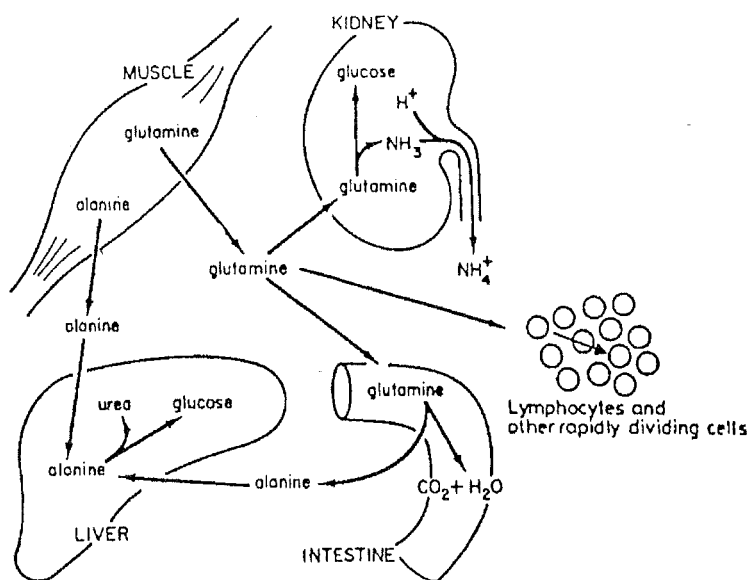


Figure n° 24 : Différents organes où intervient le métabolisme de la glutamine.
(reproduit de Skeie et al.⁶⁰)

Pour maintenir une quantité suffisante de glutamine, les protéines musculaires sont dégradées en acides aminés. Ceci constitue une première étape pour augmenter la quantité de glutamine disponible. De plus, parmi les acides aminés provenant de la dégradation protéique, certains ont un intérêt particulier. Ce sont les acides aminés branchés (Valine, Leucine, Isoleucine). Ils ont un métabolisme qui leur est propre, différent de celui des autres acides aminés, et qui aboutit à la synthèse de glutamine par transamination (Fig. n° 25).

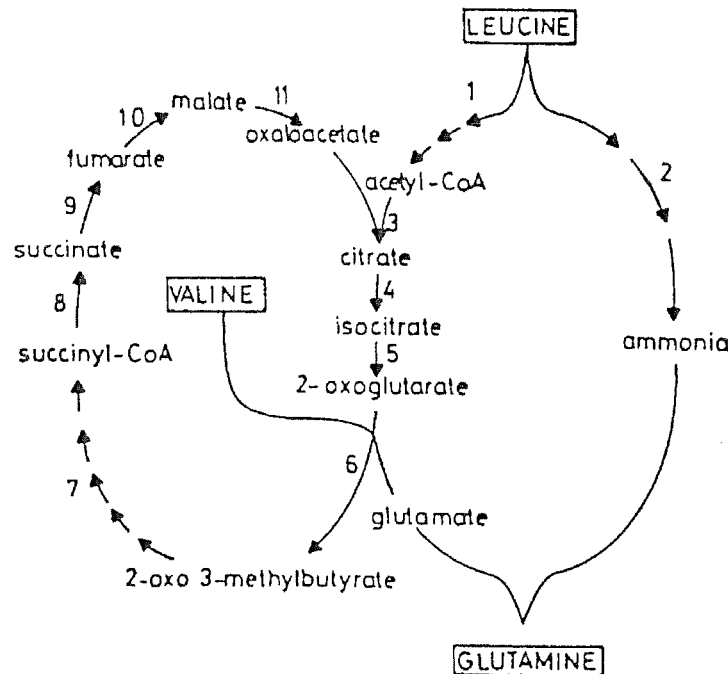


Figure n° 25 : Synthèse de la glutamine à partir des acides-aminés branchés (reproduit de Skeie et al.⁶⁰).

Cependant, en dépit de ce processus endogène augmentant la synthèse de glutamine au niveau musculaire, le taux plasmatique de cet acide aminé est toujours fortement diminué après un traumatisme, un choc septique ou de graves brûlures et reste insuffisant pour palier aux besoins du malade¹⁹. C'est pour cette raison que la glutamine est considérée comme un acide aminé conditionnellement essentiel. L'apport d'un supplément de glutamine devrait dès lors être favorable aux patients des soins intensifs.

Dans ce chapitre, un ensemble de données animales et cliniques sur les avantages que peut procurer la glutamine aux malades sont revus afin d'éclairer cette question.

1. Action de la glutamine sur les protéines du muscle squelettique.

La glutamine compte pour plus de 60% du pool d'acides aminés contenus dans le muscle squelettique humain⁶. Lorsque l'organisme subit une agression métabolique, une perte importante de protéines du muscle squelettique a lieu suivie d'une perte en acides aminés. La concentration de glutamine dans le muscle squelettique est alors fortement diminuée. Or, il a été prouvé qu'une diminution importante du pool intramusculaire de glutamine est associée à une augmentation de la mortalité²⁷. Il faut dès lors se demander s'il est nécessaire d'ajouter de la glutamine dans la nutrition parentérale des patients des soins intensifs.

Des études ont démontré que l'ajout de glutamine dans les solutions de nutrition parentérale permet de réduire la perte de cet acide aminé au niveau du muscle squelettique de 40% à 25%⁷³. La glutamine semble intervenir dans la régulation du turnover protéique en favorisant la synthèse et en diminuant le catabolisme des protéines.

1.1. Régulation du turnover protéique :

Les études effectuées sur des animaux ont prouvé que, dans le muscle squelettique, le taux de glutamine est corrélé positivement à la synthèse protéique. En effet, plus le taux musculaire de glutamine augmente, plus la synthèse protéique est accrue^{53 40}. Le contrôle du pool intramusculaire de glutamine permet donc de maintenir la masse protéique musculaire.

Vinnars⁷¹ et Hammarqvist²⁷ ont étudié la synthèse protéique chez des patients après chirurgie abdominale selon qu'ils bénéficiaient d'une nutrition parentérale totale standard (premier groupe) ou d'une nutrition parentérale totale avec ajout de glutamine (0.285 g/Kg/24h) ou de ses analogues (ornithine- α -ketoglutarate : 0.350 g/kg/24h ; α -ketoglutarate : 0.194 g/kg/24h ; alanyl-glutamine : 0.345 g/kg/24h) (deuxième groupe). Dans le deuxième groupe, ils ont mis en évidence une augmentation de la concentration intracellulaire de glutamine dans le muscle squelettique ainsi qu'une élévation du nombre de polyribosomes témoins d'une synthèse protéique accrue.

Outre qu'elle favorise la synthèse protéique, la glutamine a également une action anticatabolique au niveau musculaire. Roth et al.⁵⁴ ont démontré que la perfusion de glutamine

ou d'alanylglutamine chez des chiens entraîne une nette diminution de la perte de glutamine par le muscle squelettique comparé à des chiens auxquels on perfuse de l'alpha-ketoglutarate.

1.2. Balance azotée :

Lors de l'agression de l'organisme, la réponse catabolique dans le muscle squelettique consiste en une augmentation de la dégradation protéique et, dans une moindre mesure, en une augmentation de la synthèse protéique. Le déséquilibre entre synthèse et catabolisme se traduit par des pertes azotées parfois considérables qui sont à l'origine d'une balance azotée négative.

La balance azotée⁴¹ représente la différence entre la quantité de protéines apportées à l'organisme et la quantité de protéines dégradées par l'organisme. Pour rappel, chaque gramme d'azote retrouvé au niveau urinaire correspond à 6.25g de protéines dégradées. La balance azotée totale peut donc se calculer de la manière suivante :

$$\text{Balance azotée (g/24h)} = (\text{protéines apportées (g/24h)/6.25}) - (\text{AUU (g/24h)} + 4)$$

où AUU: azote contenu dans l'urée urinaire (g /24h).

La valeur de 4 g/24h représente les pertes azotées journalières autres que celles contenues dans l'urée. Si l'AUU excède 30 g/24h, la valeur 6 g/24h semble plus appropriée. Le but est de maintenir une balance azotée positive entre 4 et 6 g/24h.

Dans des circonstances normales, 85% de l'azote urinaire est contenu dans l'urée. Le reste est retrouvé dans l'ammoniaque et dans la créatinine. Cependant, chez certains patients, notamment ceux des soins intensifs, l'urée contient souvent moins de 50% de l'azote urinaire. La valeur de AUU peut donc sous-estimer les pertes azotées urinaires chez les malades des soins intensifs. Pour éviter cela, il faudrait mesurer, en plus de l'AUU, l'excrétion urinaire d'ammoniaque.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de la glutamine dans le rétablissement de l'équilibre de la balance azotée.

Ziegler et al.⁸¹ ont démontré dans quelle mesure un supplément de 0.57 g/kg/jour de glutamine dans les poches de nutrition parentérale épargne la perte azotée (comparé à une nutrition parentérale totale standard) après une transplantation de moelle osseuse. La balance azotée a été déterminée quotidiennement entre le 4^{ème} jour et le 11^{ème} jour après l'intervention. Les auteurs ont constaté une amélioration notable des valeurs de la balance azotée chez les patients chez lesquels la glutamine a été ajoutée par rapport aux patients du groupe contrôle (-1.4 g d'azote /jour versus -4.2 g d'azote /jour)(Fig. n° 26).

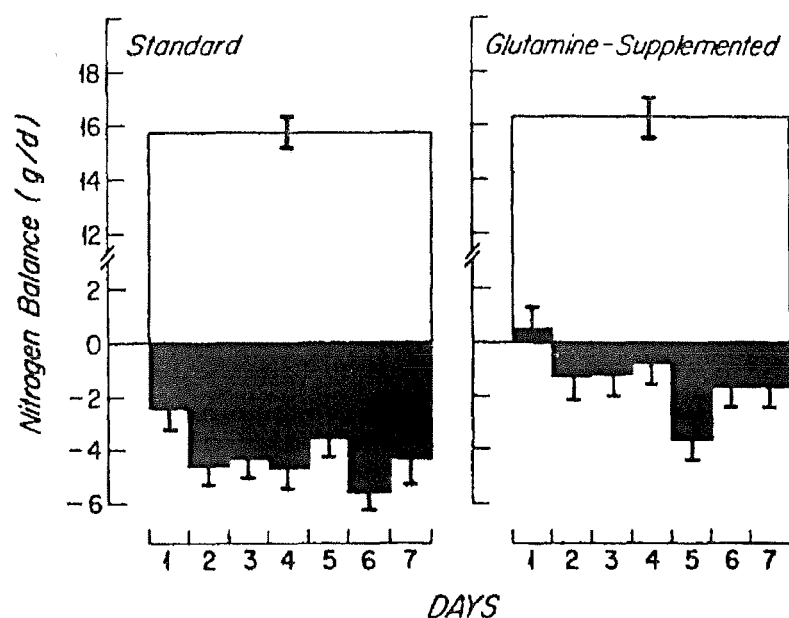


Figure n° 26 : Balance azotée entre le 4^{ème} et le 11^{ème} jour dans les deux groupes de patients (avec ou sans glutamine).

Ces mêmes auteurs ont étudié l'effet d'un supplément en glutamine pendant plusieurs semaines dans les solutions de nutrition parentérale de patients des soins intensifs⁷⁸. Ils ont observé une diminution de la perte azotée chez les patients qui recevaient un supplément en glutamine comparé au groupe qui recevait une nutrition parentérale totale standard. La diminution de la perte azotée était significative chez les patients recevant une dose de 0.57 g/kg/jour de glutamine alors que la balance azotée chez les patients recevant une dose de 0.285 g/kg/jour de glutamine était équivalente à celle des patients recevant une nutrition parentérale standard. Ces données ont mis en évidence le fait qu'il existe une dose minimale de glutamine à fournir pour obtenir un effet sur la balance azotée.

De même, Hammarqvist, dans son étude sur l'intérêt d'une addition de glutamine en nutrition parentérale après cholécystectomie²⁷ (cf. supra), a remarqué que la perte azotée cumulée sur 3 jours était moins importante chez les patients dont la nutrition parentérale était additionnée en glutamine comparée à celle du groupe contrôle (-2.3 g / 3 jours versus -8.5 g / 3 jours).

Morlion et al.⁴⁶ ont étudié l'intérêt d'une nutrition parentérale additionnée de 0.3g de L-alanyl-L-glutamine/kg/jour chez 28 patients après chirurgie abdominale. L'expérience a duré 6 jours après l'intervention chirurgicale. La balance azotée a été calculée aux jours 2, 3, 4 et 5. En conclusion, les patients qui ont un supplément en glutamine ont une bien meilleure valeur de balance azotée cumulée sur les 5 jours par rapport aux patients sous nutrition parentérale standard (-7.44 g / 5 jours versus -3.04 g / 5 jours).

Une étude de Stehle⁶³ sur 12 patients après ablation de carcinomes du côlon ou du rectum a aussi montré une diminution de la perte d'azote cumulée sur 5 jours après l'opération chez les patients qui avaient un supplément de glutamine par rapport au groupe contrôle (sans glutamine).

2. *Action de la glutamine sur l'intestin.*

Le tractus gastro-intestinal est un organe qui joue un rôle majeur dans l'utilisation de la glutamine. L'oxydation de la glutamine par les cellules épithéliales intestinales est une grande source d'énergie pour la muqueuse car c'est là où l'activité de la glutaminase est la plus importante. Le carbone de la glutamine est oxydé en majorité en CO₂ tandis que l'azote est retrouvé dans des produits de dégradation comme l'ammoniaque, l'alanine, la citrulline et la proline (Fig. n° 27).

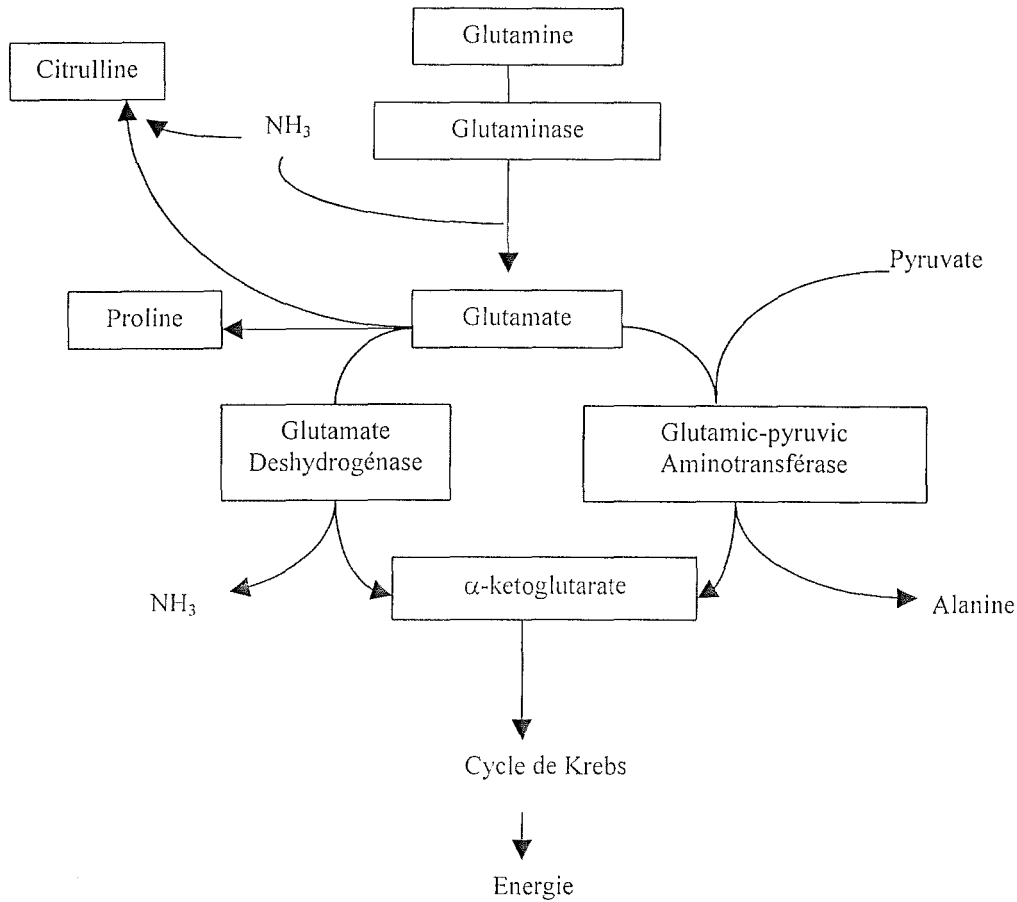


Figure n° 27 : Métabolisme de la glutamine dans les entérocytes⁶¹.

Beaucoup d'études récentes montrent le bénéfice d'un supplément en glutamine pour l'intestin lorsque l'organisme subit un état de stress. La glutamine serait un composé essentiel pour maintenir le métabolisme, la structure et les fonctions de la muqueuse intestinale.

2.1. Concentration de glutamine au niveau plasmatique et au niveau de la muqueuse intestinale.

Van der Hulst et al.⁶⁸ ont évalué les changements de concentration en acides-aminés au niveau plasmatique et au niveau de la muqueuse intestinale chez des patients dans un état métabolique stable et qui recevaient soit une nutrition parentérale standard, soit une nutrition parentérale enrichie de 0.23g glutamine/kg/jour. Cette étude a montré une augmentation des concentrations en glutamine dans le plasma et au niveau de la muqueuse intestinale chez les patients qui recevaient la nutrition avec un supplément de glutamine tandis qu'aucun

changement de concentration n'a pu être mis en évidence chez les patients nourris par la solution standard.

Il est raisonnable de supposer que l'augmentation de concentration de la glutamine au niveau de la muqueuse intestinale va lui permettre d'exercer une action sur l'intestin.

2.2. Action de la glutamine sur l'atrophie intestinale engendrée par la nutrition parentérale standard.

La nutrition parentérale totale standard utilisée de manière prolongée entraîne progressivement une atrophie de l'intestin avec un affinement de la muqueuse et une diminution de la hauteur des villosités intestinales. La capacité d'absorption de l'intestin est alors diminuée. De plus, le risque de passage des bactéries de l'intestin vers la circulation systémique devient plus important (cf. infra). Des études ont montré qu'un supplément en glutamine dans les solutions de nutrition parentérale permettait de diminuer significativement cette atrophie intestinale.

Grant et Snyder²⁵ ont démontré que l'ajout de 1 à 2% de glutamine pendant 7 jours dans les solutions de nutrition parentérale de rats permettait de maintenir la hauteur de la muqueuse de l'estomac et du côlon alors que ces mêmes solutions sans glutamine entraînaient une diminution de la hauteur de la muqueuse.

O'Dwyer et al.⁴⁷ ont réalisé une étude comparant l'ajout de 2 g de glutamine/100ml à l'ajout de 2 g de glycine/100ml dans la solution de nutrition parentérale pendant 6 jours chez des rats. Les animaux recevant 2 g glutamine/100ml ont présenté une augmentation du poids du jéjunum ainsi qu'une augmentation de la hauteur des villosités intestinales comparés aux animaux recevant 2 g/100ml de glycine ou aux animaux ne recevant ni glycine, ni glutamine. Par contre, aucune augmentation de ces deux paramètres n'a pu être observée avec 1 g glutamine/100ml.

En ce qui concerne les études sur l'organisme humain, Scheppach et al.⁵⁶ ont démontré qu'une solution de glutamine (2 mmol/L) mise en contact durant 4 heures avec des biopsies

intestinales stimulait la prolifération des cellules au niveau des cryptes de l'iléum, du côlon proximal et du côlon rectosigmoïde.

Ces études et d'autres⁶⁷ confirment le fait qu'il existe une relation positive entre l'administration de glutamine et l'état de la muqueuse intestinale.

2.3. Action de la glutamine sur la perméabilité intestinale.

Lors de la nutrition parentérale totale, les modifications de l'activité enzymatique de la muqueuse intestinale et les changements de sa structure sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale⁴⁴. De ce fait, le risque de bactériémie est probablement augmenté. La glutamine, par son effet sur la structure intestinale, permet de diminuer la perméabilité intestinale.

Van der Hulst et al.⁶⁷ ont administré à 20 patients admis aux soins intensifs soit une nutrition parentérale totale standard, soit une nutrition parentérale totale enrichie avec 8.9 g/L de glycyl-L-glutamine. Après 2 semaines de nutrition parentérale, le groupe qui bénéficiait d'une addition de glutamine avait une perméabilité intestinale inchangée tandis que le groupe avec la nutrition parentérale totale standard avait une perméabilité intestinale augmentée. De plus, la hauteur des villosités intestinales n'était pas altérée dans le groupe qui avait un supplément de glutamine tandis qu'elle se trouvait diminuée dans le groupe qui recevait la nutrition parentérale totale standard.

D'autres études confirment qu'un supplément en glutamine prévient une augmentation inappropriée de la perméabilité intestinale due à la nutrition parentérale totale standard^{38 34}.

Toutes ces données ont permis à Van der Hulst, Meyenfeldt et Soeters d'établir une hypothèse concernant l'action de la glutamine sur l'intestin lors d'un stress métabolique (Fig. n° 28)⁶⁹.

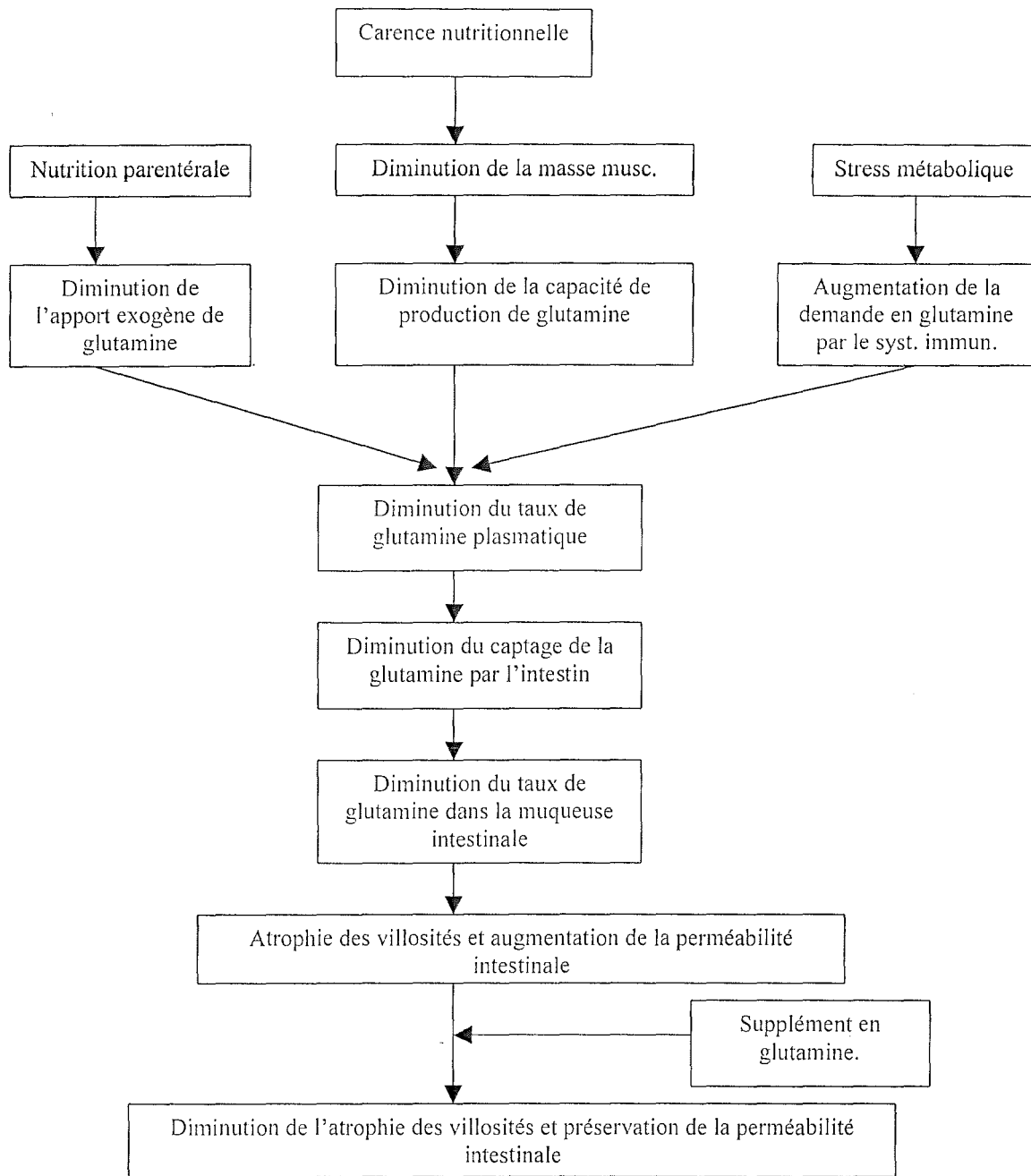


Figure n° 28 : Hypothèse de l'action de la glutamine sur l'intestin.

Abréviations : masse muscul., masse musculaire ; syst. immun., système immunitaire.

3. **Action de la glutamine sur le système immunitaire :**

3.1. **Action de la glutamine sur la prolifération des cellules du système immunitaire.**

La glutamine est un nutriment essentiel pour la prolifération de nombreuses cellules à division rapide y compris les lymphocytes et les macrophages. Lors d'un stress, les mécanismes de défense contre l'invasion bactérienne nécessitent une réponse intacte des lymphocytes T. Ceux-ci aident alors l'organisme à résister au choc septique. De nombreuses études soulignent l'intérêt d'un supplément de glutamine en nutrition parentérale chez des patients dont l'organisme est soumis à un stress pour ses effets bénéfiques sur le système immunitaire.

Tout d'abord, Ardawi et Salleh² se sont consacrés à l'étude du métabolisme de la glutamine au niveau des lymphocytes humains. Ils ont comparé la consommation de glutamine à celle du glucose par des lymphocytes humains incubés. Cette consommation était environ trois fois plus importante pour la glutamine que pour le glucose. Ceci semble prouver que la glutamine est activement captée par les lymphocytes.

Szondy et Newsholme⁶⁵ ont ajouté de la glutamine à des cultures de lymphocytes de rats et ont mis en évidence une diminution du temps pour obtenir la moitié de leur vitesse maximale de prolifération (Tableau IV). La glutamine joue donc bien un rôle dans l'augmentation de la vitesse de prolifération des lymphocytes.

Concentration de glutamine ajoutée à la culture de lymphocytes (mM)	Temps pour que les lymphocytes atteignent la moitié de leur vitesse maximale de prolifération (en heures)
0.01	> 60
0.05	50
0.3	39
1.0	27

Tableau IV : Corrélacion entre la concentration en glutamine (mM) et la vitesse maximale de prolifération des lymphocytes de rats.

O'Riordain et al.⁴⁹ ont évalué l'effet d'un supplément de glutamine dans les poches de nutrition parentérale sur la réponse des lymphocytes T chez des patients subissant une

résection du côlon. De plus, ils ont étudié l'influence de l'administration de glutamine sur la production de cytokines proinflammatoires. Après 5 jours de nutrition parentérale totale, la synthèse d'ADN des lymphocytes T s'est trouvée augmentée comparée aux valeurs trouvées avant l'intervention dans le groupe des patients qui recevaient de la glutamine. Cette augmentation n'a pas été observée dans le groupe des patients qui ne bénéficiaient pas d'un supplément en glutamine. Par contre, l'apport de glutamine n'influencait pas significativement la production d'IL-2, de TNF et d'IL-6.

Ziegler et al.⁷⁹ ont travaillé sur l'utilité de l'ajout de glutamine en nutrition parentérale chez des patients après une transplantation allogénique de moelle osseuse. Les patients recevant de la glutamine pendant 3 à 4 semaines après la transplantation de moelle montraient une augmentation significative du nombre de lymphocytes totaux, du nombre de lymphocytes T et du nombre de lymphocytes CD-4 et CD-8 par rapport aux patients qui ont été mis sous nutrition parentérale standard (Tableau V).

	CD-3	CD-4	CD-8	NK	CD-19
Nutrition parentérale standard	54 +/- 19	19 +/- 6	53 +/- 10	184 +/- 30	56 +/- 13
Nutrition parentérale avec apport de glutamine	229 +/- 70	44 +/- 10	101 +/- 15	234 +/- 43	83 +/- 22

Tableau V : Concentration des lymphocytes (nombre total de cellules/ μ l). CD-3 : lymphocytes T totaux ; CD-4 : lymphocytes 'helpers' ; CD-8 : lymphocytes supresseurs ; NK : cellules 'natural killer' ; CD-19 : lymphocytes-B totaux.

Enfin, Morlion et al.⁴⁶, dans leur étude sur l'utilité d'un ajout de L-alanyl-L-glutamine chez des patients après chirurgie abdominale (cf. supra), ont observé une nette augmentation du nombre de lymphocytes après l'opération chez les patients qui recevaient un supplément en glutamine par rapport au groupe contrôle.

Il est à présent clair que la glutamine contrôle la prolifération des cellules du système immunitaire. De plus, ses effets dépendent de la concentration : plus la concentration en glutamine est grande, plus la réponse immunitaire est importante et donc plus le rétablissement du patient devrait être rapide.

Cependant, les mécanismes d'action de la glutamine sur le système immunitaire *in vivo* ne sont pas parfaitement connus. Diverses hypothèses ont été émises sur ces mécanismes⁴⁸. La glutamine pourrait agir directement sur la prolifération lymphocytaire en modifiant la production de cytokines. Elle pourrait également agir de manière indirecte en maintenant la fonction de barrière intestinale. De ce fait, elle serait à l'origine d'une diminution de la translocation bactérienne qui entraînerait une diminution de la mobilisation et de la disparition des lymphocytes T. De plus, la glutamine pourrait agir en stimulant la synthèse de l'hormone de croissance qui intervient dans la régulation du système immunitaire⁷⁴.

Enfin, la glutamine pourrait aussi prévenir la diminution du nombre de lymphocytes T via la synthèse de glutathion. Le glutathion est un puissant agent anti-oxydant et les concentrations de glutathion sont diminuées en cas d'infection bactérienne. Plusieurs études ont déjà montré que la glutamine permet de restaurer les concentrations de glutathion dans les états cataboliques^{17 10}. Ceci maintient le bon fonctionnement du système anti-oxydant ce qui va limiter les pertes en cellules immunocompétentes utilisées pour éliminer les cellules endommagées.

3.2. Action de la glutamine sur le phénomène de translocation bactérienne.

Il a été démontré que la nutrition parentérale totale standard, comparée à la nutrition entérale, était associée à une augmentation de la translocation bactérienne¹. La translocation bactérienne est définie comme le passage des bactéries de l'intestin dans la circulation systémique ce qui engendre un état septique. Les bactéries peuvent ensuite aller infecter d'autres organes comme le foie via la veine porte. La translocation bactérienne à partir de l'intestin vers d'autres organes est facilitée par des modifications intestinales (augmentation de la perméabilité, diminution de l'épaisseur de la paroi intestinale) et par une déficience du système immunitaire secondaire à une diminution du taux d'IgA. En effet, les IgA permettent de prévenir l'adhésion des bactéries aux cellules de la muqueuse intestinale ce qui constitue la première étape dans le processus de la translocation bactérienne.

L'action de la glutamine sur la diminution de la perméabilité intestinale et sur l'augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale ayant déjà été abordée (cf. supra), nous

nous intéresserons donc maintenant à son action sur le système immunitaire. La déficience immunitaire associée à la translocation bactérienne peut être due à l'absence de nutriments à vertus trophiques sur les cellules de la muqueuse intestinale dans les solutions de nutrition parentérale. La glutamine fait partie de ces nutriments. Certaines études ont montré qu'elle était capable de diminuer le processus de translocation bactérienne.

Burke et al.⁸ ont effectué une étude sur 36 rats qu'ils ont divisés en trois groupes. Le groupe 1 a été nourri par voie buccale, le groupe 2 a été nourri par nutrition parentérale totale standard, le groupe 3 a été nourri par nutrition parentérale totale avec un supplément de 2% de glutamine. Les trois groupes ont été nourris pendant 2 semaines puis ont été tués. Les pourcentages de translocation bactérienne et les taux biliaires d'IgA sécrétoires sont résumés dans le tableau VI.

	% de translocation bactérienne	Taux biliaires d'IgA sécrétoires en µg/ml
Groupe 1	0	148 +/- 44
Groupe 2	58	89 +/- 53
Groupe 3	8	152 +/- 69

Tableau VI : Pourcentage de translocation bactérienne et taux biliaires d'IgA sécrétoires après 2 semaines avec 3 régimes de nutrition différents.

Ces résultats montrent qu'un supplément de 2% (groupe 3) de glutamine dans les formules de nutrition parentérale permet de restaurer le taux d'IgA sécrétoires dans la bile et diminue le phénomène de translocation bactérienne.

Gianotti²⁴ et Gennari²³ ont observé que l'addition de glutamine dans la nourriture permettait de diminuer le degré de translocation bactérienne chez des souris infectées de manière artificielle. De plus, les souris qui avaient un supplément de glutamine dans leur alimentation avaient de meilleures chances de survie comparées aux souris du groupe contrôle.

3.3. Glutamine et infections :

Les effets de la glutamine sur la diminution des épisodes infectieux chez les patients admis aux soins intensifs sont étroitement corrélés à son action sur le système immunitaire. Quelques études permettent de mettre en évidence une diminution du nombre d'infections chez les sujets recevant une nutrition parentérale additionnée de glutamine comparé à ceux qui reçoivent une nutrition parentérale totale standard.

Inoue et al.³¹ ont étudié le taux de survie après induction d'une péritonite à E. Coli chez des rats recevant une nutrition parentérale soit standard, soit additionnée de glutamine. Leurs résultats prouvent que l'addition de glutamine dans la nutrition parentérale améliore la survie des rats.

De même, Ziegler et al.⁸¹, dans leur étude sur l'utilité de mettre un supplément en glutamine dans la nutrition parentérale de malades après transplantation de moelle osseuse (cf. supra), ont relevé seulement 3 cas d'infections chez les patients recevant un supplément de glutamine alors qu'il y a eu 9 cas dans le groupe contrôle.

4. *Glutamine, réduction du temps de séjour hospitalier et mortalité :*

La baisse des taux plasmatique et tissulaire de glutamine chez les malades des soins intensifs suggère que la demande excède les réserves endogènes de cet acide-aminé. Etant donné les effets bénéfiques démontrés de la glutamine (amélioration de l'état de la muqueuse intestinale, augmentation de la synthèse et diminution du catabolisme protéique, activation du système immunitaire), une carence en cet acide aminé chez les malades pourrait prolonger la durée de leur maladie donc prolonger leur séjour dans l'unité de soins intensifs et augmenter le taux de mortalité.

4.1. Réduction du temps de séjour à l'hôpital :

La durée du séjour hospitalier peut être associée à la notion de morbidité (somme des maladies qui ont frappé un individu ou un groupe d'individus dans un temps donné). En effet, le temps de séjour hospitalier est réduit ou augmenté suivant qu'il y a ou non d'éventuelles

complications à la maladie initiale. En ce qui concerne la glutamine, plusieurs études ont prouvé qu'un ajout dans les poches de nutrition parentérale pouvait être à l'origine d'une diminution du temps de séjour à l'hôpital.

Ainsi, les travaux de Ziegler⁸¹ (cf. supra) et Schloerb⁵⁷ sur les effets cliniques et métaboliques de l'ajout de glutamine en nutrition parentérale après transplantation de moelle osseuse ont démontré une réduction de la durée du séjour à l'hôpital chez les patients sous glutamine par rapport au groupe contrôle.

De même, Morlion et al.⁴⁶, dans leur étude sur l'utilité d'un supplément en glutamine après chirurgie abdominale (cf. supra), ont montré que les patients dont la nutrition parentérale était additionnée de glutamine avaient un temps de séjour hospitalier raccourci (15.5 jours) par rapport au groupe témoin (21.7 jours).

Par contre, Powell-Tuck et al.⁵¹ ont montré que l'addition de 20 g de glutamine pendant 8 jours dans les poches de nutrition parentérale de 168 patients ne diminuait pas fortement la moyenne de séjour à l'hôpital (32 jours) comparé au groupe standard (35 jours). Dans cette étude, l'ajout de glutamine a été associé à une nette diminution de la durée de séjour (30 jours versus 45 jours) chez les patients admis en chirurgie. Inversement, chez les patients admis dans l'unité de soins intensifs, la durée de séjour a été augmentée chez les patients sous glutamine (45 jours versus 37.5 jours).

Cette étude est intéressante car elle montre que la glutamine n'a pas les mêmes effets sur les différentes populations de malades qui sont dans un état catabolique. En effet, il serait intéressant de faire des études complémentaires pour voir quel type de population (grands brûlés, patients qui viennent de subir une opération chirurgicale importante, malades sous choc septique...) pourrait le plus bénéficier de l'administration de glutamine.

4.2. Glutamine et mortalité

L'étude la plus importante sur l'effet d'un ajout de glutamine en nutrition parentérale sur la mortalité des patients admis aux soins intensifs a été réalisée par Griffiths et al.²⁶. 84 patients ont été nourri par voie parentérale pendant 5 jours en moyenne. La moitié d'entre eux

recevaient un supplément de glutamine dans les poches de nutrition parentérale. Les résultats montrent une diminution de la mortalité après 6 mois chez les patients qui avaient reçu un ajout de glutamine (Tableau VII).

	Patients qui ont une nutrition parentérale avec glutamine. (n = 42)	Groupe contrôle (nutrition parentérale standard). (n = 42)
Nombre de patients décédés dans l'unité de soins intensifs	17	22
Nombre de patients décédés à l'hôpital	1	3
Nombre de patients décédés après leur sortie de l'hôpital	0	3
Nombre total de patients décédés durant les 6 mois de l'étude	18	28

Tableau VII : Nombre de patients des soins intensifs décédés en 6 mois suivant qu'ils étaient sous nutrition parentérale totale standard ou sous nutrition parentérale avec ajout de glutamine.

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence. En effet, il s'agit d'une étude réalisée dans seulement une unité de soins intensifs. Le nombre de patients est donc restreint pour une étude s'intéressant à l'influence d'un facteur, en l'occurrence la glutamine, sur le taux de mortalité. Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés par des travaux ultérieurs mais, pour le moment, l'étude de Griffiths et al.²⁶ constitue un argument fort en faveur de l'ajout de glutamine chez les patients des soins intensifs qui nécessitent une nutrition parentérale.

THESE SOUTENUE PAR : Mathilde POTIN.

TITRE : UTILITE D'UN SUPPLEMENT EN GLUTAMINE DANS LES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE DES PATIENTS ADMIS AUX SOINS INTENSIFS.

CONCLUSIONS :

La guérison des patients des soins intensifs dépend de multiples facteurs dont la nutrition fait partie. En dehors des apports en calories, en glucides, en protéines et en lipides qui sont indispensables, l'ajout de glutamine semble jouer un rôle important dans le rétablissement du malade. En effet, des études ont prouvé son action positive sur l'état de la muqueuse intestinale, sur l'activation du système immunitaire, sur la diminution du nombre d'infections et sur la diminution de la morbidité et de la mortalité.

De plus, la glutamine semble bien tolérée par les patients. A ce jour, pour la plupart des patients traités, aucun effet indésirable ni aucune toxicité sévère n'ont pu être recensés lors de son utilisation en nutrition parentérale en Europe. Cependant, une légère augmentation du taux de bilirubine reste associée à l'administration de glutamine ce qui limite son utilisation chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'encéphalopathies.

Il n'est pas possible de commercialiser des supports de nutrition parentérale enrichis en glutamine car c'est un acide-aminé instable en solution aqueuse mais l'introduction de peptides analogues de la glutamine comme la glycyl-glutamine et l'alanyl-glutamine présentent une solution à ce problème. Des solutions d'acides aminés enrichies en glutamine sont à présent disponibles sur le marché.

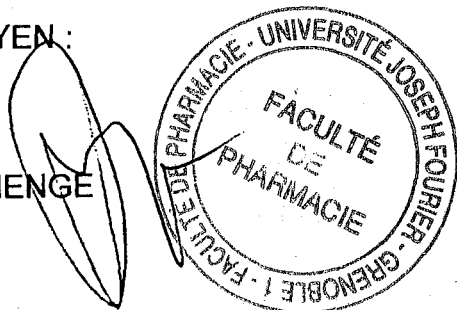
On peut dorénavant se poser la question : y a-t-il une raison valable pour ne pas ajouter de glutamine dans les poches de nutrition parentérale des patients des soins intensifs ? Les produits sont disponibles sur le marché et ne constituent pas une augmentation importante du prix total d'une journée d'hospitalisation aux soins intensifs. De plus, étant donné que l'addition de glutamine joue un rôle dans la rapidité de guérison, elle permet ainsi de diminuer la durée donc le coût du séjour hospitalier. En résumé, il s'agit d'un produit dont les effets sur le malade sont essentiellement bénéfiques, dont les risques d'utilisation sont négligeables et dont le coût est raisonnable. Le seul point qui peut venir contrecarrer ce discours est l'insuffisance de littérature sur le sujet. Il convient alors à chacun de juger, en ayant conscience de l'état actuel de la littérature, s'il faut commencer à utiliser la nutrition parentérale additionnée de glutamine dans les unités de soins intensifs.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5 / 12 / 00

LE DOYEN :

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE :

P. FAURE

Bibliographie :

1. ALVERDY J.C., AOYS E., MOSS G.S. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*, 1988; 104 : 185-90.
2. ARDAWI M.S. Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes. *Metabolism*, 1988; 37 : 99-103.
3. ASKANAZI J., CARPENTIER Y.A., MICHELSEN C.B., ELWYN D.H., FURST P., KANTROWITZ L.R., *et al.* Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection. *Ann Surg*, 1980; 192 : 78-85.
4. ASTRUP A., THORBEEK G., LIND J., ISAKSSON B. Prediction of 24-h energy expenditure and its components from physical characteristics and body composition in normal-weight humans. *Am J Clin Nutr*, 1990; 52 : 777-83.
5. BARTON R.N., FRAYN K.N., LITTLE R.A. Trauma, burns and surgery, *In*: Cohen R.D., Lewis B., Alberti K.G.M.M., Denman A.M., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*, Baillière Tindall, London, 1990 : 684-717.
6. BERGSTROM J., FURST P., NOREE L.O., VINNARS E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol*, 1974; 36 : 693-7.
7. BLATTEIS C.M., SHIBATA M., DINARELLO C.A. Comparison of the central nervous system effects of recombinant interleukin-1beta (IL-1), rInterferon alpha2 (IFN), and rTumor necrosis factor alpha (TNF). *J Leukocyte Biol*, 1987; 42 : 560 (abstract)
8. BURKE D.J., ALVERDY J.C., AOYS E., MOSS G.S. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg*, 1989; 124 : 1396-9.
9. BURSZTEIN S., ASKANAZI J. Evaluation of metabolic requirements, *In*: Hall J.B., Schmidt G.A., Wood L.D.H., eds. *Principles of Critical Care*, McGraw-Hill, Inc., New York, 1992 : 1065-71.

10. CAO Y., FENG Z., HOOS A., KLIMBERG V.S. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998; 22 : 224-7.
11. CERAMI A., IKEDA Y., LE TRANG N., HOTEZ P.J., BEUTLER B. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: the role of cachectin (tumor necrosis factor). *Immunol Lett*, 1985; 11 : 173-7.
12. CHANDRA R.K. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet*, 1983; 1 : 688-91.
13. DARLINGTON G.J., WILSON D.R., LACHMAN L.B. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J Cell Biol*, 1986; 103 : 787-93.
14. DAUNCEY M.J., MURGATROYD P.R., COLE T.J. A human calorimeter for the direct and indirect measurement of 24 h energy expenditure. *Br J Nutr*, 1978; 39 : 557-66.
15. DE BANDT J.P. Physiopathologie de la dénutrition, *In*: Cynober L., Aussel C., eds. *Exploration de l'état nutritionnel*, Editions Medicales Internationales, Cachan, 1998 : 7-26.
16. DELAFOSSE B. Evaluation des besoins et des apports, *In*: Cynober L., Aussel C., eds. *Exploration de l'état nutritionnel*, Editions Medicales Internationales, Cachan, 1998 : 99-125.
17. DENNO R., ROUNDS J.D., FARIS R., HOLEJKO L.B., WILMORE D.W. Glutamine-enriched total parenteral nutrition enhances plasma glutathione in the resting state. *J Surg Res*, 1996; 61 : 35-8.
18. ELWYN D.H. Nutritional requirements of adult surgical patients. *Crit Care Med*, 1980; 8 : 9-20.
19. FURST P., ALBERS S., STEHLE P. Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. *Kidney Int Suppl*, 1989; 27 : S287-92.

20. GALANOS A.N., PIEPER C.F., KUSSIN P.S., WINCHELL M.T., FULKERSON W.J., HARRELL F.E.JR., *et al.* Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. SUPPORT Investigators. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcome and Risks of Treatments. *Crit Care Med*, 1997; 25 : 1962-8.
21. GAMRIN L., ESSEN P., FORSBERG A.M., HULTMAN E., WERNERMAN J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med*, 1996; 24 : 575-83.
22. GANN D.S. General body response to trauma, *In*: Swartz, Safar, Stone, Storey, Wagner, eds. *Principles and Practice of Emergency Medicine*, 2 nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1986 : 165-69.
23. GENNARI R., ALEXANDER J.W., EAVES-PYLES T. Effect of different combinations of dietary additives on bacterial translocation and survival in gut-derived sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995; 19 : 319-25.
24. GIANOTTI L., ALEXANDER J.W., GENNARI R., PYLES T., BABCOCK G.F. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995; 19 : 69-74.
25. GRANT J.P., SNYDER P.J. Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. *J Surg Res*, 1988; 44 : 506-13.
26. GRIFFITHS R.D., JONES C., PALMER T.E. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*, 1997; 13 : 295-302.
27. HAMMARQVIST F., WERNERMAN J., ALI R., VON DER DECKEN A., VINNARS E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg*, 1989; 209 : 455-61.
28. HARRIS J.A., BENEDICT F.G. A biometric study of basal metabolism of normal individuals. *Carnegie Institute of Washington Publication*, 1919; 279 : 266

29. HEYLAND D.K., COOK D.J., GUYATT G.H. Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Intensive Care Med*, 1993; 19 : 435-42.
30. HIGUCHI T., TANADA S., NAKAMURA T., IMAKI M., MATSUMOTO K., MIYOSHI T. Evaluation of serum lactate dehydrogenase activity for estimation of energy expenditure in human subjects. *Ergonomics*, 1994; 37 : 389-97.
31. INOUE Y., GRANT J.P., SNYDER P.J. Effect of glutamine-supplemented intravenous nutrition on survival after Escherichia coli-induced peritonitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993; 17 : 41-6.
32. JANEWAY C., TRAVERS P., WALPORT M., CAPRA M. *Immunobiology, the immune system in health and disease*, 4th ed, Garland Publishing, New York, 1999.
33. KANE J.M., BILLIAR T.R. The cytokine response to hemorrhagic shock, In: Vincent J.L., ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin, 1997 : 42-51.
34. KHAN J., IIBOSHI Y., CUI L., WASA M., SANDO K., TAKAGI Y., et al. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999; 23 : 24-31.
35. KLASING K.C., LAURIN D.E., PENG R.K., FRY D.M. Immunologically mediated growth depression in chicks: influence of feed intake, corticosterone and interleukin-1. *J Nutr*, 1987; 117 : 1629-37.
36. LACEY J.M., WILMORE D.W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev*, 1990; 48 : 297-309.
37. LEHNINGER A.L. *Principles of biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, 1982.
38. LI J., LANGKAMP-HENKEN B., SUZUKI K., STAHLGREN L.H. Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1994; 18 : 303-7.

39. LI R., DEURENBERG P., HAUTVAST J.G. A critical evaluation of heart rate monitoring to assess energy expenditure in individuals. *Am J Clin Nutr*, 1993; 58 : 602-7.
40. MACLENNAN P.A., BROWN R.A., RENNIE M.J. A positive relationship between protein synthetic rate and intracellular glutamine concentration in perfused rat skeletal muscle. *FEBS Lett*, 1987; 215 : 187-91.
41. MARINO P.L. Nutrient and energy requirements, *In: Zinner R.S., ed. The ICU Book*, 2 nd ed, William & Wilkins, Philadelphia, 1998 : 721-36.
42. MCCARTHY D.O., KLUGER M.J., VANDER A.J. Effect of centrally administered interleukin-1 and endotoxin on food intake of fasted rats. *Physiol Behav*, 1986; 36 : 745-9.
43. MCGILVERY R.W. *Biochemistry, a functional approach* , W. B. Saunders Company , Philadelphia , 1970.
44. MENZIES I.S., LAKER M.F., POUNDER R., BULL J., HEYER S., WHEELER P.G., *et al.* Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy. *Lancet*, 1979; 2 : 1107-9.
45. MESZAROS K., LANG C.H., BAGBY G.J., SPITZER J.J. Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 149 : 1-6.
46. MORLION B.J., STEHLE P., WACHTLER P., SIEDHOFF H.P., KOLLER M., KONIG W., *et al.* Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg*, 1998; 227 : 302-8.
47. O'DWYER S.T., SMITH R.J., HWANG T.L., WILMORE D.W. Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1989; 13 : 579-85.
48. O'RIORDAIN M.G., DE BEAUX A., FEARON K.C. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition*, 1996; 12 : S82-4.

49. O'RIORDAIN M.G., FEARON K.C., ROSS J.A., ROGERS P., FALCONER J.S., BARTOLO D.C., *et al.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg*, 1994; 220 : 212-21.
50. PICHARD C., FITTING J.W., CHEVROLET J.C. Nutritional monitoring, *In*: Tobin M.J., ed. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*, McGraw-Hill, Inc., New York, 1998 : 1099-124.
51. POWELL-TUCK J., JAMIESON C.P., BETTANY G.E., OBEID O., FAWCETT H.V., ARCHER C., *et al.* A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut*, 1999; 45 : 82-8.
52. RAWN J.D. *Biochemistry*, Neil Patterson publishers, Burlington , 1989.
53. RENNIE M.J., HUNDAL H.S., BABIJ P., MACLENNAN P., TAYLOR P.M., WATT P.W., *et al.* Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscle have important consequences for nitrogen loss in injury, infection, and chronic disease. *Lancet*, 1986; 2 : 1008-12.
54. ROTH E., KARNER J., OLLENSCHLAGER G., SIMMEL A., FURST P., FUNOVICS J. Alanylglutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in post-operative anaesthetized dogs. *Clin Sci*, 1988; 75 : 641-8.
55. ROZA A.M., SHIZGAL H.M. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr*, 1984; 40 : 168-82.
56. SCHEPPACH W., LOGES C., BARTRAM P., CHRISTL S.U., RICHTER F., DUSEL G., *et al.* Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*, 1994; 107 : 429-34.
57. SCHLOERB P.R., AMARE M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993; 17 : 407-13.
58. SHERMAN M.S. A predictive equation for determination of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Chest*, 1994; 105 : 544-9.

59. SINGER P., BURSZTEIN S., ASKANAZI J. Guidelines for enteral and parenteral nutrition for critically ill patients, *In: Hall J.B., Schmidt G.A., Wood L.D.H., eds. Principles of Critical Care*, McGraw-Hill, Inc., New York, 1992 : 1072-80.
60. SKEIE B, KVETAN V, GIL KM, ROTHKOPF MM, NEWSHOLME EA, ASKANAZI J. Branch-chain amino acids: their metabolism and clinical utility. *Crit Care Med*, 1990; 18 : 549-71.
61. SOUBA W.W., HERSKOWITZ K., SALLOUM R.M., CHEN M.K., AUSTGEN T.R. Gut glutamine metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990; 14 : 45S-50S.
62. SPINNLER G., JEQUIER E., FAVRE R., DOLIVO M., VANNOTTI A. Human calorimeter with a new type of gradient layer. *J Appl Physiol*, 1973; 35 : 158-65.
63. STEHLE P., ZANDER J., MERTES N., ALBERS S., PUCHSTEIN C., LAWIN P., *et al.* Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery [see comments]. *Lancet*, 1989; 1 : 231-3.
64. STRYER L. Integration of metabolism, *In: Stryer L., ed. Biochemistry*, 3 rd ed, W. H. Freeman and Company, New York, 1988 : 627-45.
65. SZONDY Z., NEWSHOLME E.A. The effect of glutamine concentration on the activity of carbamoyl-phosphate synthase II and on the incorporation of [3H]thymidine into DNA in rat mesenteric lymphocytes stimulated by phytohaemagglutinin. *Biochem J*, 1989; 261 : 979-83.
66. THORELL A., NYGREN J., LJUNGQVIST O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999; 2 : 69-78.
67. VAN DER HULST R.R., VAN KREEL B.K., VON MEYENFELDT M.F., BRUMMER R.J., ARENDS J.W., DEUTZ N.E., *et al.* Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*, 1993; 341 : 1363-5.
68. VAN DER HULST R.R., VON MEYENFELDT M.F., DEUTZ N.E., STOCKBRUGGER R.W., SOETERS P.B. The effect of glutamine administration on intestinal glutamine content. *J Surg Res*, 1996; 61 : 30-4.

69. VAN DER HULST R.R., VON MEYENFELDT M.F., SOETERS P.B. Glutamine: an essential amino acid for the gut. *Nutrition*, 1996; 12 : S78-81.
70. VINNARS E., BERGSTOM J., FURST P. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg*, 1975; 182 : 665-71.
71. VINNARS E., HAMMARQVIST F., VON DER DECKEN A., WERNERMAN J. Role of glutamine and its analogs in posttraumatic muscle protein and amino acid metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990; 14 : 125S-129S.
72. WEBB P., ANNIS J.F., TROUTMAN S.J.JR. Human calorimetry with a water-cooled garment. *J Appl Physiol*, 1972; 32 : 412-8.
73. WERNERMAN J., HAMMARQVIST F., ALI M.R., VINNARS E. Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism*, 1989; 38 : 63-6.
74. WILMORE D.W., SHABERT J.K. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition*, 1998; 14 : 618-26.
75. WINDSOR J.A., HILL G.L. Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *Br J Surg*, 1988; 75 : 880-2.
76. WINDSOR J.A., KNIGHT G.S., HILL G.L. Wound healing response in surgical patients: recent food intake is more important than nutritional status. *Br J Surg*, 1988; 75 : 135-7.
77. YANG R.D., MOLDAWER L.L., SAKAMOTO A., KEENAN R.A., MATTHEWS D.E., YOUNG V.R., *et al.* Leukocyte endogenous mediator alters protein dynamics in rats. *Metabolism*, 1983; 32 : 654-60.
78. ZIEGLER T.R., BENFELL K., SMITH R.J., YOUNG L.S., BROWN E., FERRARI-BALIVIERA E., *et al.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN*, 1990; 14 : 137S-146S.
79. ZIEGLER T.R., BYE R.L., PERSINGER R.L., YOUNG L.S., ANTIN J.H., WILMORE D.W. Glutamine-enriched parenteral nutrition increases circulating lymphocytes after bone-marrow transplantation. *JPEN*, 1994; 18 : 17S (abstract)

80. ZIEGLER T.R., LEADER L.M., JONAS C.R., GRIFFITH D.P. Adjunctive therapies in nutritional support. *Nutrition*, 1997; 13 : 64S-72S.
81. ZIEGLER T.R., YOUNG L.S., BENFELL K., SCHELTINGA M., HORTOS K., BYE R., *et al.* Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med*, 1992; 116 : 821-8.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD toxicologie	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-
CALOP technique	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique



Serment des Apothicaire

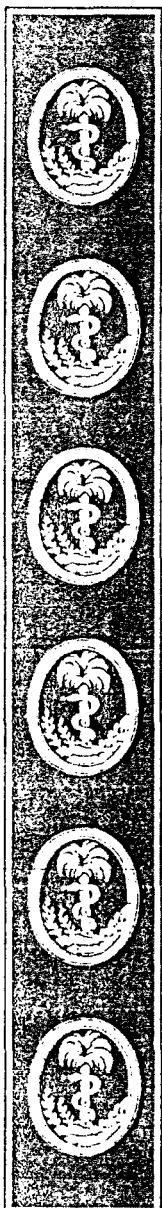
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé:

Les patients admis aux soins intensifs sont dans un état d'hypercatabolisme grave. Leur dépense énergétique est augmentée. Il s'en suit une modification des métabolismes des glucides, des lipides et des protides afin de garder un taux de glucose adéquat au maintien des fonctions vitales de l'organisme. Toutes ces modifications métaboliques résultent de l'action des systèmes endocrinien et immunitaire. La guérison de ces malades dépend de multiples facteurs dont la nutrition fait partie. En dehors des apports caloriques en glucides, en protides et en lipides que l'on peut mesurer par calorimétrie ou estimer à partir de formules empiriques, l'ajout de glutamine semble jouer un rôle important dans le rétablissement du malade. La glutamine est l'acide-aminé le plus abondant de l'organisme. Il est traditionnellement classé comme un acide-aminé non essentiel car l'organisme est capable de le synthétiser de manière endogène. Cependant, lors d'états cataboliques, le taux de glutamine libre diminue fortement et devient insuffisant pour palier aux besoins du malade. Cette carence permet de classer la glutamine comme un acide-aminé conditionnellement essentiel. Lorsqu'elle est ajoutée en nutrition parentérale chez les malades des soins intensifs, la glutamine semble avoir une action positive sur la muqueuse intestinale, sur l'activation du système immunitaire, sur la diminution du nombre de cas d'infection, sur la diminution de la morbidité et de la mortalité. A la lecture des différentes études faites sur le sujet, on peut conclure qu'il s'agit d'un produit dont les effets sur le malade sont essentiellement bénéfiques, dont les risques d'utilisation sont négligeables et dont le coût est raisonnable. Cependant, la littérature sur le sujet est encore relativement pauvre. Dans le futur, de nouvelles études devraient permettre de mieux définir les indications ainsi que les modalités d'administration de la glutamine chez les patients des soins intensifs.

Mots-clés : glutamine, nutrition parentérale, soins intensifs, métabolisme.

Adresse de contact :

Mathilde Potin

[Données à caractère personnel]