

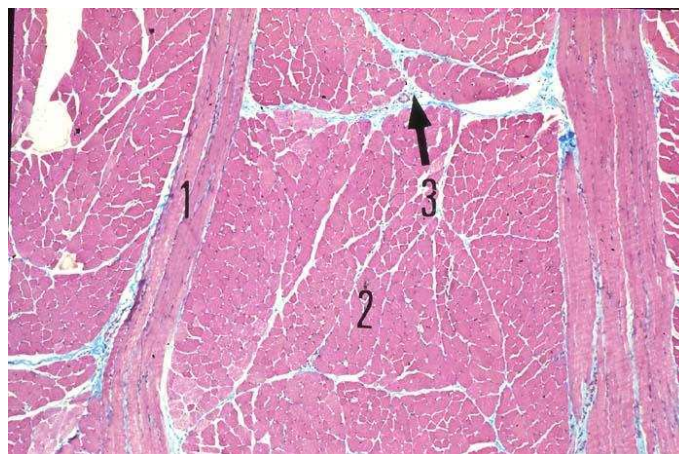
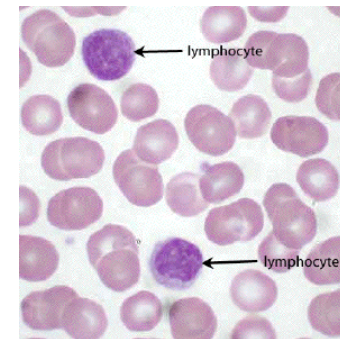
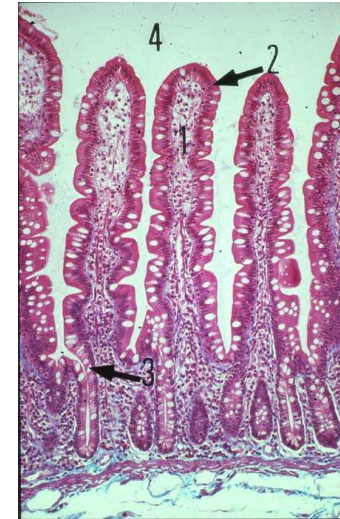
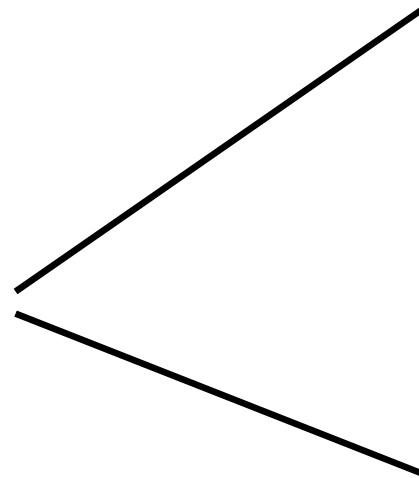
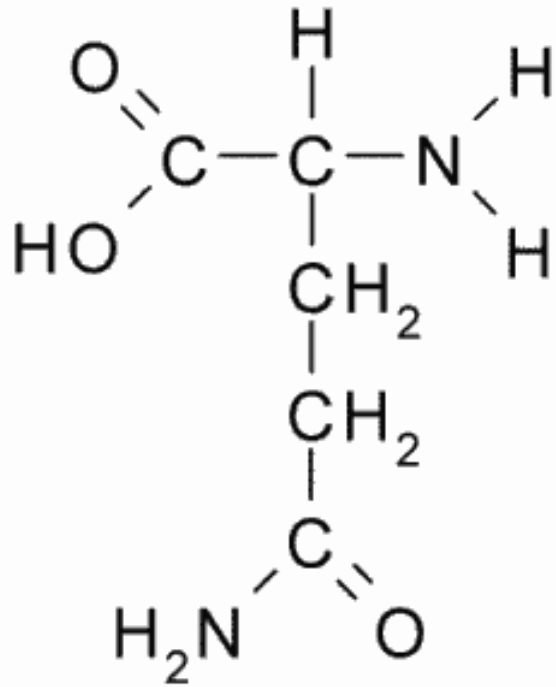
# Glutamine et entéroopathies

A. Van Gossum



- Aucun conflit d'intérêt

# Glutamine et entéropathies



- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

- **Entérite radique**
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

- Modèle chez le rat, 1100 cGy sur l'abdomen; diète enrichie en glutamine ( $\pm$  arginine) vs placebo

- Diminution translocation bactérienne
- Augmentation des villosités intestinales

*Ersin S et al, J Surg Res 2000*

- Modèle de rats, irradiation, diète enrichie en glutamine vs placebo

- Glutamine protège les villosités intestinales
- Augmentation de l'expression HO-1, diminution activité MPO et MDA

*Giris M et al, Am J surg 2006*

- Buts : évaluer l'effet de la glutamine orale pour prévenir la diarrhée liée à une radiothérapie pelvienne
- Etude : phase III, double aveugle
- Matériel
  - 129 patients
  - 4 g glutamine x 2/jour vs placebo
  - 2 semaines
- Résultats : incidence diarrhée grade 3 ou + : identique (20% G vs 19% P)
- Conclusions : pas d'effet de la glutamine orale sur la toxicité intestinale de la radiothérapie pelvienne

# Glutamine d'entérite radique

- Etude double-aveugle, randomisée et contrôlée
- Objectifs : évaluer l'effet de l'administration de glutamine pour la prévention d'une entérite radique
- Matériel et méthodes
  - 69 patients (65% hommes) qui nécessitaient une radiothérapie abdominale ou pelvienne
  - Glutamine (30 g/jour) ou caséine (30 g/jour)
  - RTOGS, calprotectine fécale, citrulline sérique
- Résultats

	Glutamine	Placebo	
entérite radique	56%	22%	p 0.002
calprotectine fécale	57 mg/kg	54 mg/kg	
citrulline sérique	26 mmol/L	27 mmol/L	
- Conclusions : l'administration de glutamine par voie orale ne prévient l'entérite radique



- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

# Glutamine et toxicité de la muqueuse intestinale liée à la chimiothérapie

- Modèle expérimental chez le rat
- Deux groupes + groupe contrôle
  - 5-FU
  - 5-FU + glutamine (1000 mg/kg/jour)
  - 5-FU + glutamine + fibre et oligosaccharide
- Résultats
  - Hauteur des villosités plus basses dans le groupe contrôlé (p 0.001)
  - Activité diamine oxydase sérique supérieure dans le groupe contrôle (p 0.028)
- Conclusion : effet positif probable de la glutamine pour prévenir la toxicité de la muqueuse intestinale liée au 5-FU

# Glutamine et mucosite orale sous chimiothérapie

- Etudes portant sur l'effet bénéfique de médicaments pour prévenir la mucosite orale sous chimiothérapie
- Résultats
  - 131 études (10.514 patients)
  - 10 études montrent un effet bénéfique significatif
  - Substances actives : aloe vera, amifostine, cryothérapie, miel, glutamine iv, laser, sucralfate,...
- Conclusions : faible évidence

# Glutamine (+ TGF-beta et acides gras à chaîne courtes) et Méthotrexate

- Objectifs : étudier effet diète enrichie en glutamine, TGF-beta, SCFAs (modulem) pour prévenir toxicité du MTx sur la muqueuse intestinale
- Rats / MTX /  $\pm$  Modulem
- Résultats : rats pré-traités par Modulem
  - Amélioration poids et taux d'albumine ( $p < 0.05$ )
  - Protection altérations histologiques de la muqueuse intestinale ( $p < 0.05$ )
- Conclusion : effet positif chez l'animal; nécessité d'études chez l'homme

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- **Grêle court**
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

# Hormones et croissance et Glutamine en cas de syndrome du Grêle court

- Revue des études étudiant l'effet de l'hormone de croissance  $\pm$  glutamine chez des patients atteints de Grêle court
- 5 études randomisées et double-aveugle
- Résultats
  - Effets bénéfiques sur
    - Le poids (0.0008)
    - La masse maigre (0.0001)
    - L'absorption azotée (0.04)
    - Diminution du volume et apports caloriques par voie parentérale (1 étude)
- Conclusion
  - Effet positif hormone de croissance  $\pm$  glutamine
  - Effet transitoire après arrêt du traitement

## Growth hormone enhances fat-free mass and glutamine availability in patients with short bowel syndrome

- Objectif : étudier l'effet de l'hormone de croissance (rhGH) sur le métabolisme protéinique total
- 8 patients hyperphagiques, avec grêle court, stables; étude en double aveugle, randomisée, cross-over
- Dose faible de rhGH (0.05 mg/kg/jour) vs placebo pendant 3 semaines
- Résultats
  - rhGH augmente la masse maigre en stimulant la synthèse protéique et possiblement en diminuant la protéolyse en réponse à l'alimentation
  - rhGH augmente la synthèse de novo et l'absorption intestinale de la glutamine

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection *E. coli*
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé



- Modèle animal (cochons)
- Objectif : évaluer l'effet de la glutamine sur la muqueuse grêle agressée par *E. coli*
- Cochons (21 jours)
  - Diète isoazotée ± glutamine (2 semaines)
  - Inoculation *E. coli* (K88 AC et K88) vs saline
- Résultats : dans le groupe « Glutamine »
  - Amélioration perméabilité intestinale
  - Diminution des cytokines intramuqueuses
  - Pas d'effets sur l'expression des protéines des « tight-junction »

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- **Maladies gastro-intestinales du jeune enfant**
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

# Glutamine et maladies gastro-intestinales sévères chez le jeune enfant

- Etudes randomisées comparant suppléments en glutamine ou non chez les jeunes enfants (jusqu'à 3 mois) avec une pathologie gastro-intestinale congénitale ou acquise (et nécessitant une nutrition parentérale d'au moins 24h)
- 2 études regroupant 100 enfants
- Bonne méthodologie mais effectifs limités
- Méta-analyse
  - Pas d'effet sur la mortalité hospitalière
  - Pas d'effet sur le taux d'infection
- Conclusions : pas d'effet positif de la glutamine mais nombre insuffisant d'essais cliniques

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- **Maladie de Crohn**
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé

- Lecleire S..... Coeffier M, J Nutr 2008
  - Des doses pharmacologiques combinées de glutamine et arginine diminuent la production de TNF- $\alpha$  et autres cytokines pro-inflammatoires sur des biopsies coliques de Crohn actif
  
- Sido B et al, Dig Dis Sci 2006
  - En cas de maladie de Crohn
    - Concentrations sang, urines et muqueux de glutamine abaissées
    - Diminution de l'activité de la glutaminase en tissu muqueux

- Bourreille A... Darmaun D et al, Clin Nutr 2004
    - Patients avec maladie de Crohn inactive (n = 6)
    - Administration iv de leucine L- [5,5,5 – 2H3] et de glutamine L – [1-13C]
- Protéolyse normale et production, utilisation, oxidation et captation splanchnique normales de la Glutamine

- Den Hond E et al, JPEN 1999
  - Patients atteints de maladie de Crohn avec altération de la perméabilité intestinale (n = 14)
    - Étude randomisée :
      - Glutamine orale (7 g 3 x/jour – 4 semaines)
      - Glycine orale (7 g 3 x/jour – 4 semaines)
    - pas d'effet sur la perméabilité intestinale
- Benjamin J et al, Dig Dis Sci 2012
  - Patients avec maladie de Crohn en rémission
    - Étude randomisée (15 patients dans chaque groupe)
      - Glutamine orale
      - Protéines de blé
    - Amélioration de la perméabilité intestinale et de la morphologie dans les 2 groupes (!)

- But de l'étude : évaluer l'efficacité d'une diète enrichie en Glutamine
- N = 18 enfants avec une maladie de Crohn active
- Diète polymérique standard vs diète polymérique enrichie en glutamine / 4 semaines
- Résultats : pas d'effet favorable de la solution enrichie en glutamine





- Cochrane Review: traitement primaire de l'induction d'une rémission en cas de maladie de Crohn active
- A : études comparant une solution entérale à une autre (1 avec glutamine)
- B : études comparant nutrition entérale et corticoïdes
- Conclusions
  - L'usage des corticoïdes est plus efficace que la nutrition entérale
  - Pas de différence entre les diètes élémentaires et semi-élémentaires

# Concentration plasmatique en citrulline et activité de la maladie de Crohn

- Citrulline plasmatique
  - Produit dérivé du métabolisme de la glutamine au sein des entérocytes
  - Marqueur de la masse des entérocytes
- Patients atteints d'une maladie de Crohn (n = 81)
- Mesure de l'indice d'activité (HBI) et taux plasmatiques de la citrulline
- Résultats
  - Pas de différence entre Crohn actif et inactif
  - Pas de corrélation entre taux de citrulline et HBI
  - Pas de corrélation entre taux de citrulline et activité endoscopique
- Conclusion : le taux plasmatique de citrulline ne paraît pas être un marqueur d'activité de la maladie de Crohn

# Concentration plasmatique en citrulline et activité de la maladie de Crohn

- Taux plasmatique de citrulline : marqueur d'activité de la maladie de Crohn ?
- Patients : n = 31 Crohn    n = 44 contrôles
- Résultats
  - Taux moyen de citrulline plasmatique plus bas dans le groupe « Crohn » ( $p < 0.0001$ )
  - Taux plus bas en cas d'atteinte de l'intestin grêle
  - Taux inférieur à 22 mmol/L → sensibilité de 100% pour détecter atteinte du Grêle
- Conclusion : taux de citrulline plasmatique
  - Marqueur d'activité
  - Discriminant pour atteinte du Grêle

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- **Ischémie / Reperfusion**
- Sujet âgé

# Glutamine et ischémie / reperfusion de l'intestin

- Principe : la Glutamine (entérale) protège la muqueuse du Tube Digestif en phase post-ischémique via PPAR $\gamma$
- Etude chez la souris / modèle ischémie de l'intestin / reperfusion
- Analyse IEC-PPAR $\gamma$
- Résultat : la supplémentation en Glutamine réduit la toxicité de l'ischémie / reperfusion au niveau de l'intestin et des poumons, l'inflammation et améliore la survie

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- **Sujet âgé**

# Glutamine et masse intestinale chez le sujet âgé

- Principe : la structure et fonction de l'intestin peut s'altérer en fonction de l'âge (malabsorption)
- Méthodes
  - Rats (genre féminin) âge 27 mois
  - Suppléments en glutamine orale (20% de la ration protéique)
- Résultats
  - Maintient le poids
  - Augmente la masse des organes au niveau splanchnique
  - Augmente la taille des villosités
  - Augmente le taux plasmatique de citrulline (+ 15%)
- Conclusion
  - Taux de citrulline plasmatique : reflet de la masse intestinale en fonction de l'âge
  - Rôle glutamine ?

- Entérite radique
- Entéropathie (mucosite) liée à une chimiothérapie
- Grêle court
- Infection E. coli
- Maladies gastro-intestinales du jeune enfant
- Maladie de Crohn
- Ischémie / Reperfusion
- Sujet âgé