



Faut-il inclure de la Citrulline dans les produits destinés à la nutrition artificielle ?

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



 UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES



Pr. Luc CYNOBER

Laboratoire de Nutrition, Dép. BEMC
Université Paris Descartes
Service de Biochimie
Hôpitaux Cochin et Hôtel-Dieu, AP-HP Paris

CETTE CONFERENCE EST DEDIEE A XAVIER

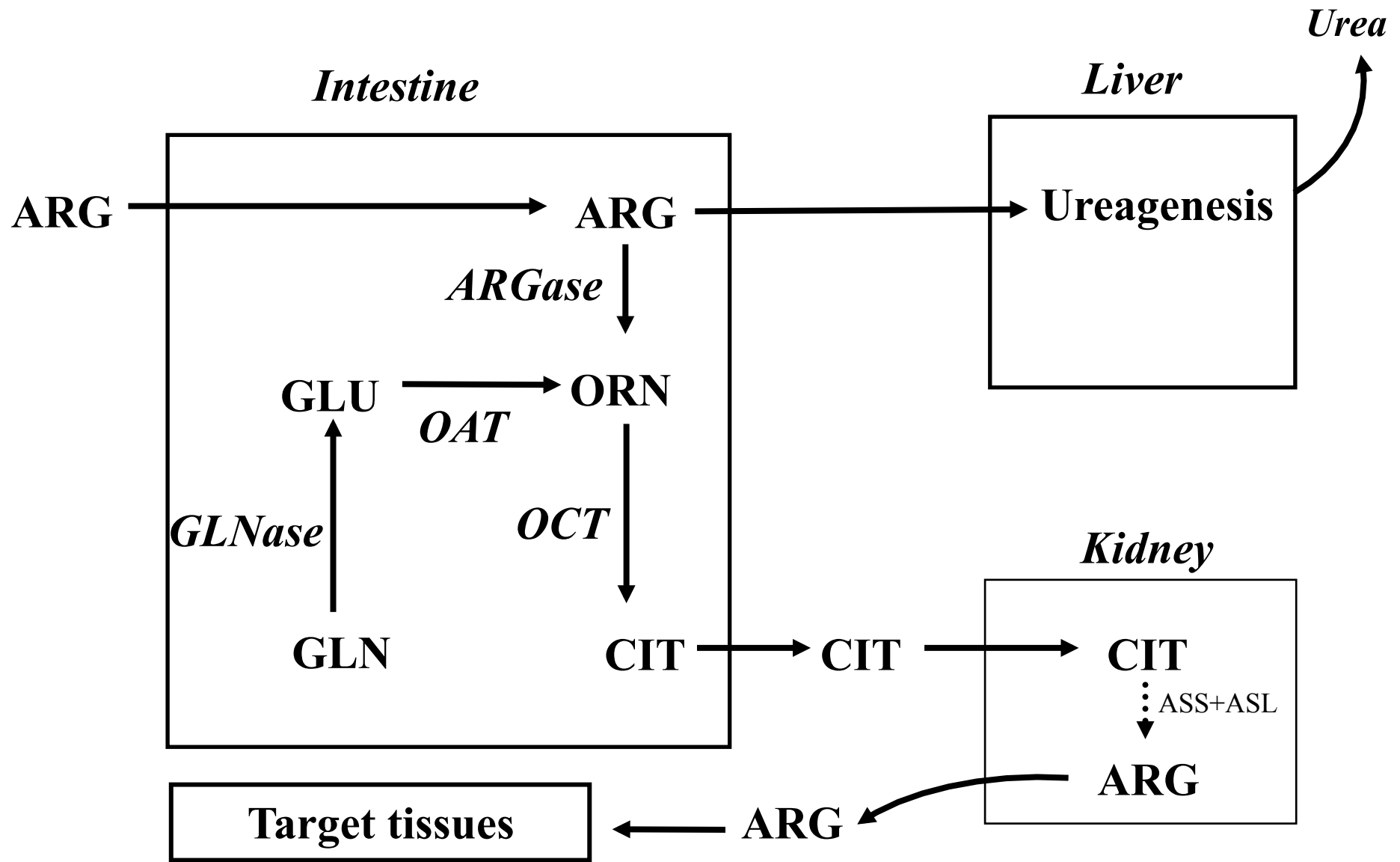
Objectifs pédagogiques

1. Expliquer pourquoi le métabolisme de la citrulline est unique.
2. Rappeler ses fonctions anaboliques.
3. Présenter les données les plus récentes dans des situations où la nutrition est (ou devrait être) une thérapeutique primaire.
4. Bien faire comprendre qu'il ne faut pas s'exciter (le *proof of concept* n'est pas la preuve de l'efficacité).

PLAN

- 1. Métabolisme de la citrulline**
- 2. Actions anaboliques de la citrulline**
- 3. Données les plus récentes**

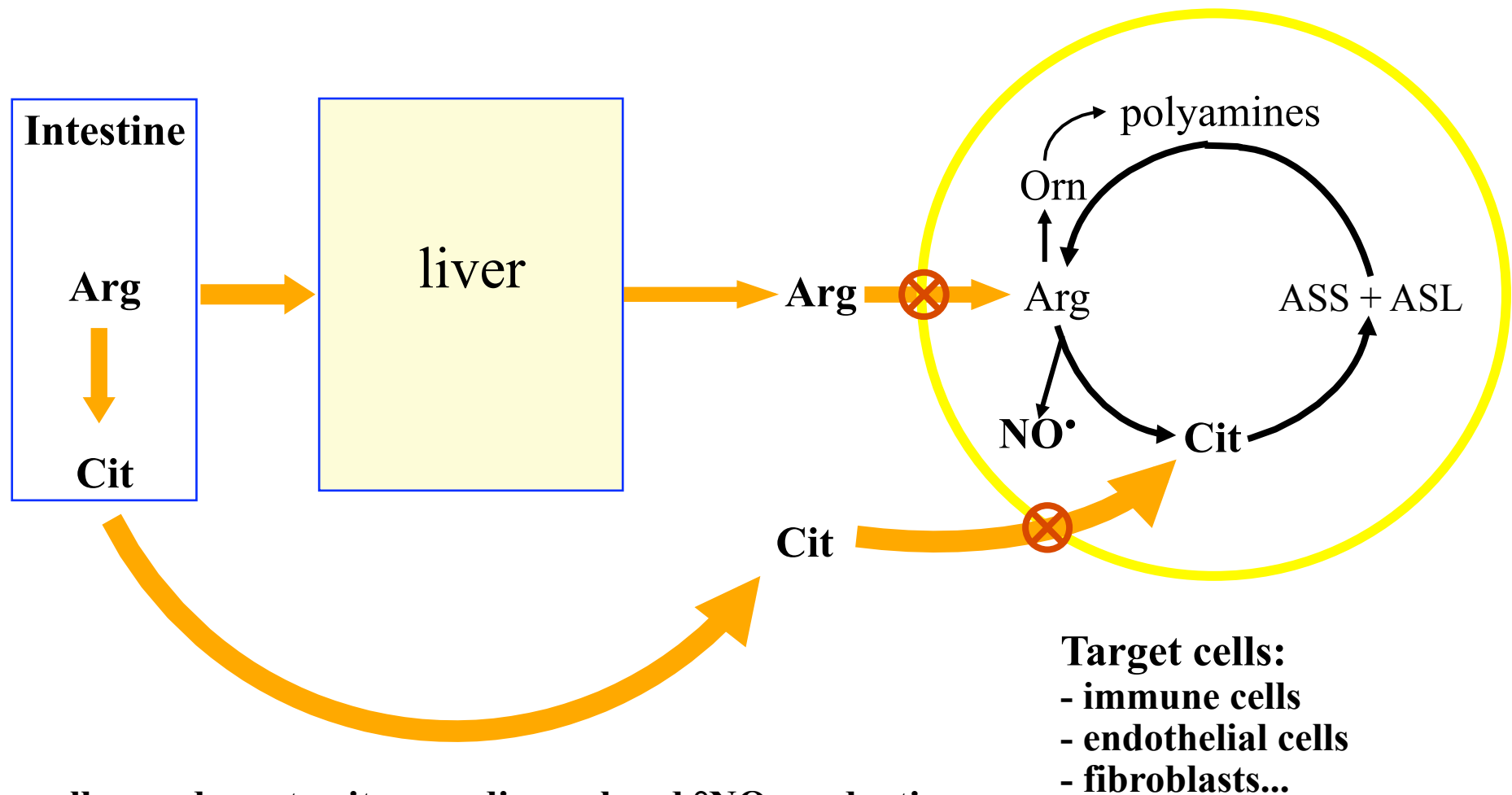
The fate of citrulline and the ARG/GLN-CIT-ARG cycle



Seule source alimentaire de CIT : la pastèque

Castillo L. et al. *PNAS* 1994; 91: 6393
 Wu G. & Morris, *Biochem. J.* 1998;336:1
 Drotman RB & Freedland RA. *Am. J. Physiol.* 1972;222:973
 Cynober et al. *J. Nutr. Biochem* 1995;6:402

Citrulline: a grey area to maintain ARG homeostasis



⇒ allows adequate nitrogen disposal and °NO production
Replace L-arginine (sickle cell disease)

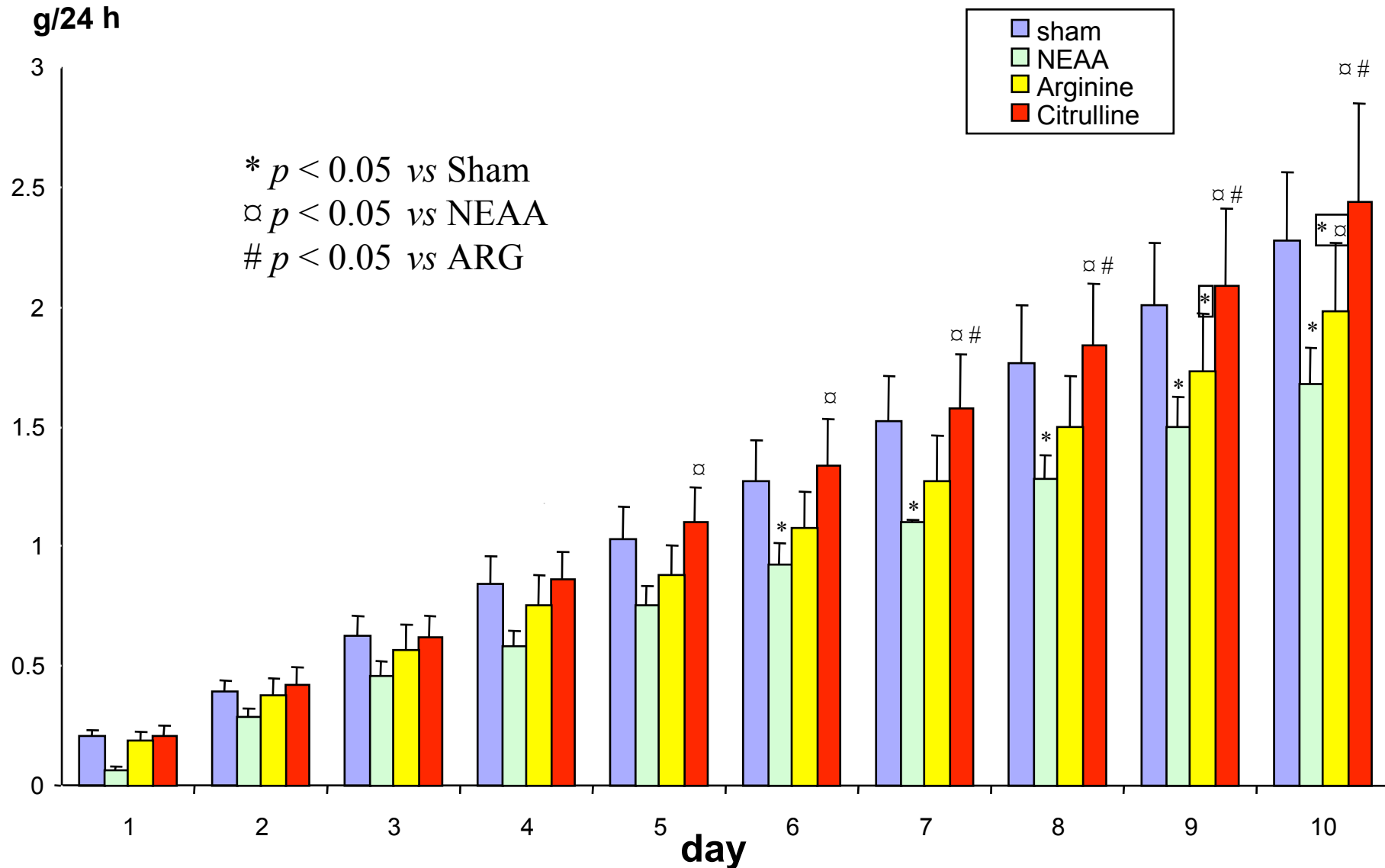
Husson A et al. Eur. J. Biochem. 2003;270:1887

Vaugh WH et al. J. Natl. Med. Assoc. 2001;93:363

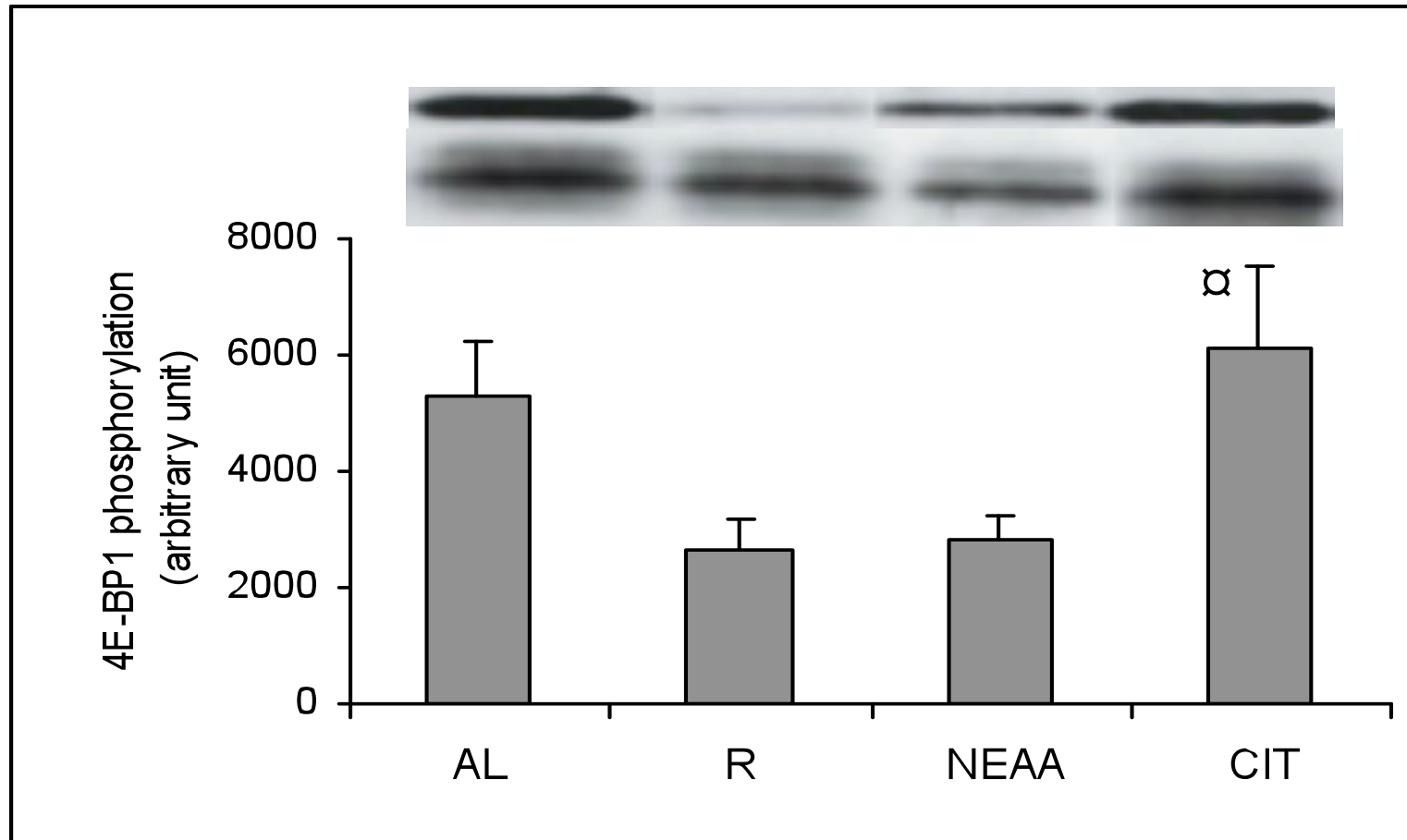
PLAN

1. Métabolisme de la citrulline
- 2. Actions anaboliques de la citrulline**
3. Données les plus récentes

Bilan d'azote cumulé (SGC chez le rat)

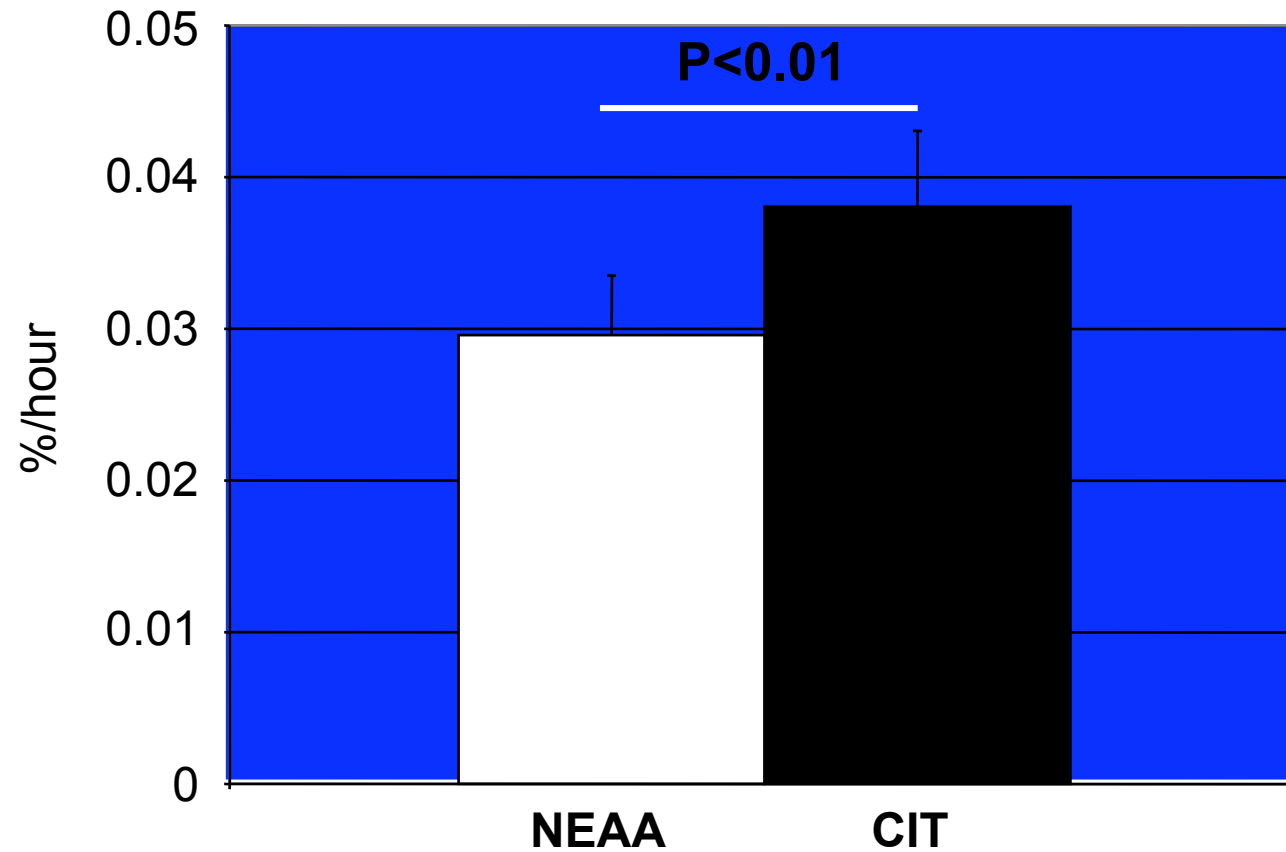


4E-BP-1 (Ser⁶⁵ phosphorylated form)



Similar result for P70S6 kinase

Mixed muscle protein fractional synthesis rate



PLAN

1. Métabolisme de la citrulline
2. Actions anaboliques de la citrulline
- 3. Données les plus récentes**

Méthodes

Chirurgie:

- Résection de 80% d'intestin grêle (ou transection dans le groupe sham)
- Pose d'une sonde de gastrostomie

Groupe contrôle et sham:

nutrition entérale standard
(Sondalis HP®)

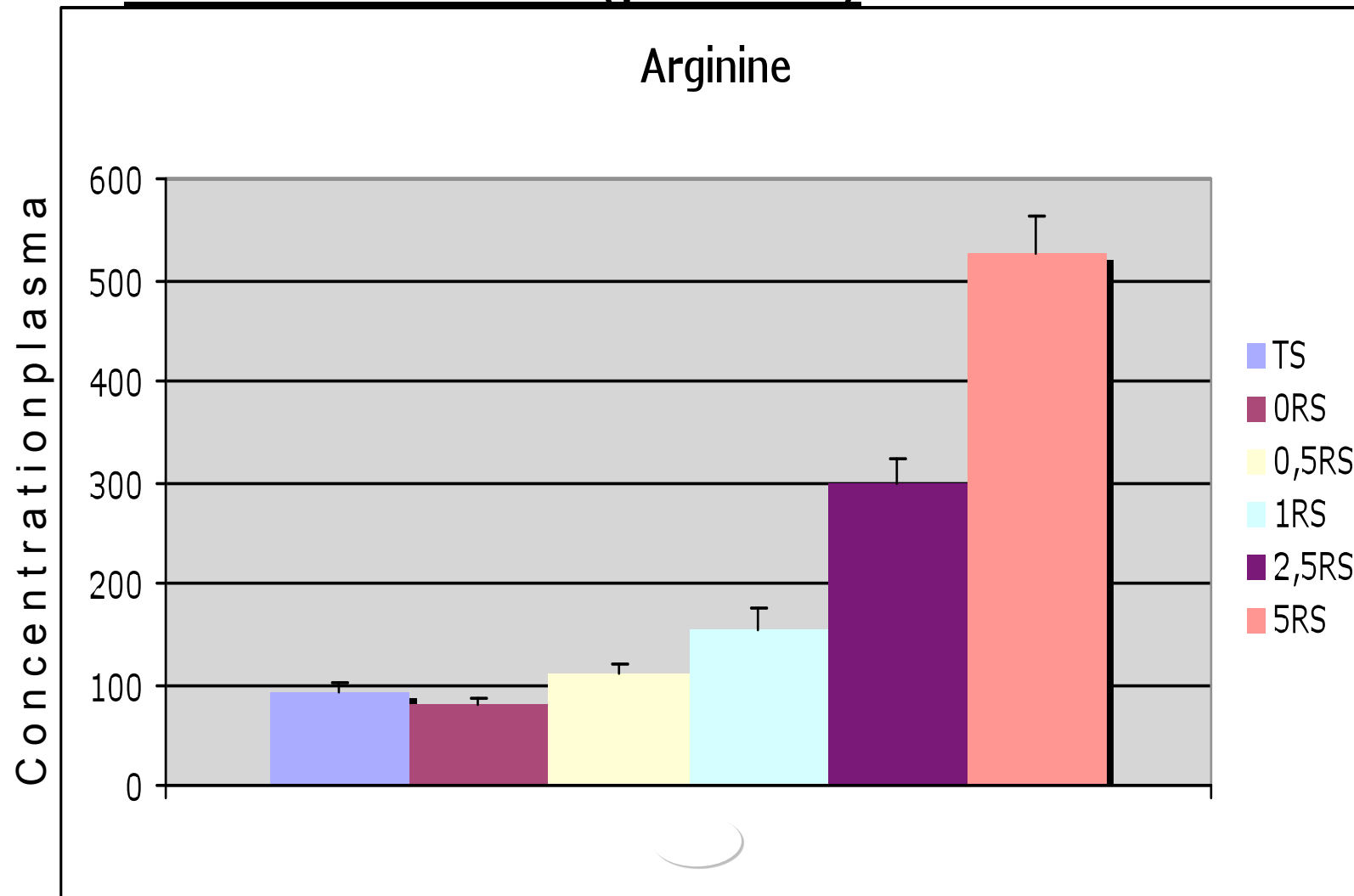
Groupes enrichis en Citrulline:

- 0,5 g/kg/j
- 1 g/kg/j
- 2,5 g/kg/j
- 5 g/kg/j

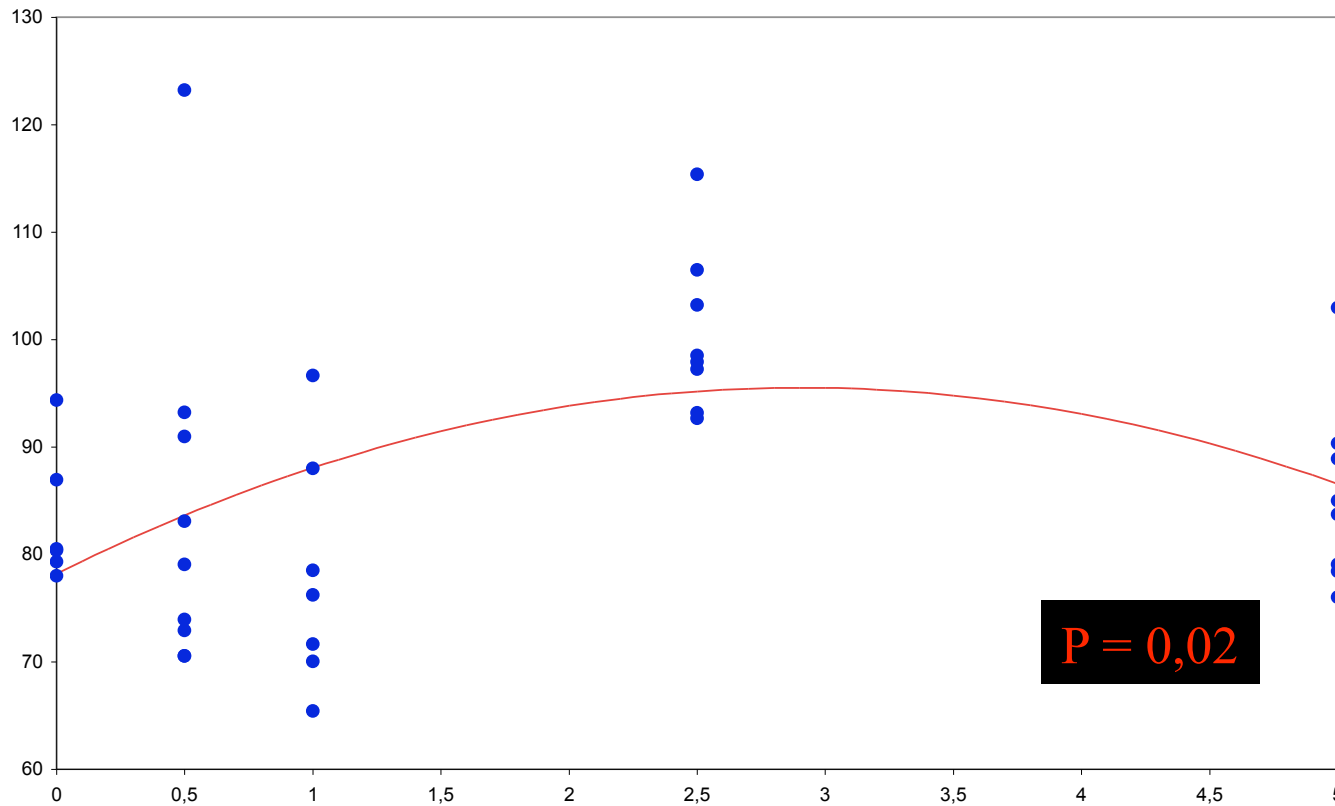
10 jours de NE

Les apports sont **ISOCALORIQUES, ISOVOLUMIQUES,**
et rendus **ISOAZOTÉS** au groupe Citrulline 5 g/kg/j

Dosage plasmatique des acides aminés ($\mu\text{mol/L}$)

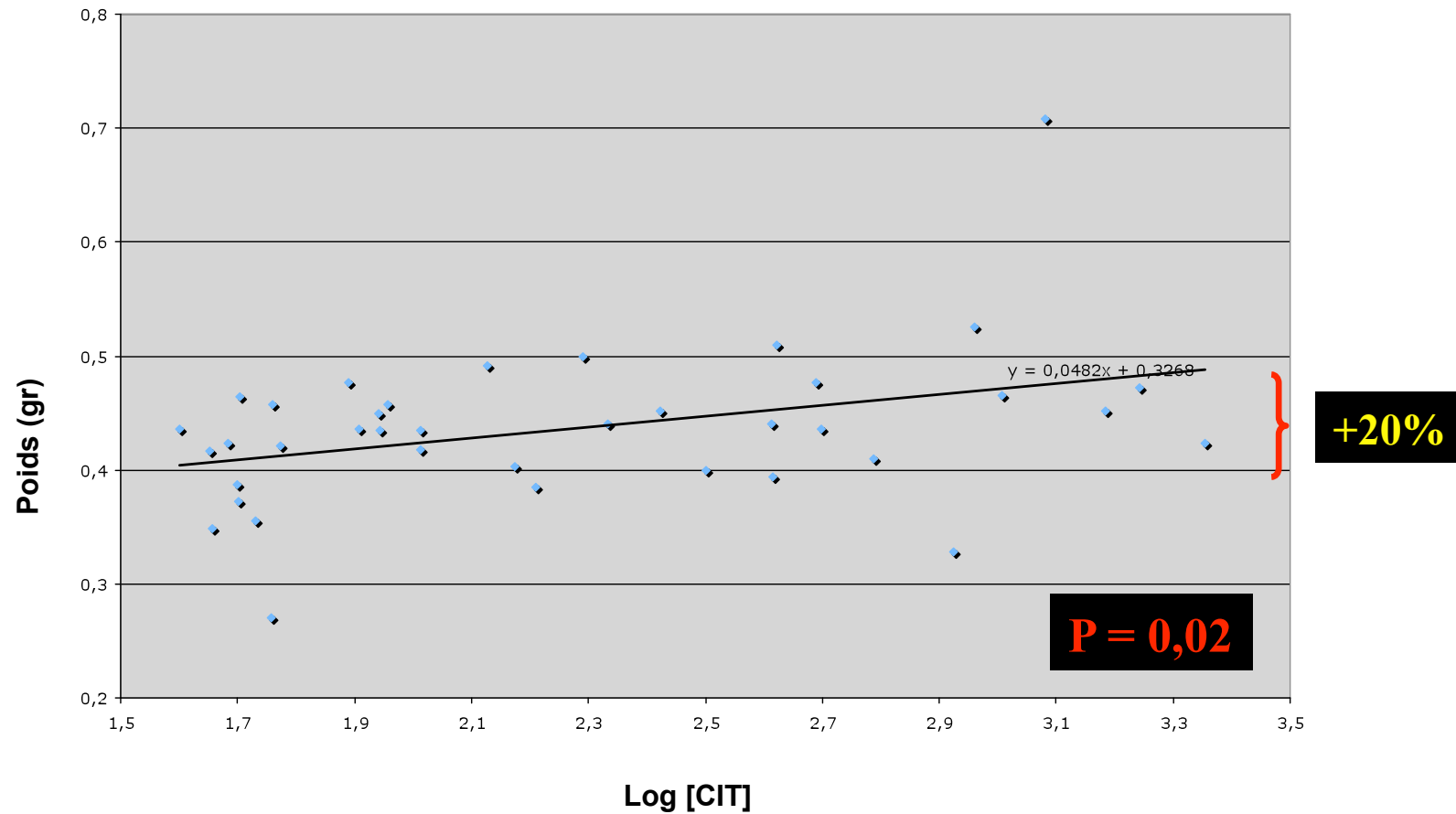


Relation significative entre le gain pondéral et la dose de citrulline administrée

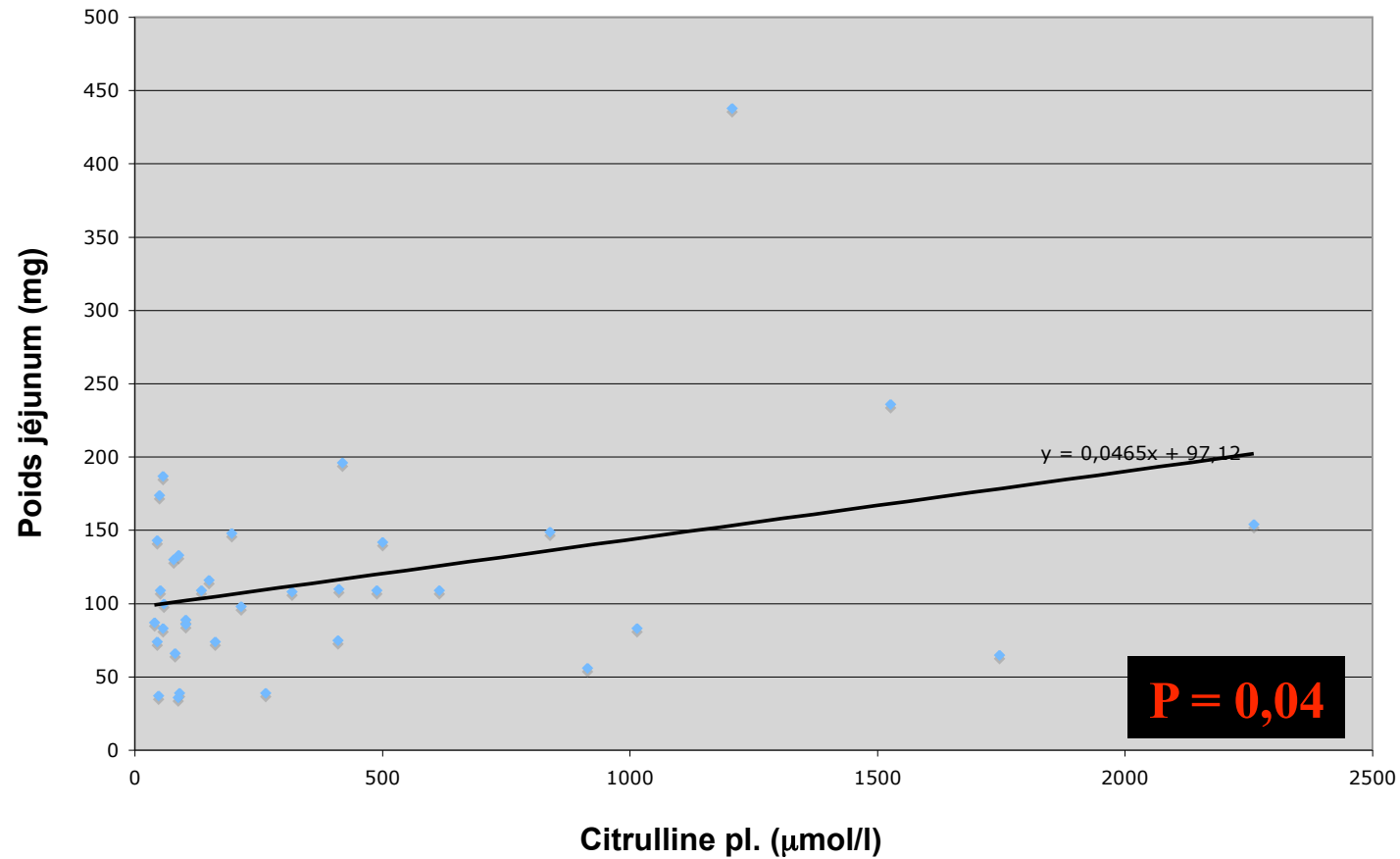


$$W(\text{day}10) = 78,2 + 11,9(\text{dose}) - 2(\text{dose}^2) + 0,6W(\text{day}0)$$

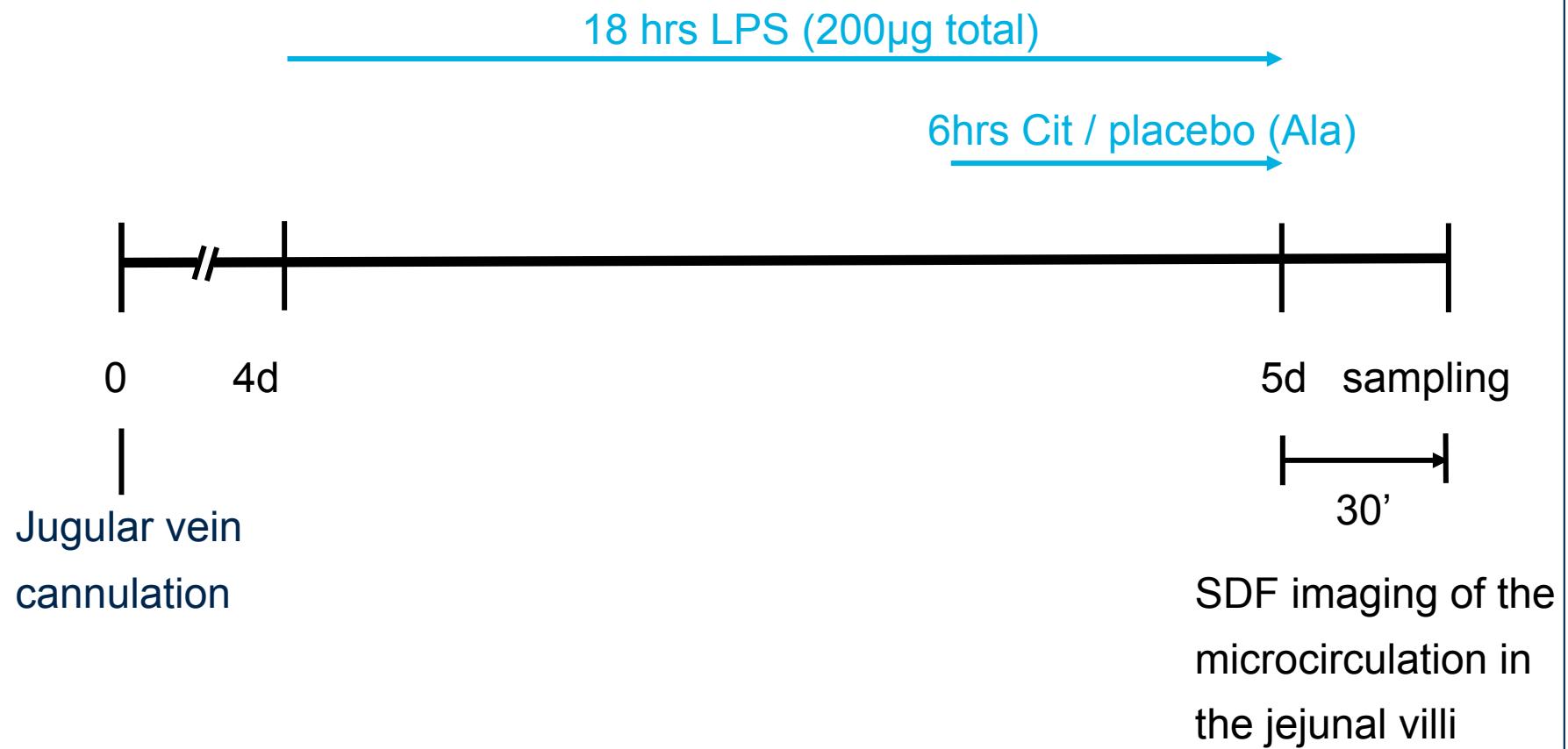
Poids de *tibialis* significativement associé au log[citrulline]



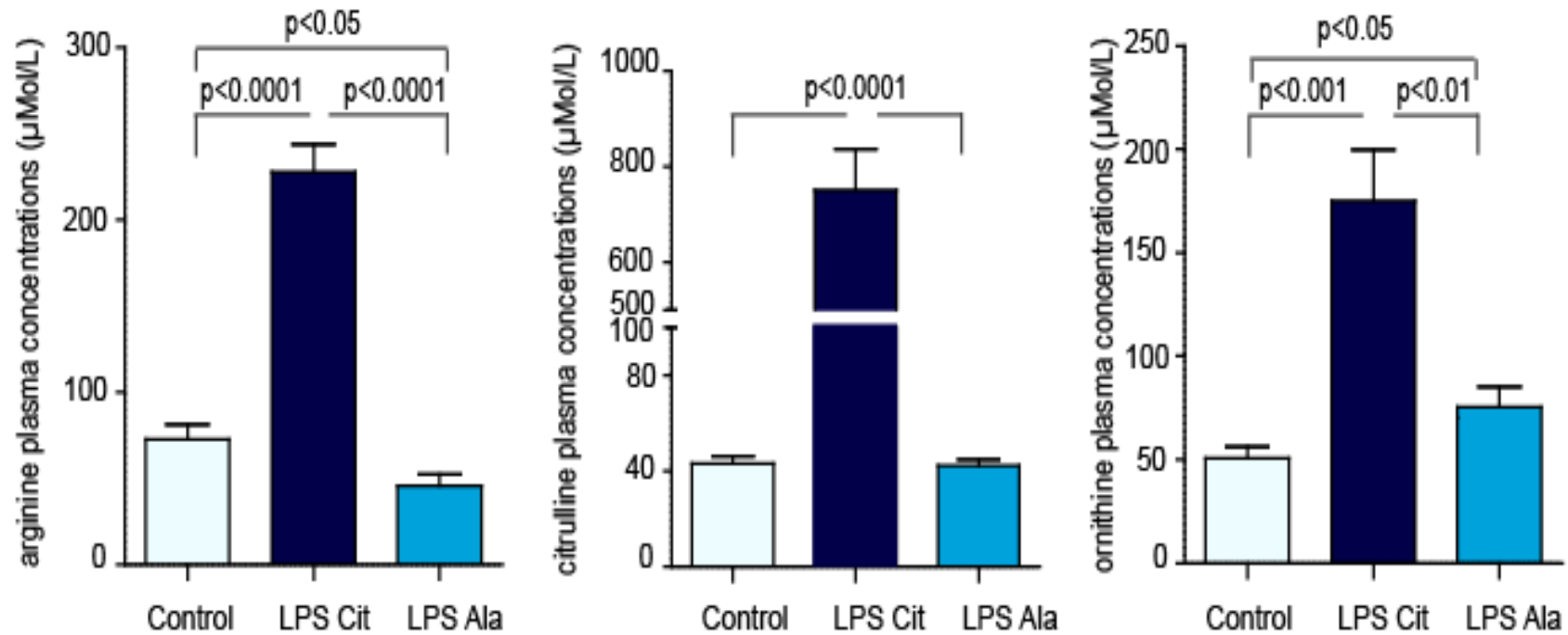
Poids du jejunum significativement associé à la citrullinémie



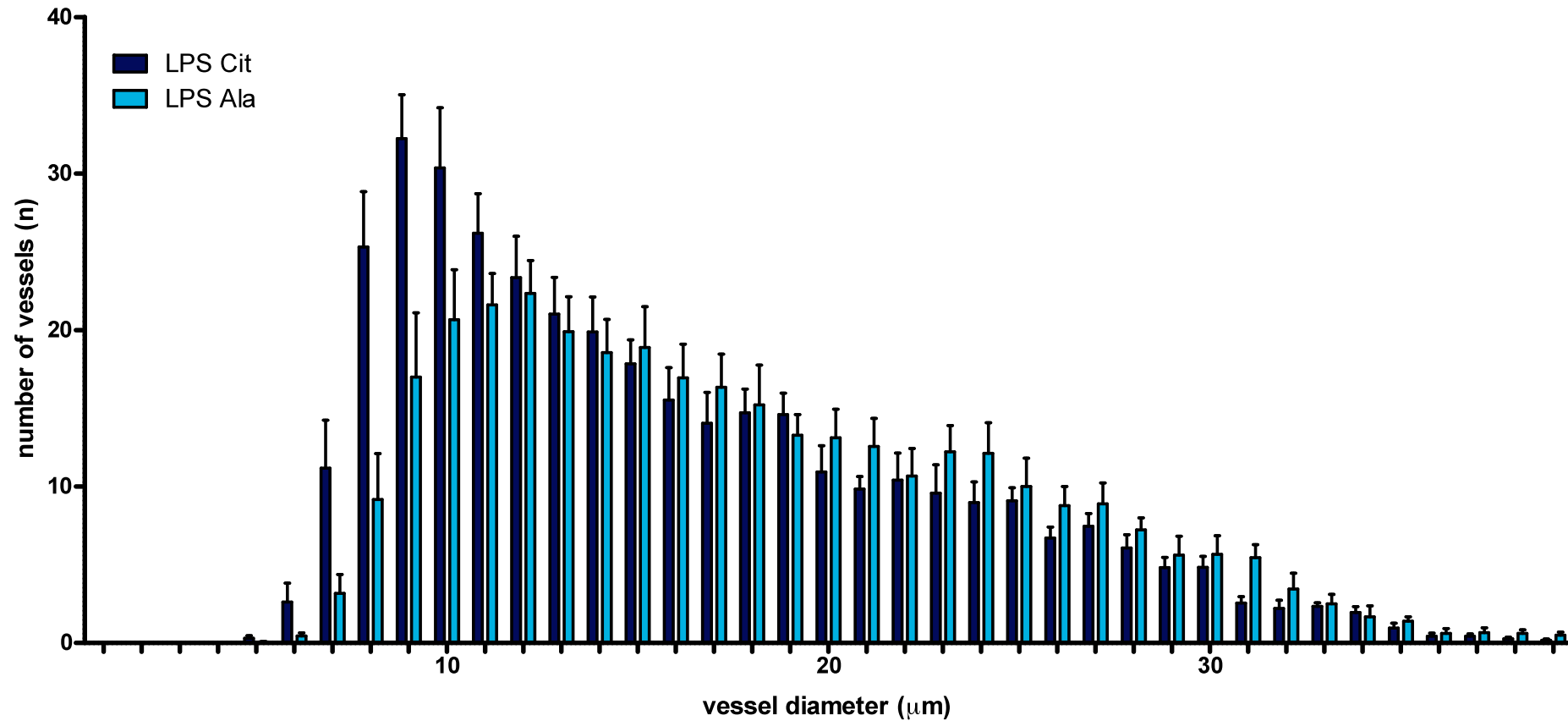
Prolonged endotoxemia model



Citrulline increases arginine availability in sepsis



Jejunal microcirculation improved with citrulline



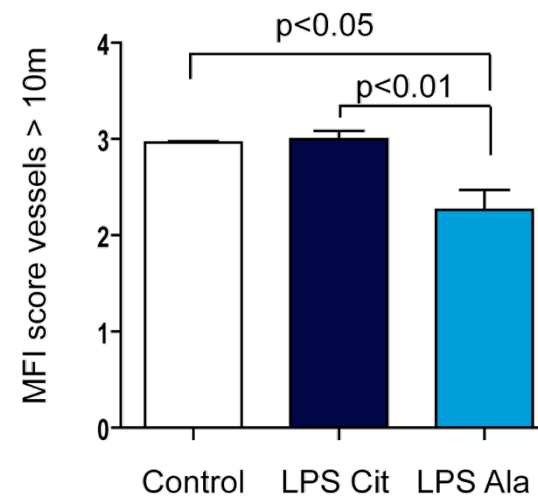
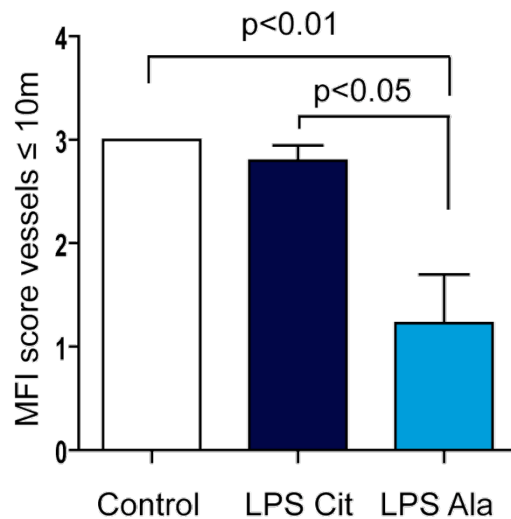
Citrulline's positive effects on the microcirculation

0= no flow

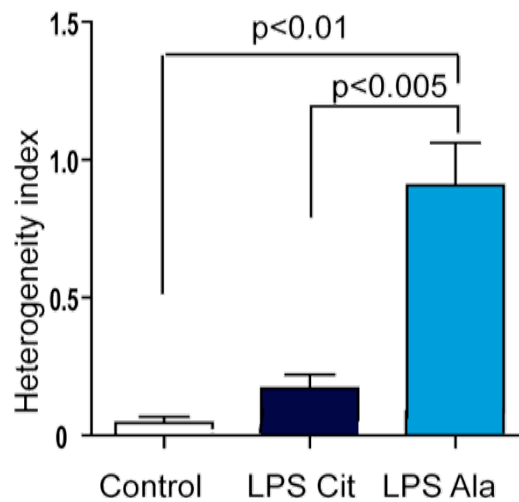
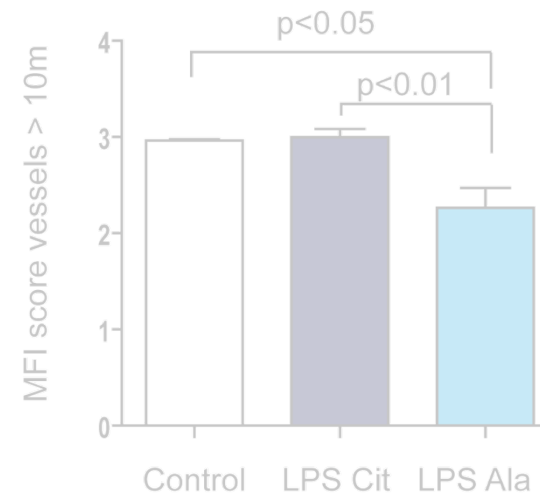
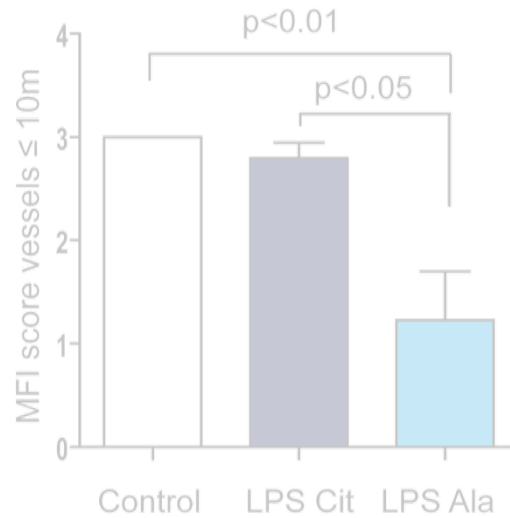
1= intermittent

3= continuous

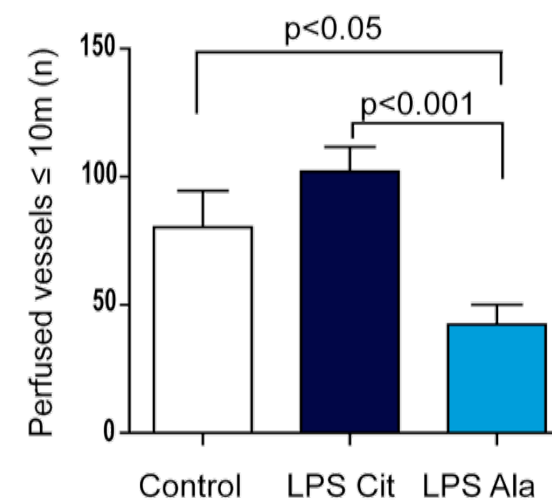
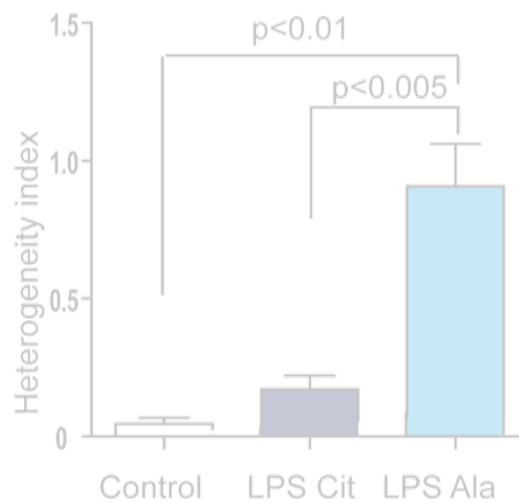
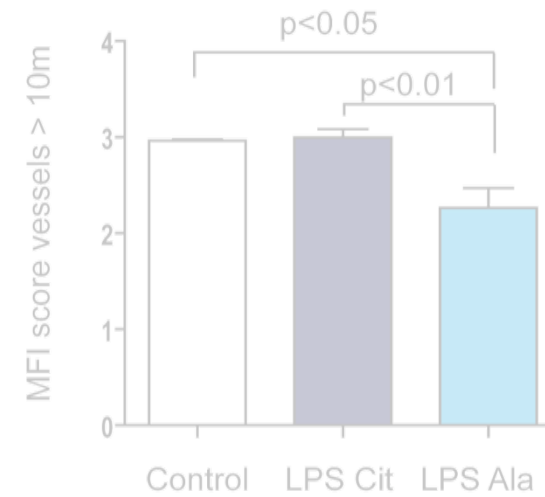
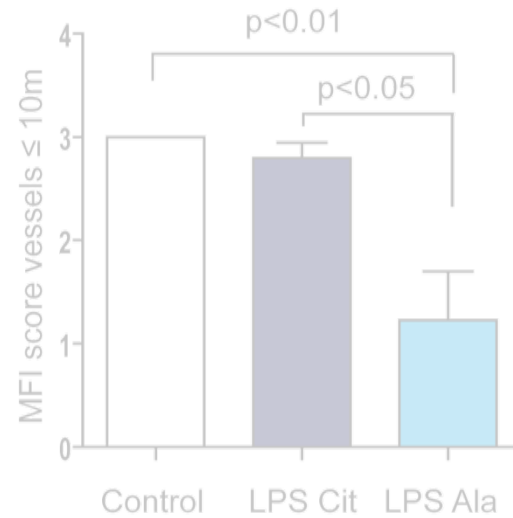
4= hyperdynamic



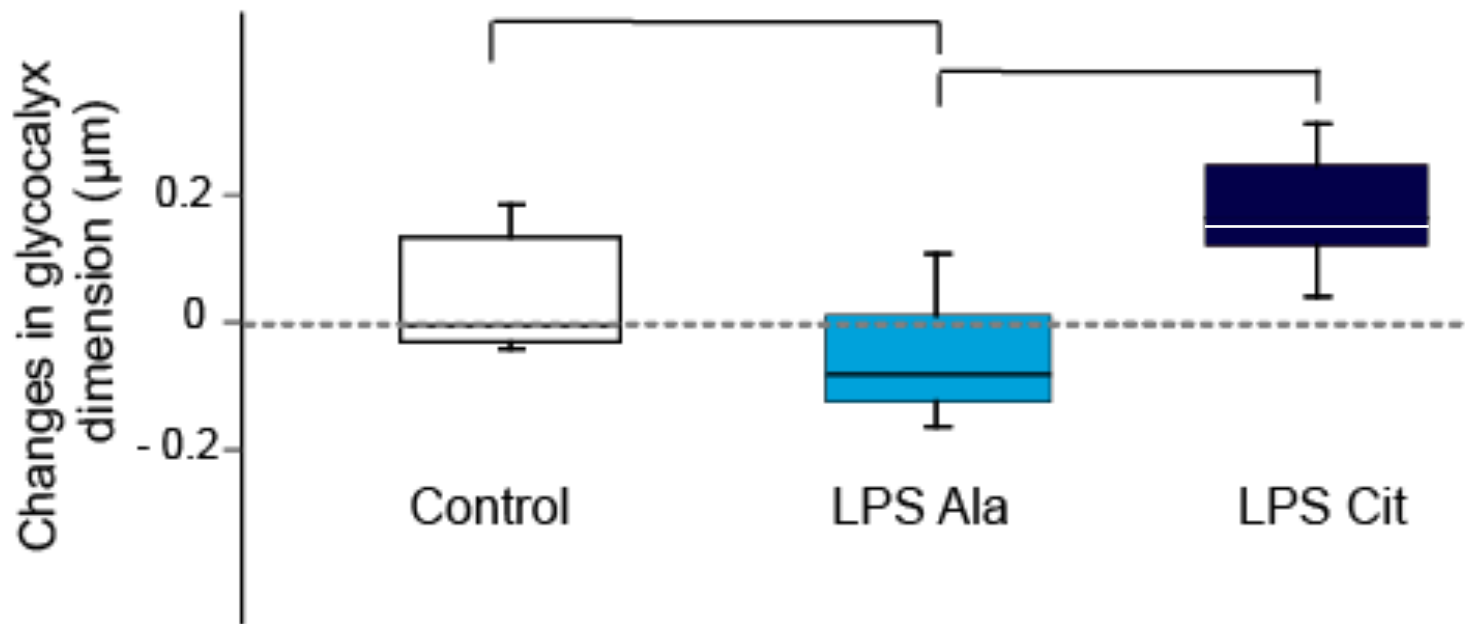
Citrulline's positive effects on the microcirculation



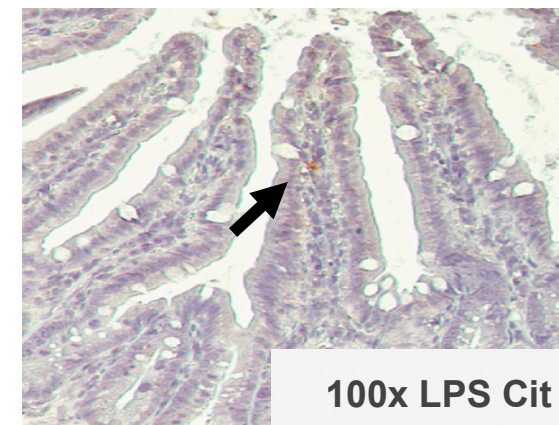
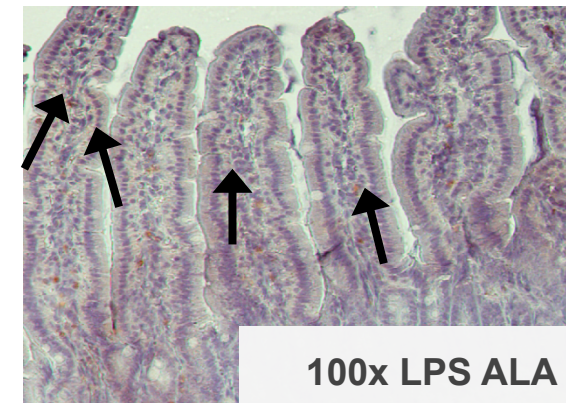
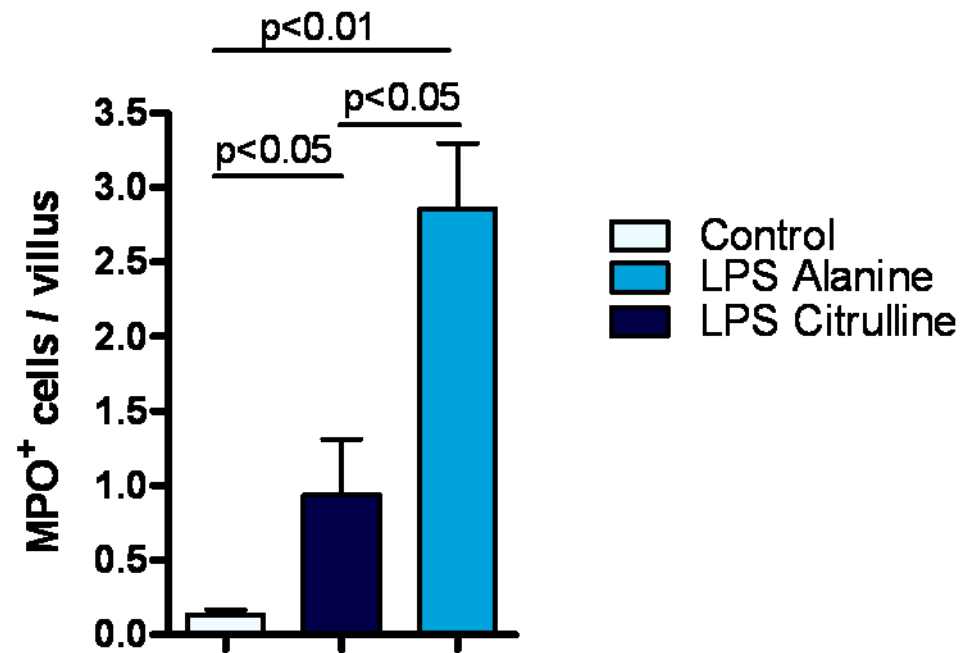
Citrulline's positive effects on the microcirculation



Citrulline improves the glycocalyx



Citrulline decreases neutrophil influx in sepsis



Conclusion

Citrulline supplementation in sepsis:

1. Increases arginine availability
2. Improves the microcirculation
3. Prevents endotoxin induced glycocalyx degradation
4. Results in decreased neutrophil influx

Citrulline supplementation:

a potential therapy to prevent organ failure during sepsis

Message à ramener à la maison

1. Il y a quelques dizaines de milliers d'années, quelque part au Botswana, il n'y avait pas assez de pastèques pour tout le monde.
2. L'intestin est le fournisseur \approx exclusif de citrulline pour assurer une synthèse protéique minimale en période de jeûne ou d'insuffisance d'apport protéique.
3. Toute situation où l'intestin est lésé (SGC, défaillance organique chez le malade de réanimation) pourrait justifier un apport de citrulline.
4. Mesdames et Messieurs les cliniciens, à vous de jouer.



REMERCIEMENTS

C. Moinard

P. Crenn

J. Filippi

S. Osowska

S. Le Plénier

C. Choisy

S. Walrand

N. Wijnands et M. Poeze

Conflit d'intérêt : L. Cynober est actionnaire de la Société CITRAGE (Paris Biotech Santé)