Quel placebo utiliser pour les solutés spécifiques d'acides aminés?

(*desperately looking for a nitrogen placebo…*)

Dominique Darmaun

Equipe Transversale d'Assistance Nutritionnelle, CHU de Nantes, &

INRA, UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles,

IMAD, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Ouest, Nantes, France

Journées Francophones de Nutrition

- J'ai bénéficié de financements pour des projets de recherche, expertises, cours, ou frais de déplacements à des congrès de la part de plusieurs sociétés, parmi lesquelles Nestlé, Danone, Fresenius, Nutricia, B Braun, Baxter et Lactalis, mais déclare n'avoir aucune affiliation ou lien financier avec une organisation commerciale qui entre en conflit avec ma présentation.

Dominique Darmaun

Equipe Transversale d'Assistance Nutritionnelle, CHU de Nantes, &

INRA, UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles,

IMAD, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Ouest, Nantes, France

Plan

- Portrait robot du placebo
- Pourquoi un placebo idéal devrait être iso-énergétique
- Pourquoi un placebo idéal devrait être iso-azoté
- Pourquoi un acide aminé essentiel n'est pas un placebo
- Pourquoi les acides aminés non-essentiels non plus!
- Quelques exemples de placebos
- En pratique, que faire?

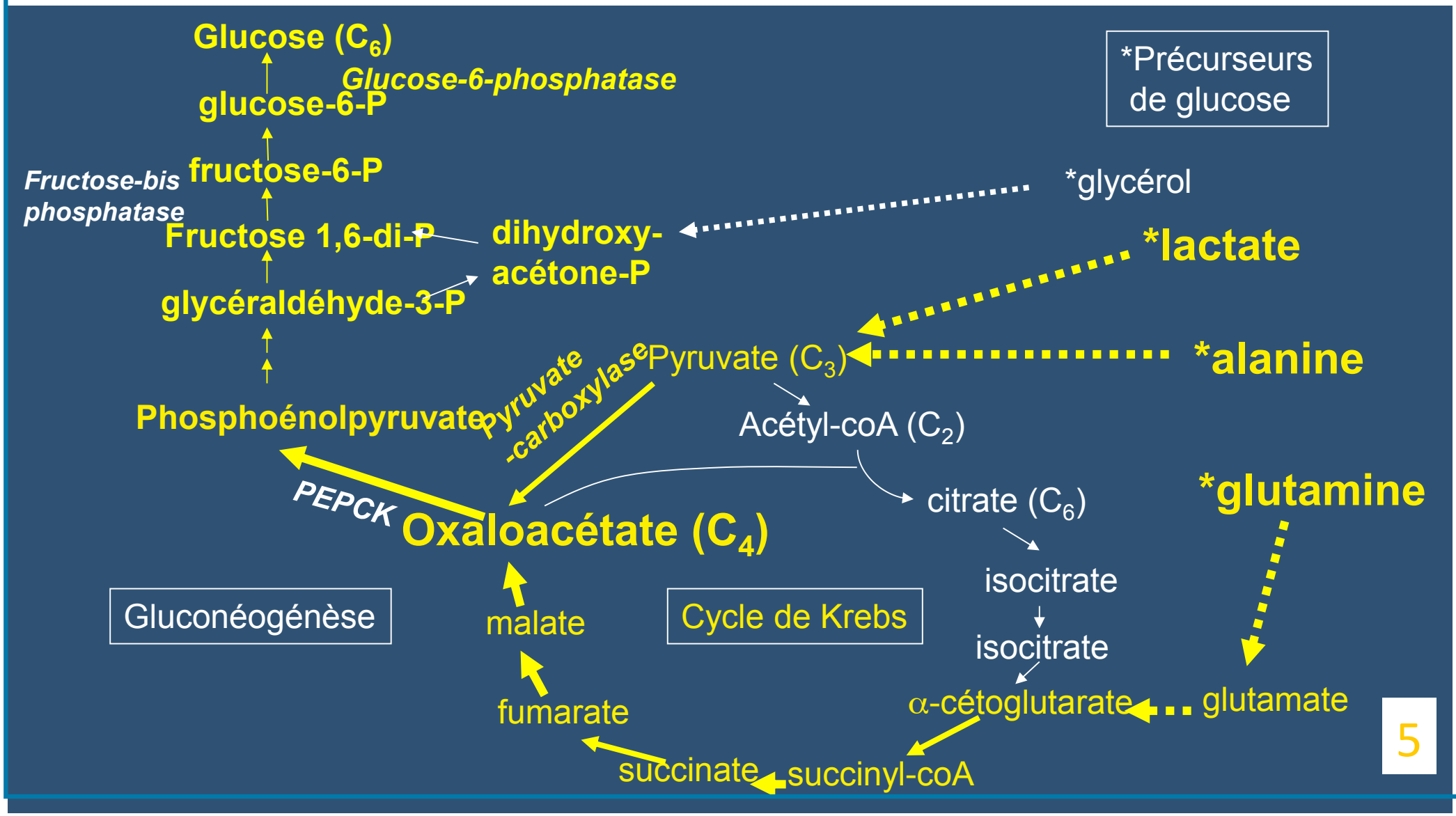
Qu' est-ce qu' un placebo?

médicament inactif car sans principe actif, administré volontairement à un patient en replacement du vrai médicament afin de s' assurer de l' efficacité réelle de celui-ci. Le placebo idéal devrait donc être :

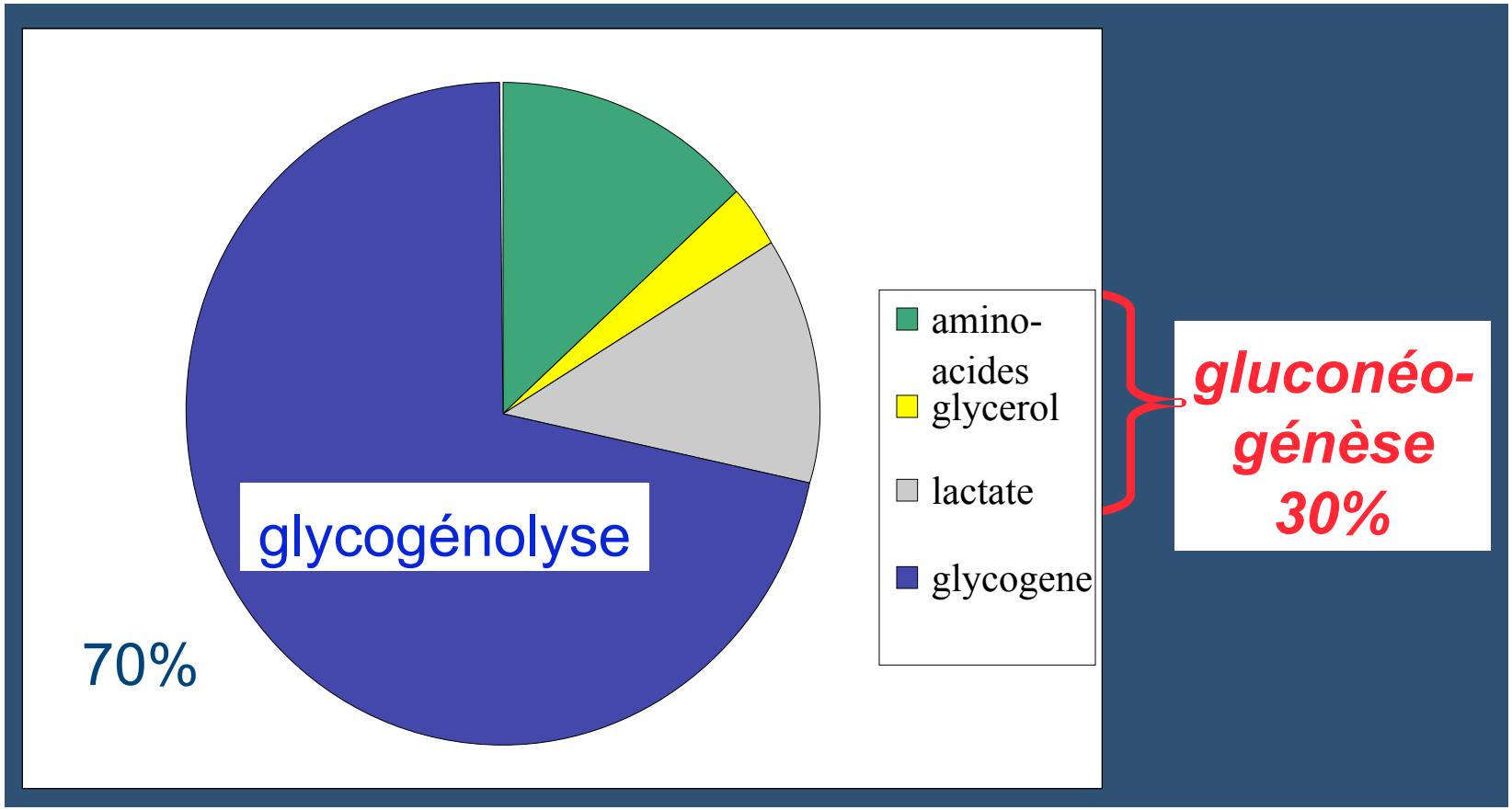
→ • équivalent par sa structure chimique, mais

- sans aucun effet métabolique
- sans autre effet physiologique…

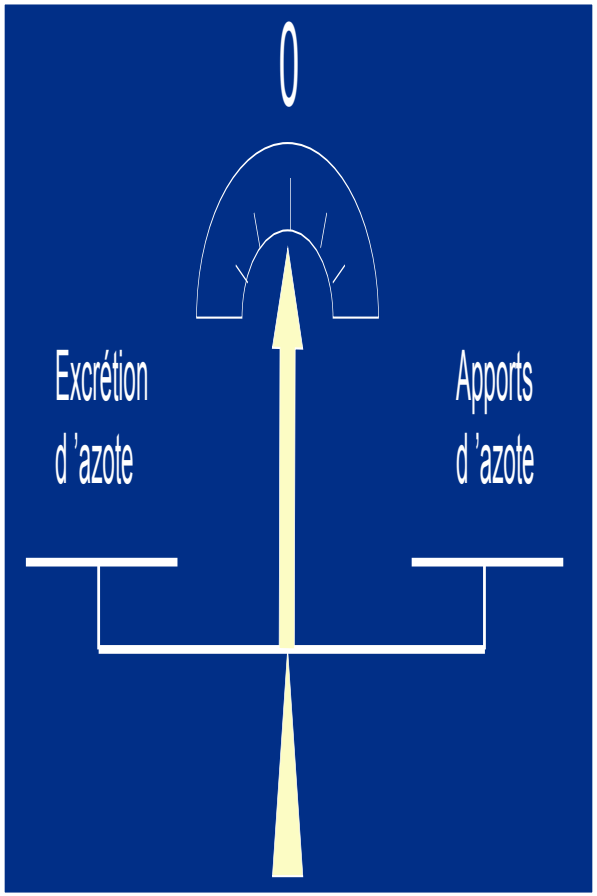
Pourquoi un placebo iso-calorique ou iso-carboné?

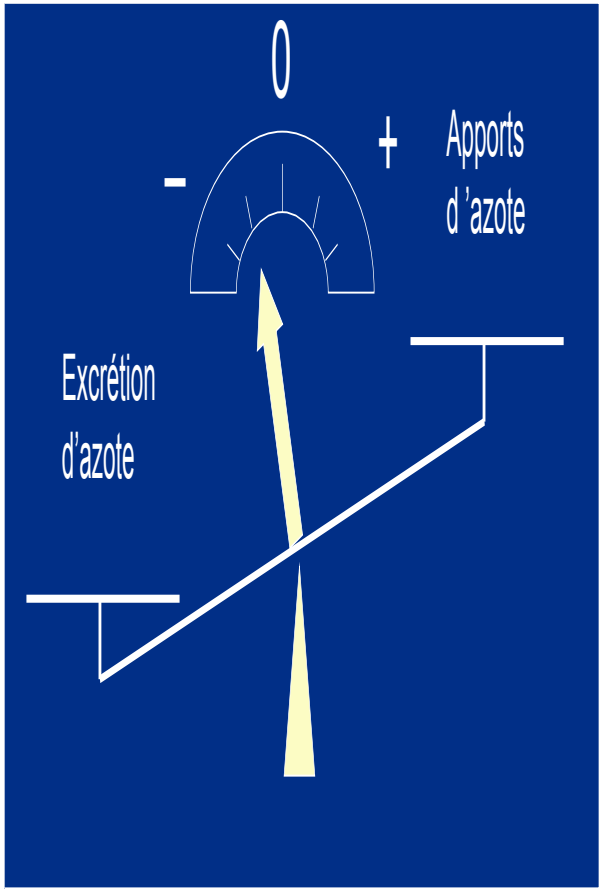


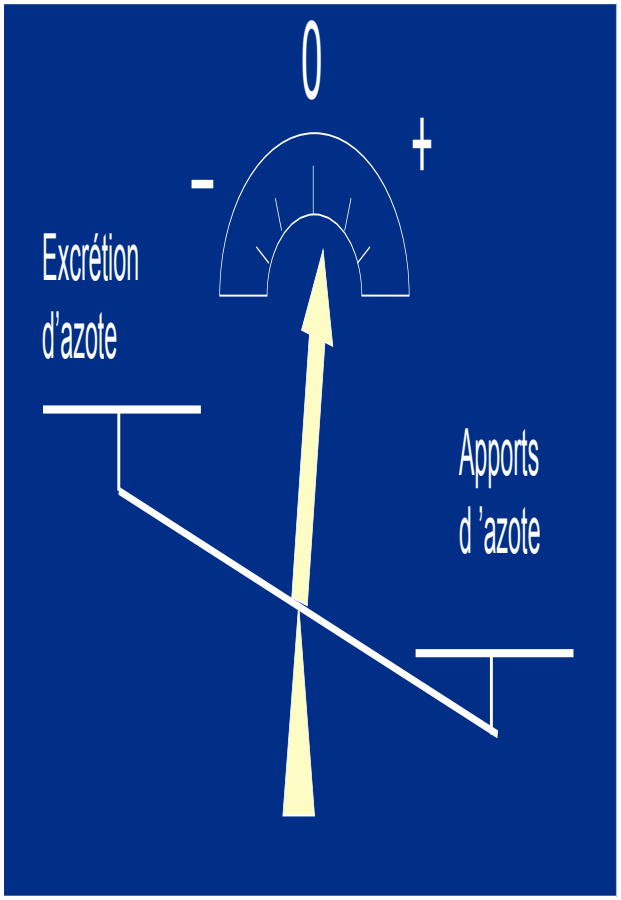
Sources de glucose endogène après une nuit de jeûne



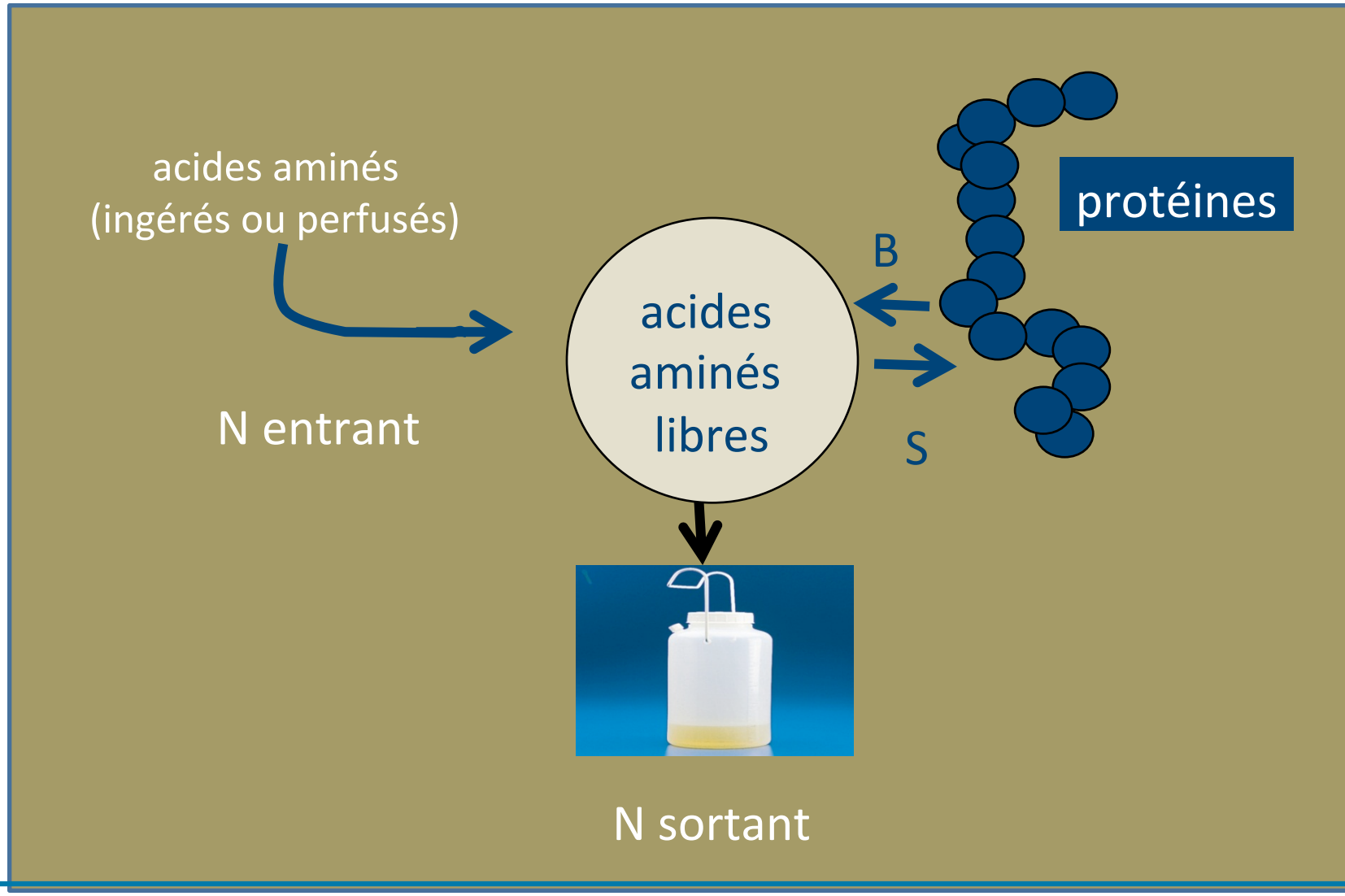
Comment étudier le métabolisme azoté? 1) le bilan d' azote







Comment interpréter un bilan azoté?



Comment interpréter un bilan azoté?

acides aminés
(ingérés ou perfusés)

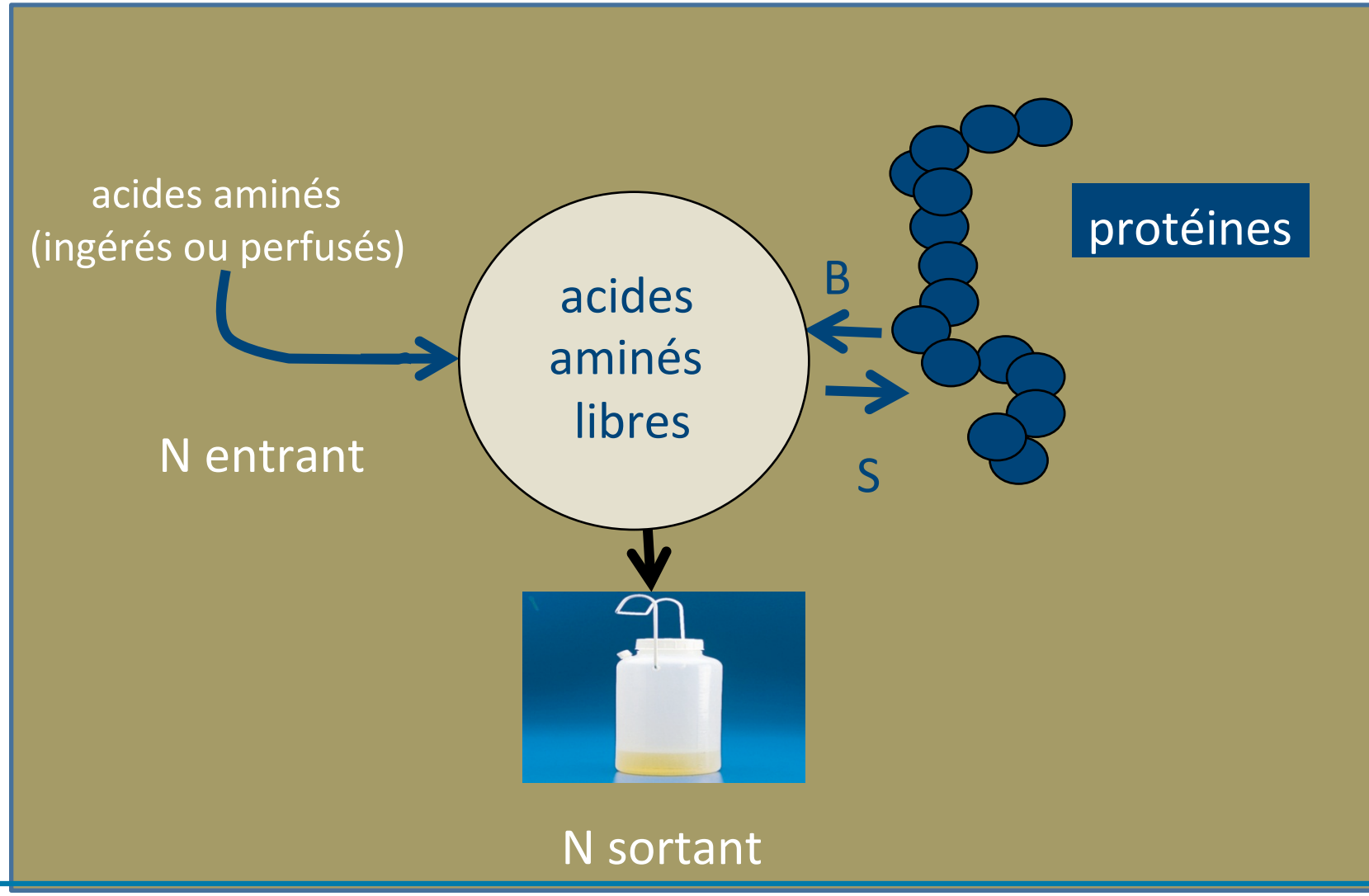
N entrant

↑ N dans le pool d'acide aminé?

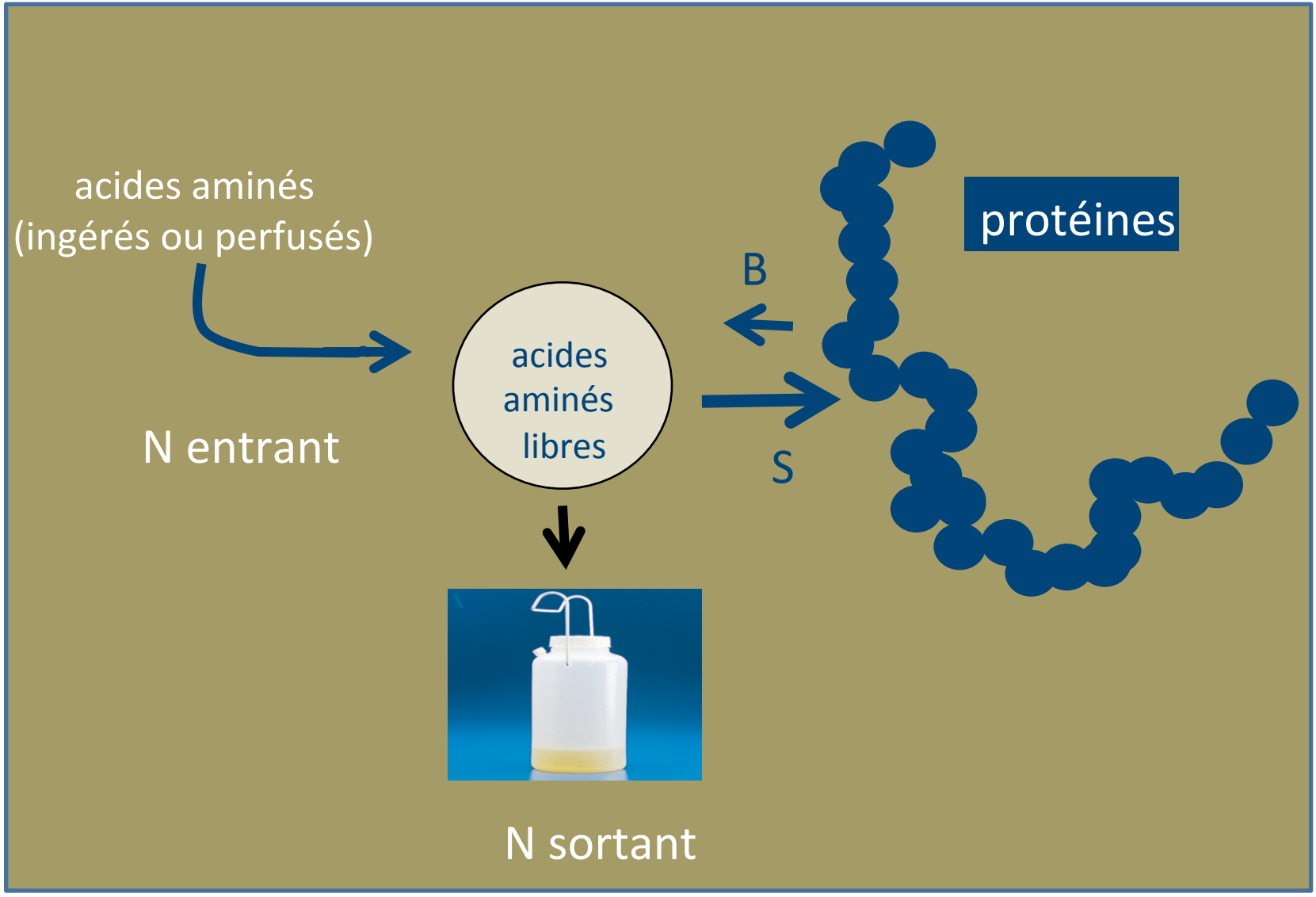
↑ N dans les protéines corporelles?

N sortant

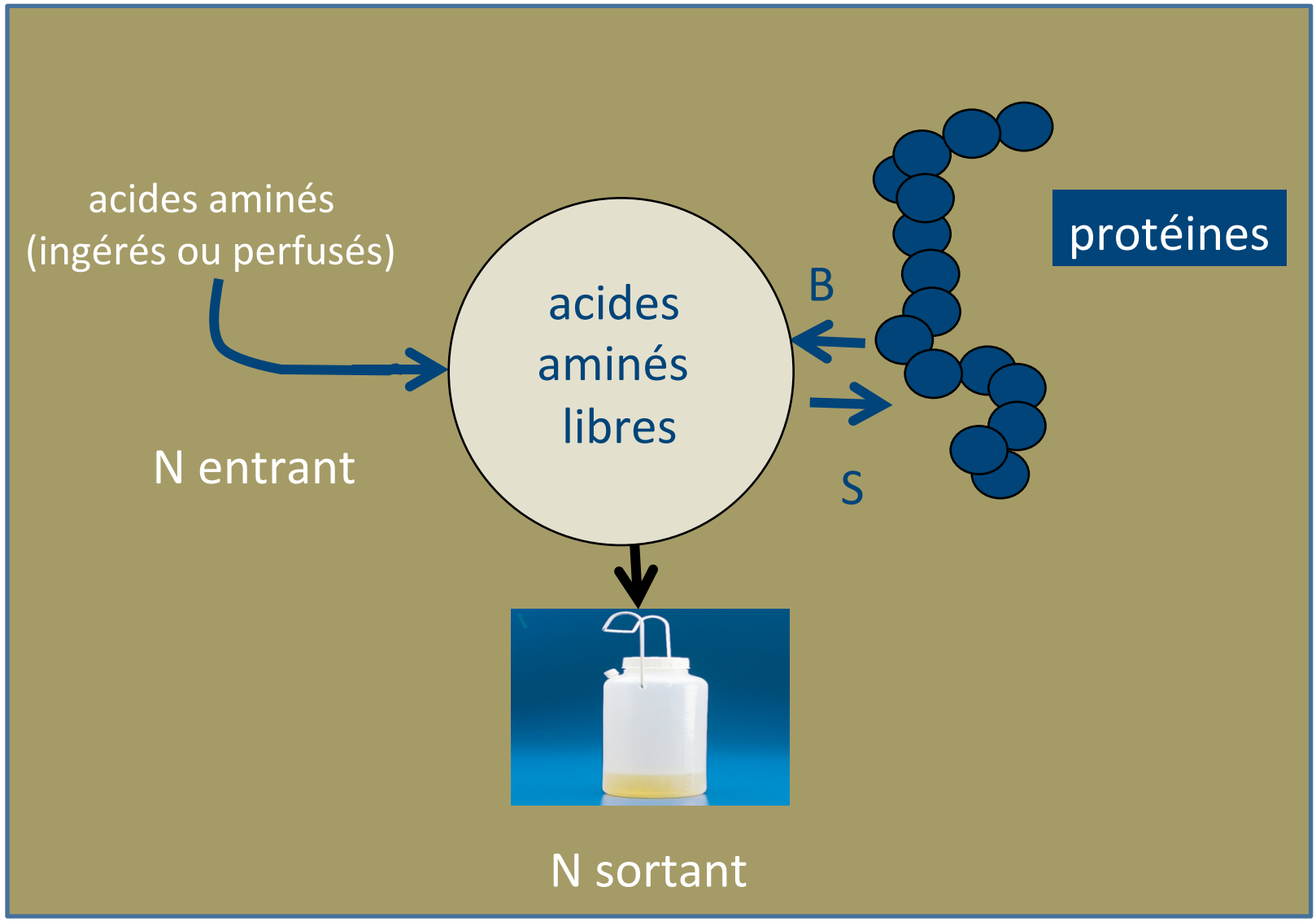
Comment interpréter un bilan azoté?



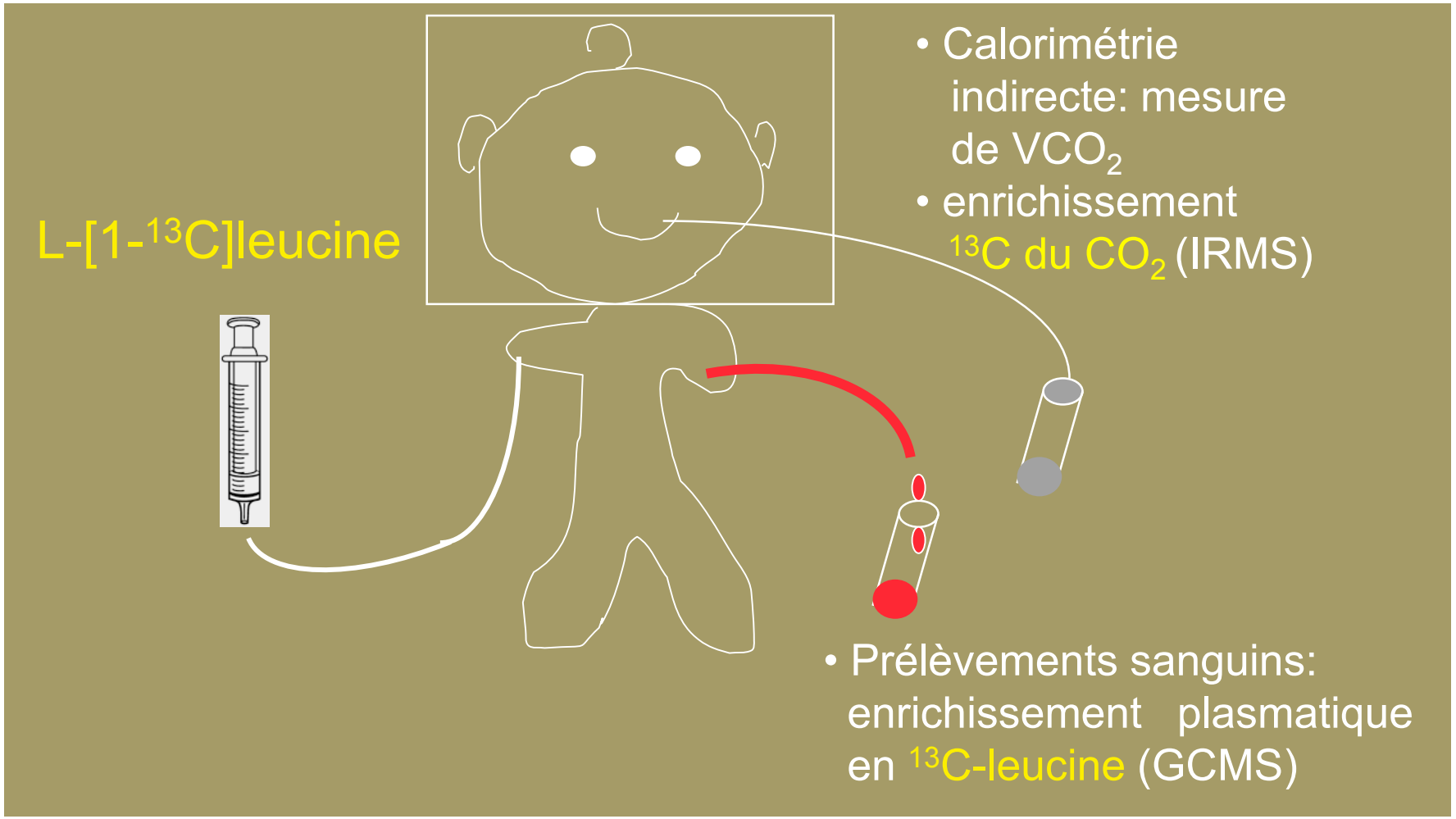
Comment interpréter un bilan azoté?



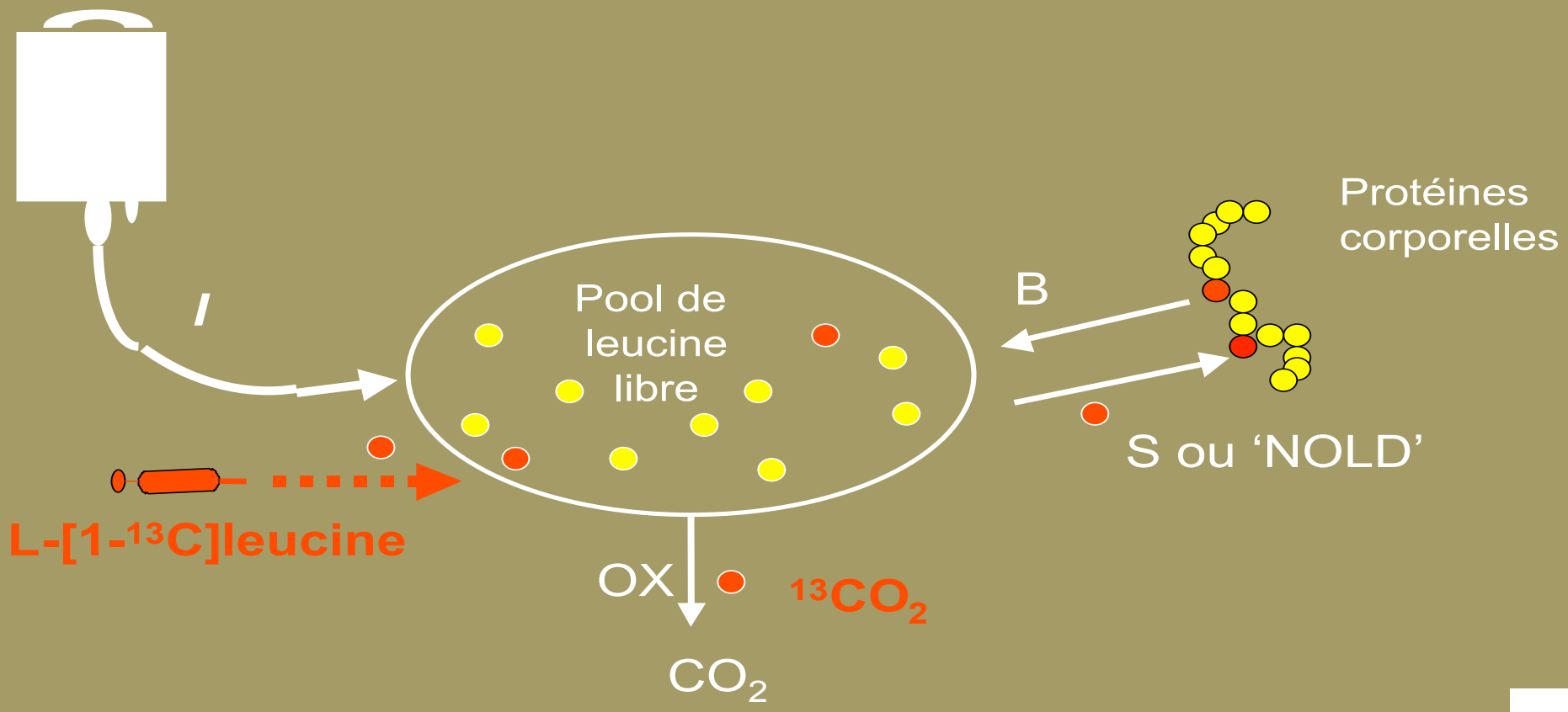
Comment interpréter un bilan azoté?



Comment étudier le métabolisme azoté? 2) mesure des flux de leucine

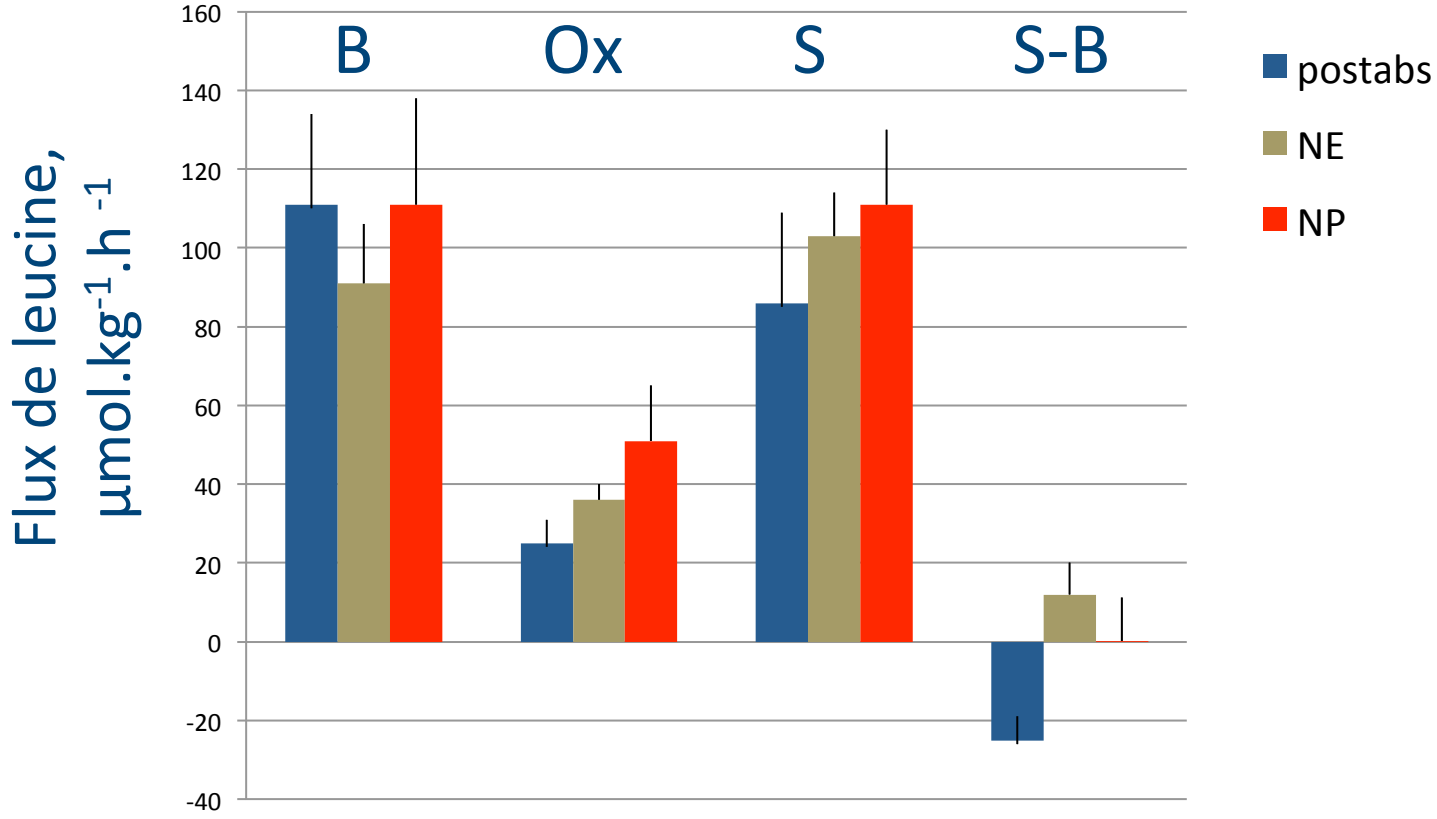


Comment étudier le métabolisme azoté? 2) mesure des flux de leucine



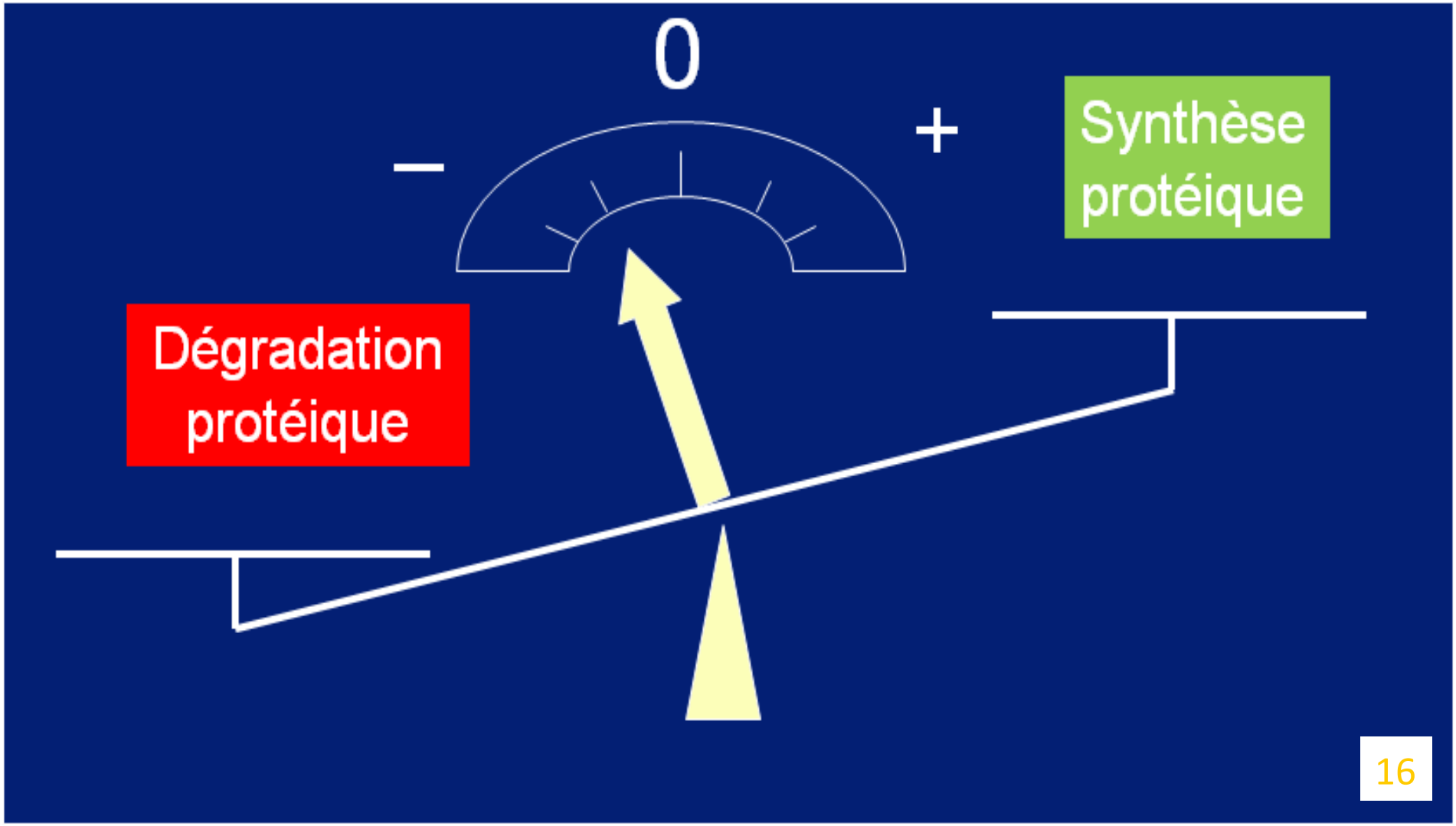
Ra= I + B = OX + S =Rd

Effet d' un apport nutritionnel sur le métabolisme protéique



Darmaun *et al*. *Am J Clin Nutr* 59:1395, 1994

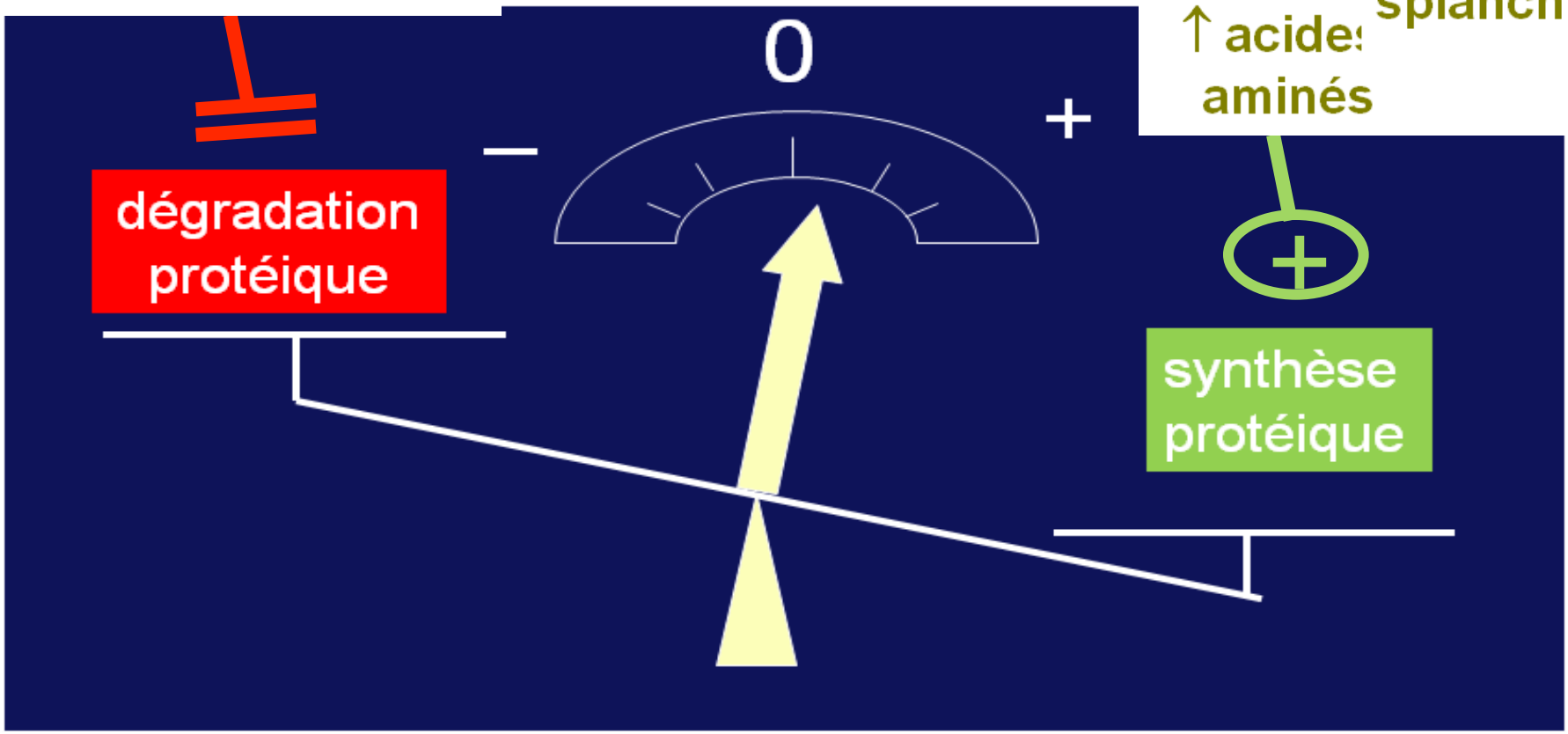
Bilan protéique à jeun



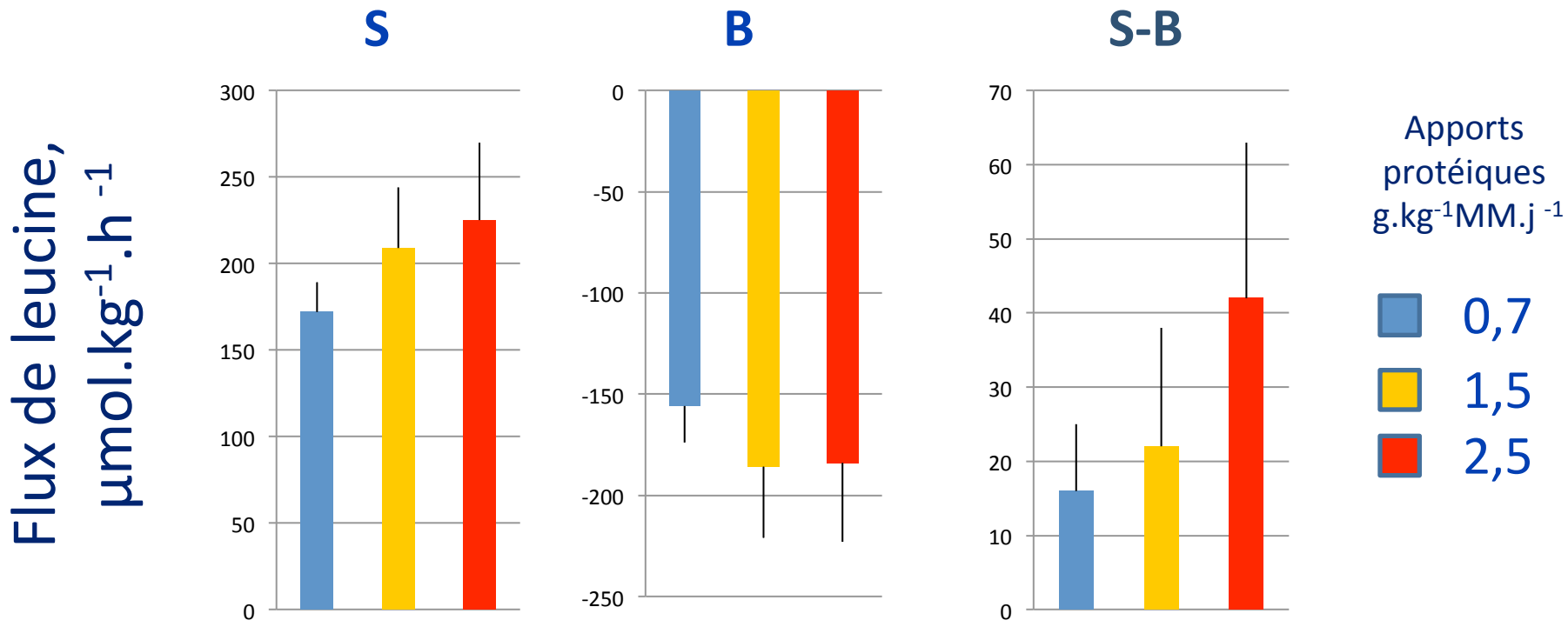
glucides
↓
↑ glucose
↓
↑ insuline

protéines
↓
acides aminés
↓
↑ acides aminés

extraction splanchnique

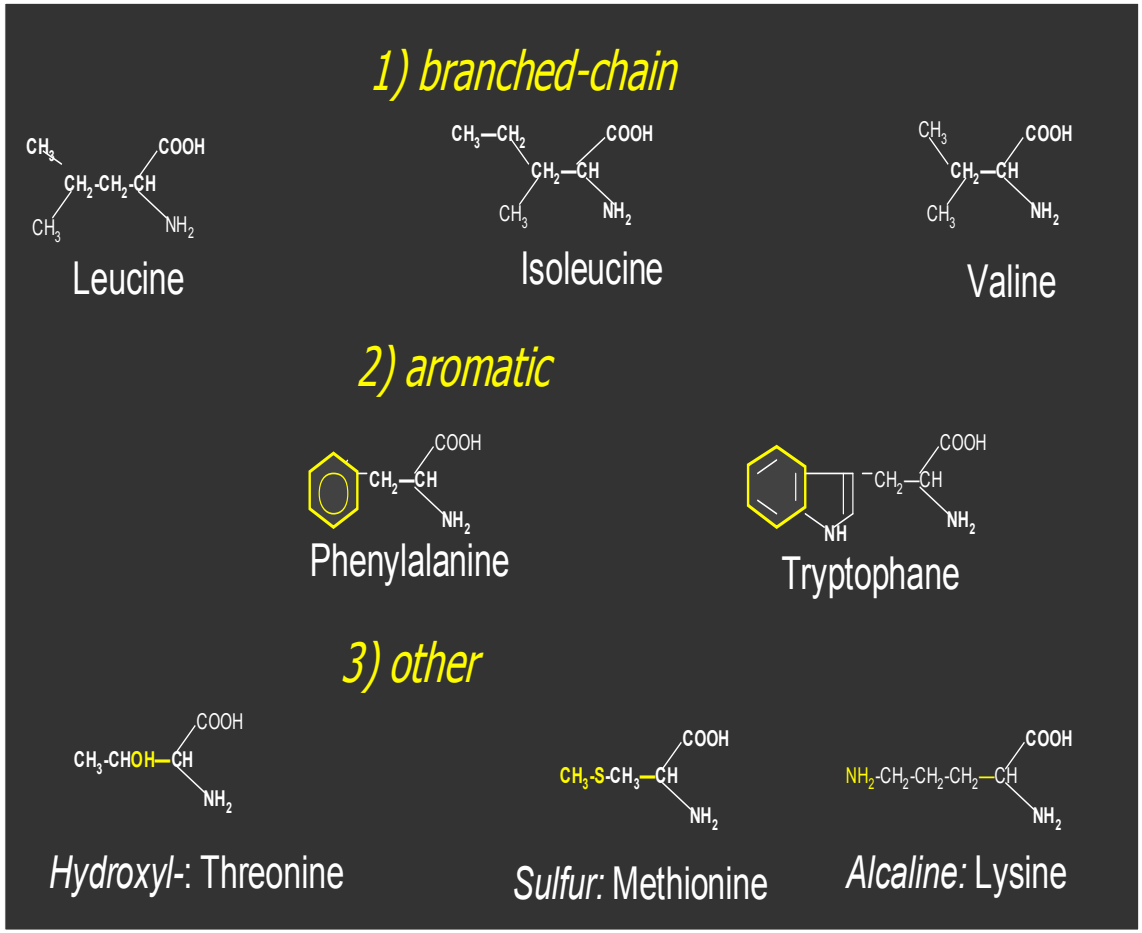


Effet des apports d'acides aminés chez l'adolescent en nutrition parentérale iso-calorique à domicile



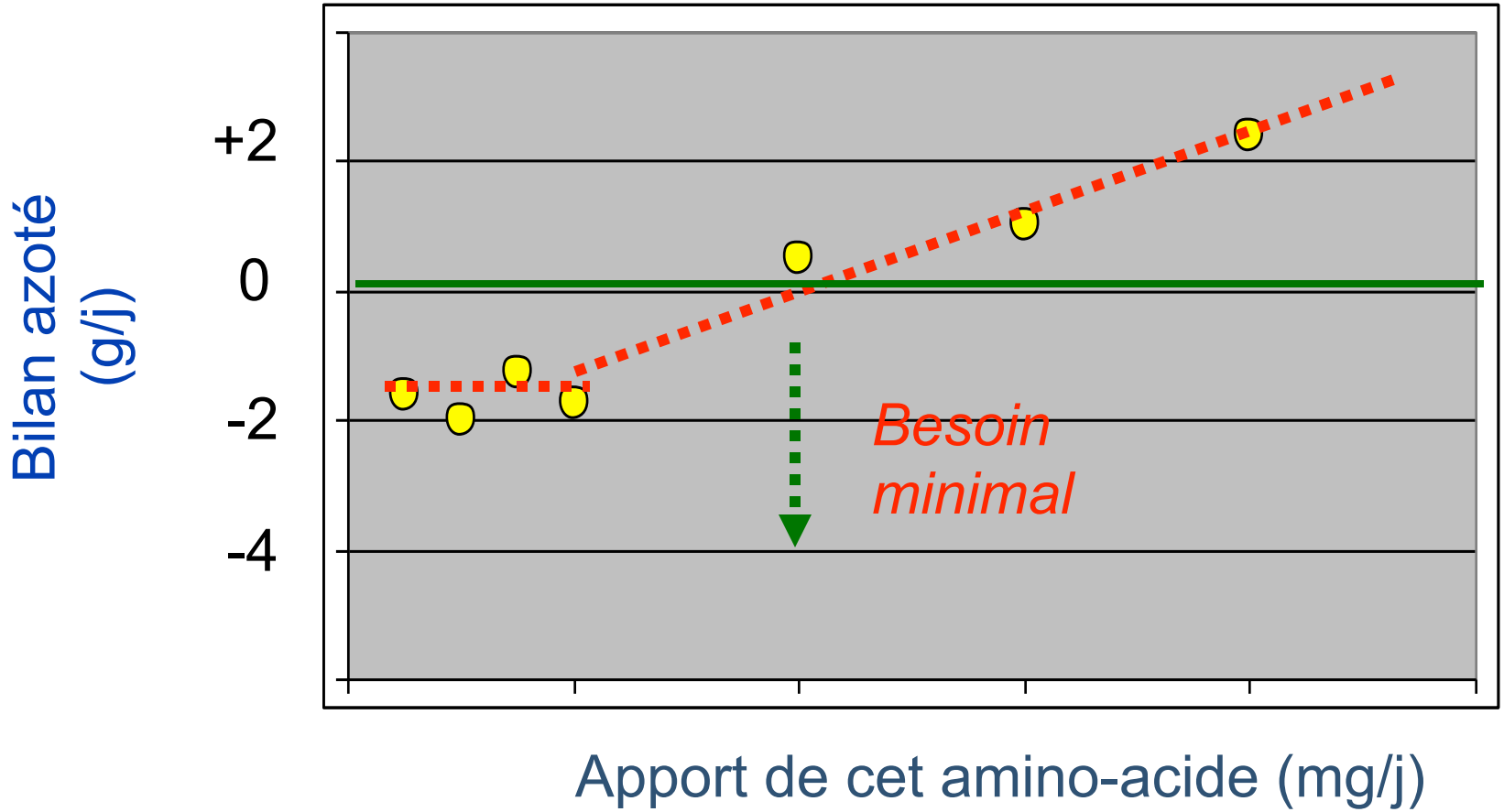
Goulet, et al. *Am J Physiol* 265:E540-546, 1993

Qu' est-ce qu' un acide aminé essentiel?

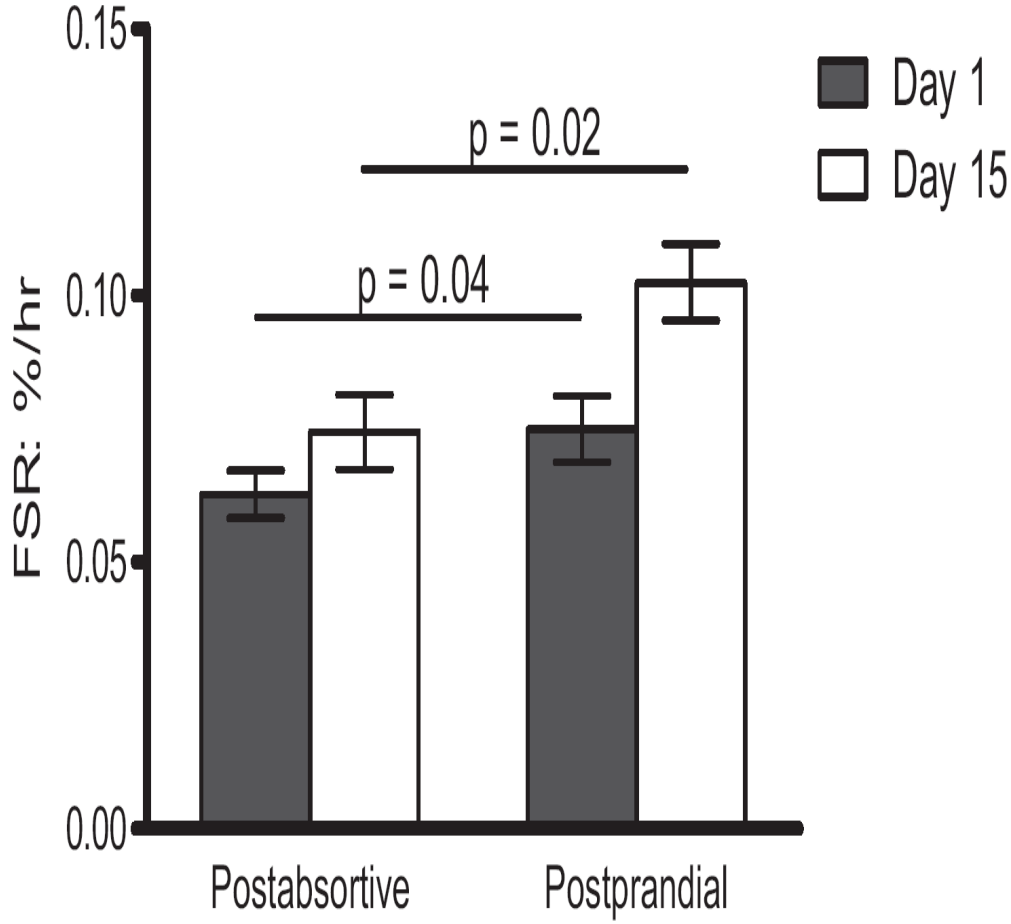


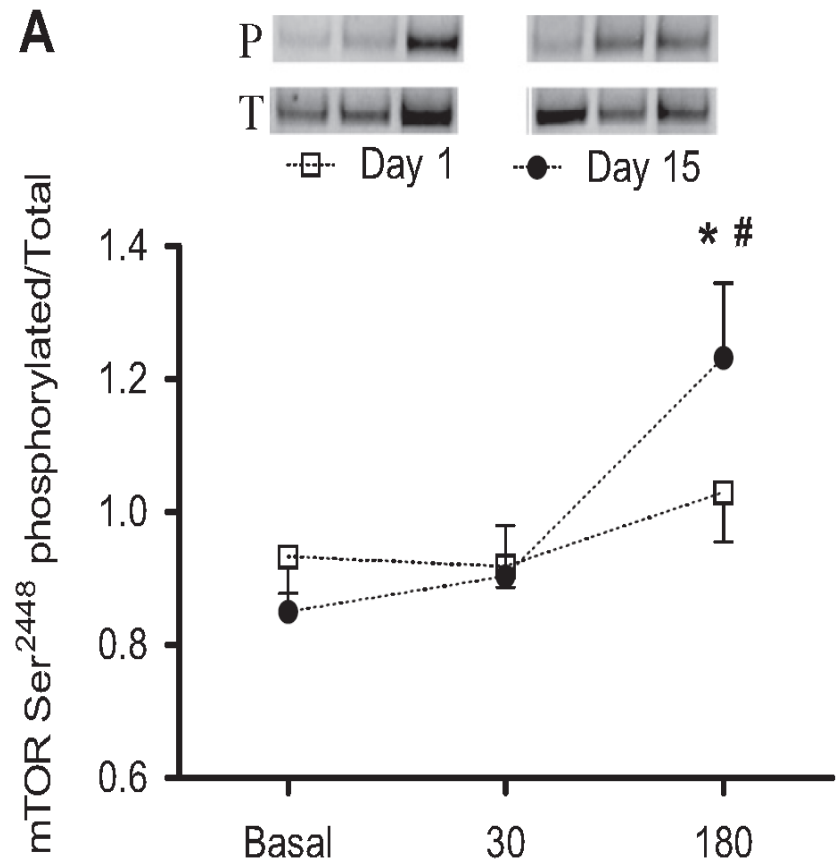
- acide aminé que l' organisme est incapable de synthétiser

Comment les besoins en acides aminés ont-ils été déterminés?



La leucine, un agent anabolisant?



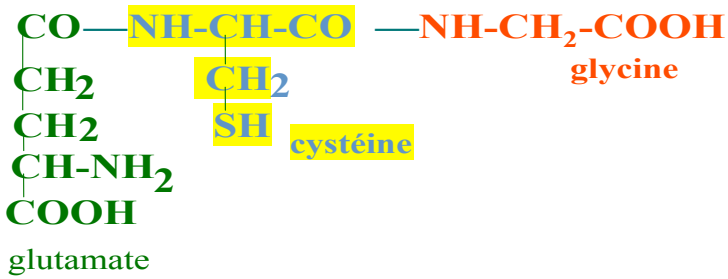


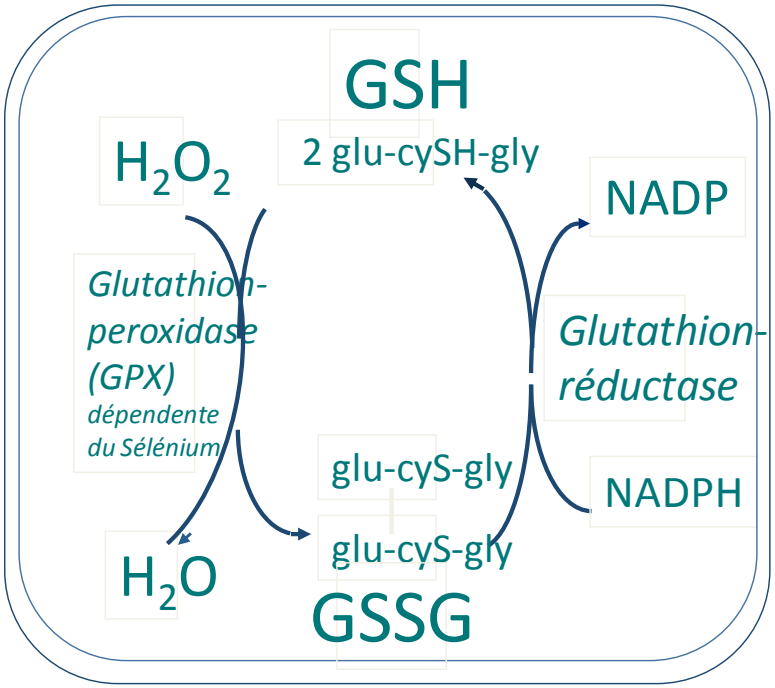
Casperson et al, *Clin Nutr* 31:512-519, 2012

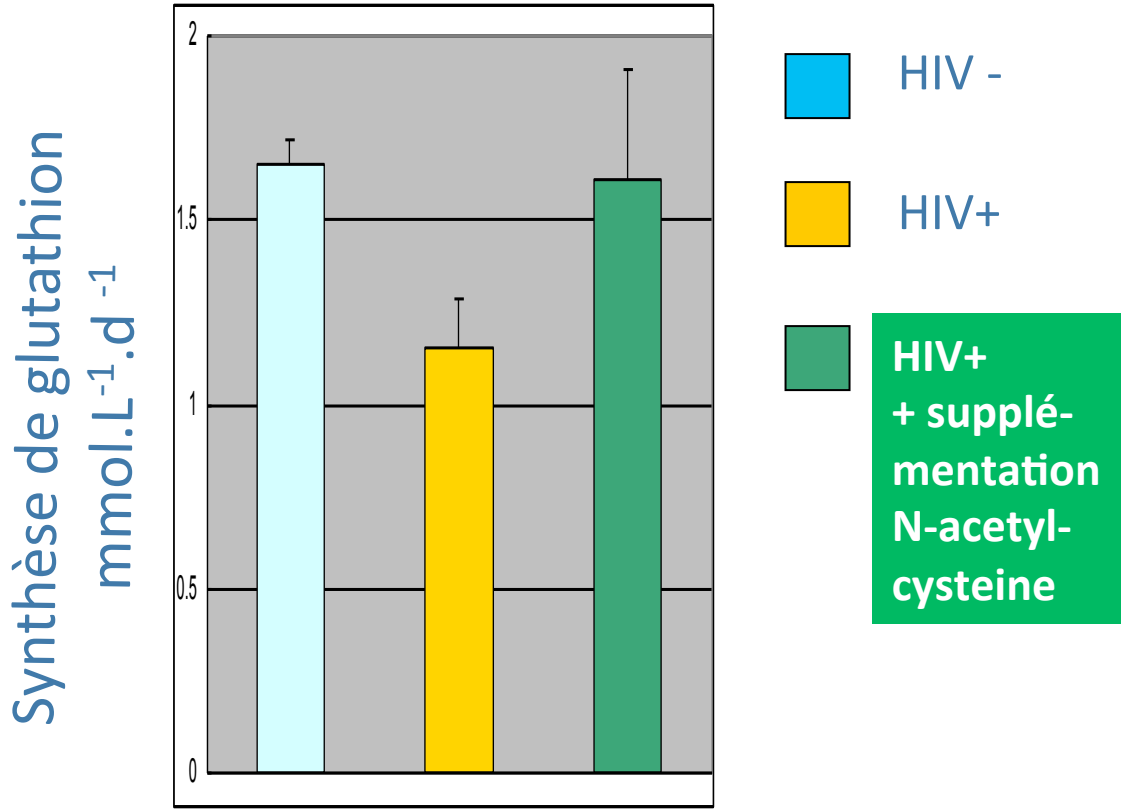
Les acides aminés non essentiels (Rose & al, 1951)

- Alanine, glycine, sérine
- Aspartate, glutamate, asparagine, glutamine
- Cystéine
- Tyrosine
- Histidine
- Arginine
- Proline

Cystéine, glycine, glutamate: sont-ils aussi non-essentiels qu' ils en ont l' air?







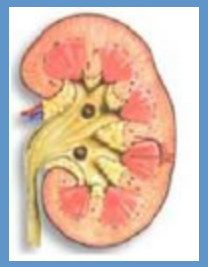
adapted from Jahoor et al, *Am J Physiol* 276:E205-211, 1999

Proline, arginine, citrulline: ce ne sont plus de simples briques

glutamine

proline

citrulline

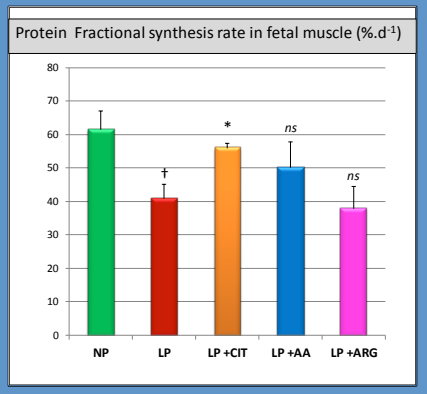


arginine

NO

vasodilatation
immunité
sécréion d'insuline
sécrétion de GH

↑synthèse protéique?



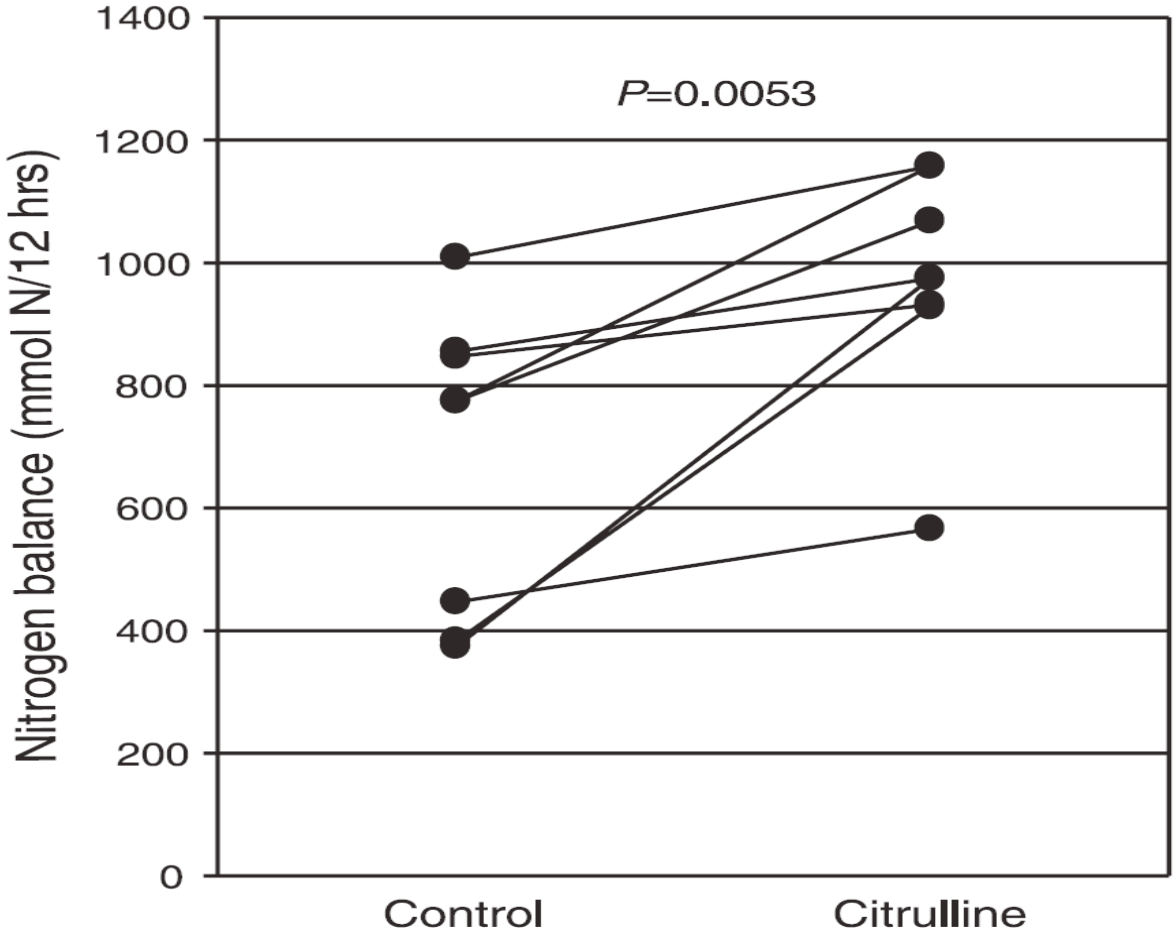
Bourdon et al,
données non publiées

Faut-il un placebo?

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293: G1061–G1067, 2007.
First published September 27, 2007; doi:10.1152/ajpgi.00289.2007.

Manipulation of citrulline availability in humans

Carole Rougé,[1] Clotilde Des Robert,[1,2,4] Alexander Robins,[1] Olivier Le Bacquer,[1] Christelle Volteau,[5] Marie-France De La Cochetière,[3] and Dominique Darmaun[1,4]



Contents lists available at ScienceDirect

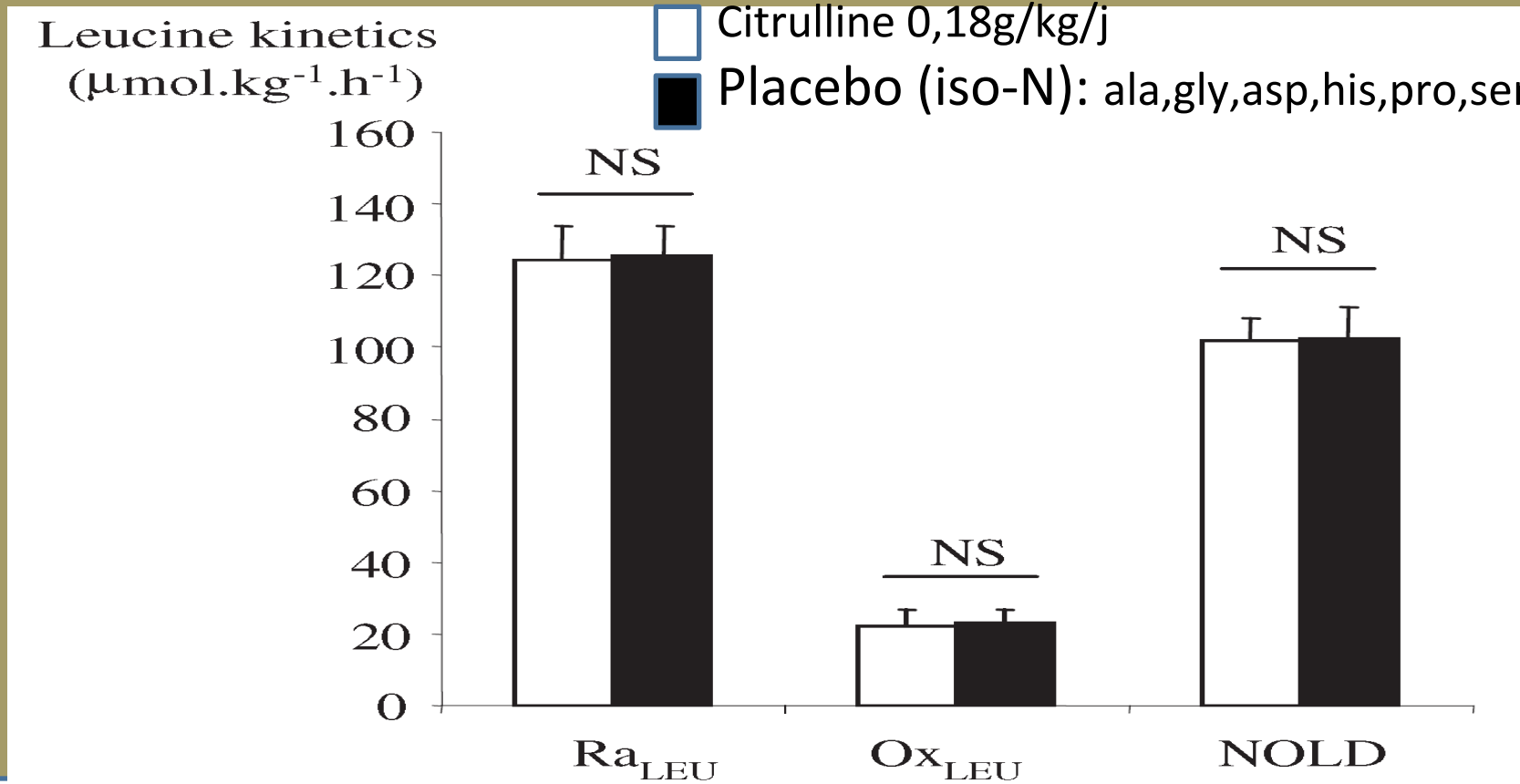
Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Original article

Oral citrulline does not affect whole body protein metabolism in healthy human volunteers: Results of a prospective, randomized, double-blind, cross-over study

Ronan Thibault [a,b,c], Laurent Flet [d], Fabienne Vavasseur [c], Marie Lemerle [b], Véronique Ferchaud-Roucher [e], Denis Picot [f], Dominique Darmaun [a,b,c,*]



Quelques placebos utilisés dans des essais cliniques sur la glutamine chez l'adulte

	Dose de glutamine	Placebo	Critère de jugement	Critique
Stehle et al, *Lancet* 1989 **Chirurgie cancer colique n=12**	1,4 g/kg/j Soluté d'acides aminés + 0,35 g/kg/j alanyl-glutamine	1,4 g/kg/j Soluté d'acides aminés + 0,36 g /kg/j alanine + glycine	Bilan N sur 5j (gN/kg/j) -7·1±2·2 vs. -18·1±1·7	Effet positif de la glutamine ? ou effet délétère de la glycine ? Simple effet de 'remplissage' du pool de GLN ?
Déchelotte et al, *Crit Care Med* 2006 **Patients de réanimation n=114**	1,5 g/kg/j soluté d'acides aminés + 0,5 g/kg/j alanyl-glutamine	1,5 g/kg/j soluté d'acides aminés + 0,7 g/kg/j alanine +proline	Complications 41% vs. 61%; incidence des pneumopathies 10 vs. 19; $p < .05$	Proline est également précurseur de citrulline et arginine

Quelques placebos utilisés dans des essais cliniques sur la glutamine chez le nouveau-né

TABLE 3. Primary Outcome of Death or Late-Onset Sepsis

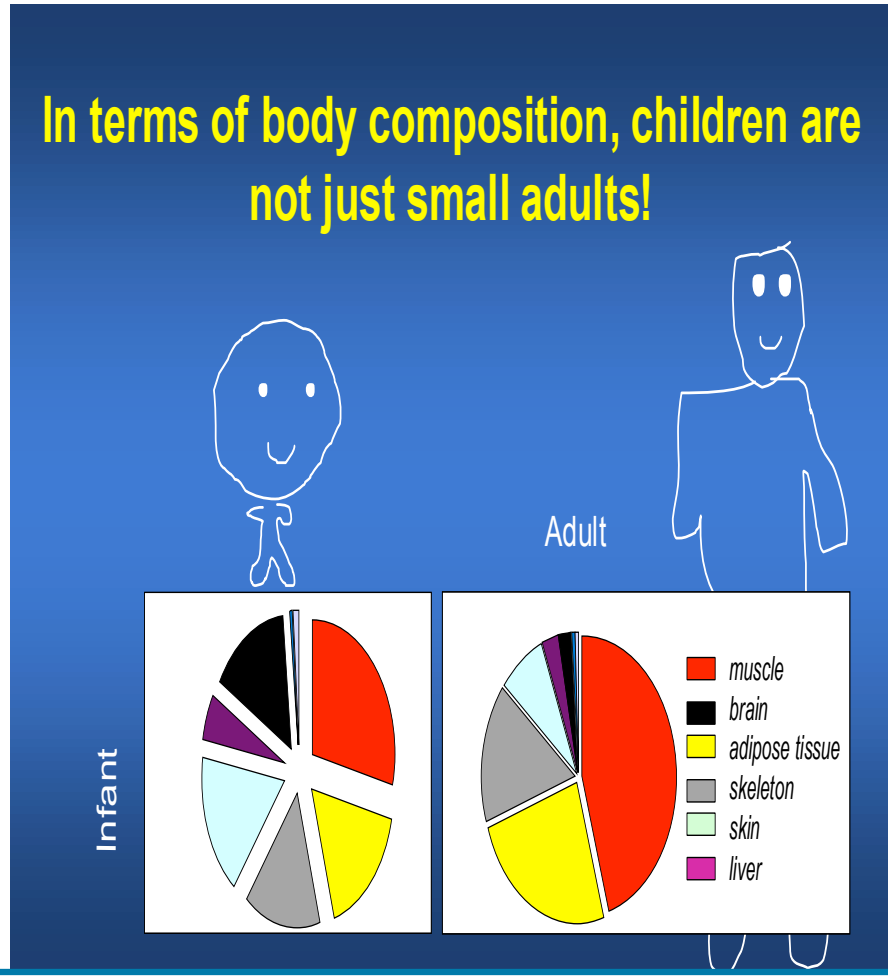
Outcome	Glutamine (n = 721)	Control (n = 712)	RR (95% CI)	P Value
Death or late-onset sepsis, n (%)				
All infants	370 (51)	343 (48)	1.07 (0.97, 1.17)	.18
Birth weight, 401–750 g	206/325 (63)	197/322 (61)		
Birth weight, 751–1000 g	164/395 (42)	146/390 (37)		
Death, n (%)	124 (17)	127 (18)	0.97 (0.78, 1.21)	.75
Late-onset sepsis, n (%)	301 (42)	273 (38)	1.10 (0.98, 1.24)	.13

Poindexter et al, *Pediatrics 113*:1209-1215, 2004

Quelques placebos utilisés dans des essais cliniques de la glutamine chez le nouveau-né

	Dose de glutamine	Placebo	Critère principal de jugement	Critique
Poindexter et al, *Pediatrics* 2004 grands prématurés de J3 à J120 n=1421	1,7 g/kg/j soluté d'acides aminés + 0,5 g/kg/j glutamine	2,2 g/kg/j soluté d'acides aminés	Infections Mortalité NS	Seul le groupe placebo avait des apports proches des besoins du prématuré à J7 (>3,5 g/kg/j) ➔la GLN compense les effets délétères d'une NP hypo-protéique ?
Des Robert et al, Pediatr Res 2002 grands prématurés à J3 n=12	1,5 g/kg/j soluté d'acides aminés + 0,5 g/kg/j glutamine	2g/kg/j soluté d'acides aminés	Flux de ^{13}C-leucine ↓ protéolyse ↓ synthèse protéique →bilan protéique inchangé	'Placebo'=Primène® très riche en leucine : apport en leucine plus élevé dans le groupe 'placebo' → stimulation de la synthèse protéique ?

Pourquoi le placebo devrait-il être adapté à la population étudiée? exemple de la pédiatrie



- Le renouvellement protéique varie avec l'âge → besoins en acides aminés *différents quantitativement*
- La composition des protéines tissulaires en acides aminés diffère d'un organe à l'autre, or la taille des organes varie selon l'âge → les besoins sont *qualitativement différents* entre enfant et adulte
- Certains *acides aminés sont conditionnellement essentiels* chez l'enfant

Journées Francophones de Nutrition

1) Le placebo devrait être iso-azoté puisque l'apport d'azote protéique *per se* a un effet sur la synthèse protéique
2) *La teneur du placebo en acides aminés essentiels pose problème* (par définition, leur omission suffit à négativer le bilan azoté); le placebo devrait-il être sans acides aminés essentiels?
3) Mais *les acides aminés non-essentiels ne sont pas aussi non-essentiels qu'ils en ont l'air*…certains sont conditionnellement essentiels, certains sont esssentiels pour des fonctions autres que le maintien du bilan azoté
4) Exemples de 'bons' et de 'mauvais' placebos: le résultat d'un essai dépend-il du choix du placebo?

Que faire en pratique? comparer le 'nouveau' substrat à :

1) un 'placebo mélange' plutôt qu'un acide aminé isolé
2) le 'meilleur' mélange, c.à.d. celui dont la composition est adaptée à la population (âge) et à la situation clinique (déficience d'organe, etc)
3) le placebo (et l'acide aminé candidat) devrait être donné *en plus de l'apport standard plutôt qu'en remplacement*