

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1514

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Géraldine FAURE

Le 04 Avril 2014

Carnitine libre plasmatique chez le patient polytraumatisé :

Influence de l'association à un traumatisme crânien

Directeur de thèse : **Dr Jean Marie CONIL**

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Monsieur le Docteur Jean Marie CONIL

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



Carnitine libre plasmatique chez le patient polytraumatisé : influence de l'association à un traumatisme crânien.

1.Introduction.....	2
2.Matériels et méthodes	5
a.Caractéristiques cliniques.....	5
b.Caractéristiques biologiques.....	6
c.Prise en charge nutritionnelle.....	7
d.Méthodologie statistique.....	7
3.Résultats.....	8
4.Discussion.....	16
5.Conclusion.....	21
Bibliographie.....	22
Annexes.....	25

1. Introduction

Le patient polytraumatisé présente de façon précoce une dépense énergétique majeure, un hyper catabolisme avec une protéolyse massive notamment musculaire, une lipolyse et un déficit en micronutriments [1, 2].

L'inadéquation entre dépense énergétique et apports calorico-azotés est à l'origine d'une majoration de la morbi-mortalité [3-5]. Les recommandations actuelles préconisent la mise en place précoce d'une nutrition artificielle qui semble diminuer la survenue d'infections et la sévérité des défaillances viscérales [6-8].

De nombreuses études ont évalué le bénéfice de la pharmaco-nutrition notamment l'apport de nutriments tels que la glutamine et les huiles de poisson [9-11]. Ces données évoquent un bénéfice chez le patient polytraumatisé, mais aussi chez le brûlé ou en période post opératoire. Elles tendent à montrer une diminution des complications infectieuses, de la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation [12]. Elles ont été remises en cause récemment [13].

Peu d'études ont étudié le statut en carnitine du patient polytraumatisé [14-16] alors que cette molécule est l'élément clé d'une des voies métaboliques des lipides, la β -oxydation. La lipolyse est une source majeure d'énergie durant cette phase d'hyper catabolisme liée à l'agression tissulaire aiguë.

La carnitine est une amine quaternaire, de bas poids moléculaire, découverte en 1905. Localisée dans le muscle, elle a été nommée carnitine dérivée du mot latin « carnis » qui signifie chair. En 1955, Fritz est le premier à découvrir le rôle de la carnitine sur le métabolisme oxydatif des acides gras à longue chaîne, s'effectuant au sein même des mitochondries [17]. En 1962, la forme physiologique active de la carnitine, l'isomère L (-) ou Lévo-carnitine a été identifiée, l'isomère D (+) étant biologiquement inactif (cf annexes : figure A). Depuis, les connaissances sur le métabolisme et le rôle de la carnitine ont beaucoup progressé et les conséquences des déficits primaires comme secondaires ont été décrites.

Chez l'Homme, 75% de la carnitine provient de l'alimentation (régime omnivore). La carnitine est largement retrouvée dans l'alimentation d'origine animale (principalement la

viande rouge et les produits laitiers) par contre, sa disponibilité est plus limitée dans les végétaux. Les produits de nutrition artificielle ne contiennent pas de carnitine.

L'Homme ingère entre 2 et 12 $\mu\text{mol/kg/jour}$ de carnitine [18]. L'autre partie de la carnitine (25%) provient d'une synthèse endogène (cf annexes : Figure B) et les principaux sites de production sont le foie, le rein et le cerveau [19]. Deux acides aminés essentiels sont nécessaires pour la synthèse endogène : la méthionine et la lysine.

In vivo, la carnitine existe sous deux formes. Une forme libre et une forme acylée. Physiologiquement 80 à 85% de la carnitine existe sous forme libre à une concentration plasmatique comprise entre 36 et 46 $\mu\text{mol/L}$.

Les tissus les plus consommateurs de carnitine, les muscles cardiaques et squelettiques ne peuvent pas la synthétiser [20]. La concentration tissulaire en carnitine y est 20 à 50 fois supérieure à celle du plasma, il y a donc nécessité d'un transport actif pour la plupart de ces tissus [21]. Le principal transporteur membranaire est le transporteur OCTN2, transporteur sodium-dépendant de haute affinité pour la carnitine exprimé de façon importante au niveau des reins, des muscles squelettiques et du cœur. Il existe également d'autres transporteurs de la carnitine, ayant une affinité moindre (transporteurs OCTN1 et transporteur ATB⁺) [21]. Au niveau cérébral les transporteurs de carnitine sont essentiellement OCTN2 et ATB⁺ [22].

L'excrétion de la carnitine est urinaire, mais la majorité de la carnitine est réabsorbée au niveau des tubules rénaux [21].

La carnitine assure essentiellement le transport des acides gras à longues chaînes au sein de la mitochondrie. Chez l'Homme, les acides gras sont d'origine exogène et les besoins sont largement couverts par l'apport alimentaire. Certaines cellules (en particulier les hépatocytes et les adipocytes) sont capables de synthétiser des acides gras endogènes. En situation normale, le niveau de synthèse est bas sauf en cas de régime hyper glucidique où l'acétyl-CoA issu de la glycolyse emprunte la voie de synthèse des acides gras. En cas de jeûne, stress ou exercice, les triglycérides de réserve du tissu adipeux sont hydrolysés et libèrent des acides gras qui sont alors soit métabolisés pour produire de l'énergie, soit remis en réserve. Différentes étapes de transport sont nécessaires avant que les acides gras pénètrent dans la mitochondrie pour y être oxydés (cf annexes : Figure C). La captation des acides gras à longue chaîne par les cellules est réalisée par des protéines membranaires de transport les FATP (Fatty Acid Transport Protein). Ces protéines sont retrouvées dans l'ensemble des tissus utilisant les acides gras et possèdent une activité acyl-CoA synthétase, suggérant ainsi que les acides gras sont rapidement convertis en acyl-CoA après translocation à travers la membrane cytoplasmique [18].

La carnitine joue un rôle essentiel au niveau du métabolisme énergétique des tissus (muscle cardiaque, squelettique) [19]. Elle est l'unique transporteur permettant aux acides gras à longues chaînes de pénétrer au sein de la mitochondrie où ils subiront la β -oxydation qui permet la synthèse via l'acétyl-CoA d'ATP mitochondrial.

A l'opposé le transport au sein de la mitochondrie des acides gras à chaîne courte (2 à 4 C) et à chaîne moyenne (6 à 12 C) se réalise par simple diffusion passive.

La carnitine joue également un rôle :

- dans la détoxification de métabolites potentiellement toxiques : cas de l'acide valproïque dont les métabolites pourront être épurés via la carnitine (sous forme de valproylcarnitine) ;
- de modulateur et régulateur des rapports intracellulaires des groupes acylés et acétylés ;
- de protecteur des membranes biologiques phospholipidiques : en re-captant les acyl-CoA faisant partie de la structure phospholipidique de ces membranes [23], et grâce à son action anti-oxydante (molécule réductrice). Les carnitine-palmitoyltransférases semblent en particulier avoir une fonction essentielle dans le processus de dé-acylation/ré-acylation des phospholipides membranaires de l'érythrocyte, entraînant une réduction de sa fragilité membranaire [24] ;
- dans le métabolisme des corps cétoniques où elle stimule leur utilisation extra hépatique et leur synthèse.

Des déficits primaires et secondaires en carnitine sont maintenant connus en particulier dans les situations de prématurité, d'insuffisance rénale notamment chez l'hémodialysé [25], d'insuffisance hépatique, de malnutrition et de nutrition parentérale exclusive [26].

Chez les patients de réanimation la littérature est peu contributive. Quelques études de faibles effectifs et datant des années 90 ont montré une diminution des concentrations de carnitine plasmatique et une augmentation de son excrétion chez des patients de réanimation, chirurgicaux, brûlés ou traumatisés [14-16, 27-30].

L'objectif principal de notre travail est d'analyser les concentrations de carnitine plasmatique libre et leurs facteurs de variation chez des patients polytraumatisés à la phase initiale après stabilisation hémodynamique.

2. Matériels et méthodes

Cette étude observationnelle a concerné 38 patients polytraumatisés adultes, hospitalisés dans l'unité de réanimation du C.H.U de Toulouse-Rangueil sur une période de 2 ans (de Juillet 2007 à Juin 2009). Elle a reçu l'accord pour publication du comité d'éthique de la recherche des hôpitaux de Toulouse (n°34-0513).

a. Caractéristiques cliniques :

Les scores de gravité étaient relevés lors de l'inclusion dans l'étude :

- L'IGS 2 ;
- L'ISS (Injury Severity Score) prenant en compte 6 topographies de lésions et comportant 5 niveaux de gravité (maximum 75 points). Une bonne corrélation existe entre ce score, la mortalité, la morbidité et la durée d'hospitalisation ;
- Le TRISS (Trauma Injury Severity Score) associant le Revised Trauma Score, l'ISS, l'âge, la nature du traumatisme, et permettant de calculer la probabilité de survie des traumatisés.

Pour chacun des patients on dehors du relevé du poids, de la taille et de l'index de masse corporelle (IMC) le jour de la mesure ont été calculés :

- Le poids idéal selon la formule de Devine [31] ;
- La masse maigre selon les équations [32] :
 - $[1,1 \times \text{poids actuel}] - [0,0128 \times \text{IMC} \times \text{poids actuel}]$ chez l'homme ;
 - $[1,07 \times \text{poids actuel}] - [0,0148 \times \text{IMC} \times \text{poids actuel}]$ chez la femme.

Tous les patients inclus étaient porteurs d'un cathéter artériel et d'une sonde vésicale.

b. Caractéristiques biologiques :

- Mesure de la carnitine libre plasmatique

Au troisième jour post-traumatique un dosage plasmatique de la carnitine libre et dans le même temps une mesure de la clairance de la créatinine sur les urines de 24 heures ont été réalisés.

Le Dosage de la carnitine a été réalisé par le laboratoire de biochimie à partir des reliquats des tubes de prélèvement du bilan habituel des patients. Les échantillons de sang (4mL) étaient placés dans des tubes héparinés et immédiatement centrifugés pour obtenir le plasma. Chaque échantillon était transféré dans deux récipients à -20 °C jusqu'à ce qu'ils soient analysés.

La concentration plasmatique de carnitine libre était déterminée après filtration par méthode enzymatique (spectrophotométrique) avec la carnitine acétyltransférase (CAT) et l'acétyl coenzyme A (SIGMA Chemical Co, UK ;BIOSENTEC, France). La réaction entre la carnitine et l'acétyl CoA en présence d'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB, aussi connu sous le nom de réactif d'Ellman) produit un composé chromogénique qui peut être détecté à 415 nm. La sensibilité de ce test est de 5 µmol/L [33, 34] et la concentration normale de carnitine libre est comprise entre 36-46 µmol/L.

- Mesure de la créatininémie et de la clairance de la créatinine

Toutes les créatininémies ont été mesurées par méthode colorimétrique de Jaffe modifié à l'aide de l'analyseur COBAS MIRA (ABX diagnostics).

L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) reposait sur la mesure de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) selon la formule $CL_{CR} = \frac{U_{CR} \times V}{S_{CR}}$ où la créatininurie (U_{CR}) et la créatininémie (S_{CR}) sont exprimées en µmol. L⁻¹ et V correspond au débit urinaire (diurèse) en mL. min⁻¹.

Le DFG a été secondairement estimé par la formule du CKD-EPI publiée en 2009 [35] (cf tableau annexes).

c. Prise en charge nutritionnelle:

La plupart de ces patients ont reçu, sauf contre-indications, en priorité une nutrition entérale dans les 48 premières heures, avec un objectif d'apport calorico-azoté à terme de 25 - 30 Kcal/Kg/j (en phase de récupération dite post-agressive).

Pour certains malades ayant bénéficiés d'un rendu rapide du dosage (réalisé au 3^{ième} jour), et lorsque une chute de concentration de carnitine libre était observée, de la L-carnitine (Levocarnyl®) était administrée à la posologie de 50 mg/Kg/j sans dépasser une posologie de 5 grammes par jour.

d. Méthodologie statistique

Etant donnée la variabilité importante des paramètres étudiés, les tests paramétriques ont été contrôlés dans tous les cas par des tests non paramétriques (corrélations de Spearman, Test U de Mann-Whitney) et les résultats sont exprimés en médiane [valeurs extrêmes]. Un test du Chi 2 a été réalisé pour les comparaisons des pourcentages. Pour mettre en évidence les facteurs indépendants de variation de la carnitine libre plasmatique, une analyse multivariée (régression logistique) a complété la démarche. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel StatView® software (SAS Institute Inc, version 5.0, Cary, NC, USA). Un $p \leq 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

3. Résultats

Les 38 patients, dont 10 femmes et 28 hommes étaient âgés de 40 ± 18 [16-76] ans. Il s'agissait de patients de gravité importante comme le montre le niveau des indices de gravité. Ces polytraumatisés étaient ventilés dans 81 % des cas sur une durée médiane de 9 [0 - 65] jours. La durée de séjour était de 18 [4 - 91] jours.

Leur admission en réanimation était motivée par un polytraumatisme sévère avec des lésions osseuses multiples et/ou viscérales dans 53% des cas (20 patients dont 5 avec des lésions osseuses seules et 15 avec des lésions osseuses et viscérales). Les lésions traumatiques étaient associées à un traumatisme crânio-cérébral chez 18 malades.

Ces patients cérébro-lésés avaient à l'admission en réanimation un score de Glasgow médian égal à 6 [3 -15] : six d'entre eux ont été transférés en Neurochirurgie au bout de 15,5 [5 - 44] jours. Pour les 12 autres, la durée de séjour en réanimation était estimée à 17,5 [5 - 91] jours. Deux patients ont été transférés en centre d'éveil en raison de séquelles neurologiques sévères.

La nutrition artificielle a été débutée entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour suivant l'admission chez 33 patients: 24 ont reçu une nutrition entérale exclusive, 2 une alimentation parentérale, et 7 une nutrition mixte (à partir de J4). Cinq polytraumatisés n'ont pas reçu de nutrition artificielle car une nutrition par voie orale a été possible dès J4.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de l'étude figurent dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: données démographiques et cliniques des 38 patients

	Médiane [range]
Age (années)	40 [16-76]
Poids (kg)	75 [51-120]
Taille (cm)	178 [153-190]
Poids idéal	77,7 [46 - 89]
Poids masse maigre	57,9 [39,2 - 81]
IMC (kg/m²)	25,25 [18,58-34,2]
IGS II	48,5 [12-64]
ISS	29 [10-66]
TRISS	0,216 [0,017-0,996]
PAM à J3	86 [67 – 104]
Fréquence cardiaque à J3	92 [58 -116]

Tableau 2: données biologiques des 38 patients

	Médiane [range]	Coefficient de variation (%)
Carnitine J3 ($\mu\text{mol/L}$)	18 [11-47]	37,8
Carnitine J10 ($\mu\text{mol/L}$) n= 9	70 [20 - 112]	62,4
créatinine plasmatique à J3	76 [51 - 155]	28,2
créatinine urinaire à J3 ($\mu\text{mol/L}$)	7979 [2354 - 19170]	51,2
Urée plasmatique (mmol/L)	5,25 [1,4 - 16]	49,4
Urée urinaire (mmol/L)	235 [55 - 490]	44,9
Clairance urée à J3 (mL/min/1,73 m^2) n =16	55,6 [28,9 – 146,6]	51,4
Clairance créatinine mesurée J3 (mL/min/1,73 m^2) n =30	137,5 [27-347]	46
DFG estimé à J3 par le CKD-EPI (mL/min/1,73 m^2)	99,6 [36,1-144]	27
pH à J3	7,4 [7,27 – 7,48]	7
Hémoglobine à J3 (g/dL)	9,1 [7,3 – 12,5]	14,8
Hématocrite à J3	27 [21 – 36,7]	14,5

La carnitine libre plasmatique était inférieure à la normale chez 95% des patients. La valeur médiane étant de 18 $\mu\text{mol/L}$ [11-47]. Le coefficient de variation de la carnitine libre

était de 38%. Seuls 2 patients présentaient une carnitine libre dans les limites de la normale respectivement 36 et 47 $\mu\text{mol/L}$.

Le pourcentage du déficit était important soit - 50 % [- 69 à - 31].

L'analyse univariée de l'influence des différentes covariables recueillies sur les concentrations plasmatique de carnitine libre montre une relation entre la carnitine libre plasmatique à J3 et :

- L'IMC ($p = 0,049^*$);
- la PAM ($p = 0,0154^*$);
- le DFG estimé par le CKD-EPI ($p = 0,0171^*$);
- la CL_{CR} mesurée ($p = 0,0378^*$);
- l'urée sanguine ($p = 0,0022^*$).

L'analyse des groupes de patients retrouve une carnitine libre plasmatique plus basse dans le groupe des polytraumatisés cérébro-lésés vs les polytraumatisés sans traumatisme crânien soit une carnitinémie à 17,72 $\mu\text{mol/L}$ [11 -36] vs 21,5 $\mu\text{mol/L}$ [11 - 47] avec $p = 0,031^*$ (figure 1).

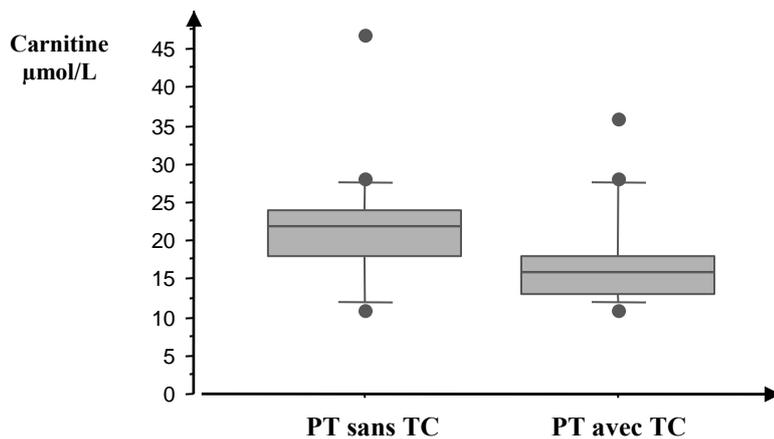


Figure 1 : Carnitine libre plasmatique chez les polytraumatisés avec traumatisme crânien associé vs les traumatisés sans lésions traumatiques cérébrales.

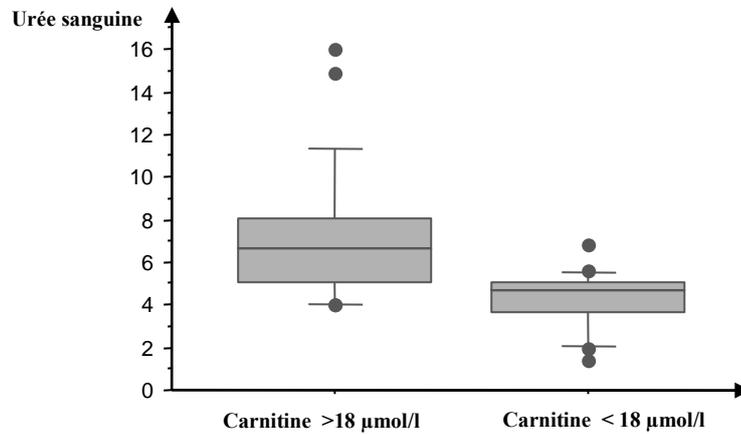
En considérant les patients ayant une carnitine inférieure ou supérieure à 18 $\mu\text{mol/L}$ (médiane des valeurs) on retrouve les données illustrées dans le tableau 3.

Tableau 3 : comparaison des facteurs de variation de la carnitinémie chez les patients présentant une concentration de carnitine inférieure à 18 $\mu\text{mol/L}$ vs les autres polytraumatisés.

	Carnitine plasmatique libre < 18 $\mu\text{mol/L}$	Carnitine plasmatique libre > 18 $\mu\text{mol/L}$	p
créatinine plasmatique à J3	73 [52-90]	87 [51-155]	0,1002
CKD-EPI à J3 (mL/min/1,73 m ²)	113,1 [69,8 -130,7]	87,9 [36-144]	0,0142*
Clairance créatinine mesurée J3 (mL/min/1,73 m ²) n =30	146,4 [82,3-271,2]	105,5 [30,3-319,3]	0,0603
Urée plasmatique à J3 (mmol/L)	4,7 [1,4-6,8]	6,7 [4-16]	0,0007*
Polytrauma avec TC	72%	20%	0,0037*

La représentation des valeurs d'urée sanguine et du CKD-EPI chez les patients avec une carnitine inférieure ou supérieure à 18 $\mu\text{mol/L}$ est illustrée dans la figure 2.

A



B

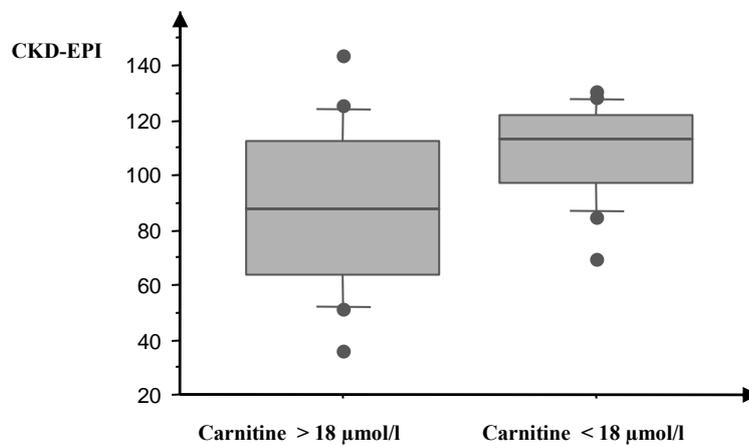


Figure 2 : Variations de l'urée sanguine (mmol/l) (A) et du CKD-EPI (B) chez les patients présentant une concentration de carnitine inférieure à 18 $\mu\text{mol/L}$ vs les autres polytraumatisés.

Dans le tableau 4 sont rapportées les caractéristiques cliniques et biologiques des patients présentant un polytraumatisme associé à un traumatisme crânien (PT + TC) vs les polytraumatisés sans TC

Tableau 4: comparaison des paramètres cliniques et biologiques des patients polytraumatisés avec traumatisme crânien (PT + TC) vs les polytraumatisés sans TC (PT sans TC)

	PT avec TC n= 18	PT sans TC n =20	P
IGS II	53 [14-64]	33,5 [12-64]	0,006*
TRISS	0,317 [0,017-0,996]	0,133 [0,017-0,666]	0,0613
ISS	29 [18-66]	28[17-48]	0,578
BMI	24,2 [18,8-31]	25,9 [18,5-34,2]	0,248
PAM	89 [76-100]	77,5 [67-104]	0,0210*
Carnitine plasmatique libre (µmol/l)	17,72 [11 -36]	21,5 [11 – 47]	0,031*
CL_{CR} mesurée (ml/min/1,73 m2) n =30	133,8 [72,5 – 271,2]	128,2 [30,3 – 319,3]	0,87
CKD-EPI (ml/min/1,73 m2)	104,4 [51,2 – 130,7]	97,9 [36 – 144]	0,558
Urée plasmatique à J3 (mmol/L)	4,95 [1,4-9]	5,6 [2-16]	0,242
Patients avec une Carnitine plasmatique libre < 18 µmol/L (%)	13 (72%)	4 (20%)	0,0028*

Deux patients (dont un dans le sous-groupe PT + PC) sont décédés (5%). Ils présentaient un TRISS et un ISS statistiquement plus élevés : TRISS à 0,83 vs 0,21 (p=0,006*) et ISS 53,5 vs 30 (p= 0,0035*). Leur carnitine plasmatique libre n'était pas différente de l'ensemble de la population.

L'analyse multivariée prenant en compte ces covariables permet dans un premier temps de rejeter la PAM en tant que facteur de confusion puisque la PAM est maintenue plus élevée chez les traumatisés crâniens : 89 mm Hg [76 - 100] vs 77,5 [67 – 104] avec p = 0,02*.

La régression logistique décrite dans le tableau 5, met en évidence l'influence des lésions cérébrales et de l'urée plasmatique sur la concentration de carnitine plasmatique libre au 3^{ème} jour d'évolution.

Tableau 5 : analyse multivariée des facteurs influençant les concentrations de carnitine plasmatique libre < 18 µmol/L

	Carnitine plasmatique libre < 18 µmol/L	
	p	Odd ratio [IC 95 %]
IMC	0,7328	0,939 [0,653-1,350]
Urée sanguine	0,0371*	0,293 [0,092 – 0,929]
CKD-EPI	0,2954	1,042 [0,965 – 1,126]
CL _{CR} mesurée (n= 30)	0,6479	0,994 [0,969 – 1,020]
PT avec TC	0,0151*	39 [2,038 – 772,4]

4. Discussion

Ce travail regroupe une des plus grandes séries de polytraumatisés bénéficiant d'un dosage plasmatique de carnitine libre.

Il met en évidence essentiellement 2 phénomènes :

- une chute des concentrations plasmatiques de carnitine libre;
- un déficit plus important de carnitine chez les polytraumatisés cérébro-lésés.

Les concentrations plasmatiques de carnitine libre sont effondrées avec une médiane de 18 $\mu\text{mol/L}$ [11-47] pour des concentrations normales comprises entre 36 et 46 $\mu\text{mol/L}$. Cette observation est en accord avec les données de la littérature. Dans des séries de patients de réanimation (brulés, chirurgicaux, septiques ou traumatisés) qui n'étaient pas exclusivement des polytraumatisés, les concentrations plasmatiques de carnitine étaient effectivement abaissées [15, 16, 27, 30]. Ce déficit moins important que celui observé chez nos patients était systématiquement associé à une excrétion urinaire augmentée quantifiée par des dosages urinaires de carnitine libre et d'acyl carnitine [14-16, 27, 29, 30].

Trois études concernent exclusivement les patients polytraumatisés : deux études de G. Cederblad en 1983 [14] et 1984 [15] ainsi qu'une étude de A.T. Davis publiée en 1988 [16].

Le premier travail de G. Cederblad analysait uniquement l'excrétion urinaire de carnitine chez 30 polytraumatisés recevant 5 types différents de nutrition parentérale exclusive. Dans sa seconde étude, G.Cerderblad a inclu 13 patients polytraumatisés, en fait polyfracturés (absence d'atteintes cérébrales ou viscérales) qui bénéficiaient également d'une alimentation parentérale exclusive. Une augmentation de l'excrétion urinaire de carnitine était retrouvée dans ces 2 études. Dans le second travail la majoration de la clairance rénale de la carnitine était associée à une diminution significative au 4ème jour, des concentrations plasmatiques de carnitine libre (carnitinémie à J4: 35,1 $\mu\text{mol/l}$). La diminution observée chez ces 13 polyfracturés était cependant moins importante que celle de notre série, différence probablement en lien avec une agression tissulaire moins sévère.

L'étude de A.T. Davis en 1988 [16] concernait 20 patients recevant en cross over 4 types différents d'alimentation parentérale. Ils étaient randomisés en quatre sous-groupes (5 malades par sous-groupes) différenciés par le type d'apports caloriques et azotés. Deux groupes recevaient une nutrition avec apport calorique glucidique exclusif, deux autres avec apport calorique lipidique exclusif. Dans les groupes « nutrition glucidique (n=10) » et « nutrition lipidique (n=10) » était ajouté un apport protéique enrichi par des acides aminés ramifiés en proportion variable (19 ou 44 %). Dans tous les groupes l'excrétion urinaire de carnitine était largement augmentée, d'un facteur 10 en moyenne. L'étude retrouvait une augmentation significative à J8 des concentrations de carnitine plasmatique dans les groupes « nutrition lipidique » ($37,4 \pm 4,1$) vs « nutrition glucidique » ($28,9 \pm 3,4$) quel que soit leur apport protéique. Les résultats de ce travail de Davis peuvent être remis en cause en raison du faible effectif, d'une nutrition par voie parentérale exclusive (non recommandée actuellement en dehors des contre-indications à une alimentation entérale), d'une méthodologie statistique non adaptée. Aucune information n'était donnée sur le niveau de gravité ou sur le nombre de patients traumatisés crâniens. Les résultats sont peu comparables à ceux de notre série car les mesures étaient effectuées vers j7 ou j8 vs j3. Dans notre travail seuls 2 patients sur 38 bénéficiaient d'une nutrition parentérale exclusive.

En synthèse après analyse de la littérature, les travaux étudiant la carnitine chez les polytraumatisés sont peu nombreux et anciens. Ils montrent clairement une augmentation de l'excrétion urinaire de carnitine. La diminution des concentrations de carnitine plasmatique libre est retrouvée mais elle est moins importante que chez nos patients.

Notre étude observationnelle ne permet pas de déterminer avec certitude les mécanismes responsables de la diminution de la carnitinémie. Peuvent cependant être évoqués:

- une diminution de la synthèse de novo et des apports exogènes ;
- une augmentation de l'élimination ;
- une majoration de l'utilisation ;
- une association des divers mécanismes.

La diminution de la synthèse endogène de carnitine peut être liée à un défaut d'apport en acides aminés essentiels dont la lysine et la méthionine. Ce déficit d'apport est en pratique clinique constamment retrouvé au 3^{ème} jour où dans la grande majorité des cas, les patients ne

recevaient pas des apports protéino-énergétiques correspondant à leurs besoins. Le défaut d'apports exogènes est obligatoirement en cause puisque les solutions de nutrition entérale ou parentérale sont dépourvues de carnitine et que chez ces patients seule la synthèse endogène (reins et foie) permet de couvrir les besoins.

L'augmentation de l'élimination peut être évoquée. Comme l'ont montré les 3 études pré-citées l'excrétion urinaire de carnitine est augmentée chez les polytraumatisés, phénomène illustré dans notre série par la relation statistiquement significative entre la carnitinémie et le DFG estimé. Le rein a un rôle primordial dans l'homéostasie de la carnitine [36]. Pourraient être en cause une augmentation de la filtration glomérulaire décrite chez les polytraumatisés et les brûlés [37, 38] et un défaut de réabsorption de la carnitine par les tubules rénaux en rapport avec une tubulopathie.

La relation entre les concentrations d'urée et de carnitine libre est retrouvée en analyse uni et multivariée. La carnitine est plus basse dans le groupe de patients avec une urée basse, le taux d'urée présentant une relation négative avec le DFG. Ce phénomène reste ici difficile à expliquer.

La majoration de l'utilisation est potentiellement en cause. Durant cette période d'hyper catabolisme, la β -oxydation des lipides devient une source importante d'énergie et la L-carnitine est alors largement utilisée. La chute de carnitine plus marquée chez les cérébro-lésés pourrait être en lien avec l'augmentation de la dépense énergétique. Chez le patient agressé, le traumatisme crânien représente la situation post-traumatique après la brûlure où la dépense énergétique reste la plus élevée [39]. La diminution de la carnitine libre plasmatique pourrait alors relever d'une adaptation métabolique.

La chute plus importante de la carnitinémie chez le patient polytraumatisé cérébro-lésé, à notre connaissance, n'a pas été décrite dans la littérature. Ce phénomène pourrait avoir des conséquences délétères si l'on considère les données expérimentales. Il est maintenant prouvé que la carnitine et notamment son ester l'Acétyl-L-Carnitine ont une action neuro-protectrice.

L'Acétyl-L-Carnitine augmenterait l'activité respiratoire cellulaire, restaurerait la production d'énergie et réduirait les lésions du stress oxydatif au sein du tissu cérébral ischémié [40, 41]. Elle a ainsi été proposée dans le traitement des pathologies neuro-dégénératives telles la

Maladie d'Alzheimer ou la Sclérose en Plaques. Des travaux expérimentaux sur des modèles animaux d'ischémie cérébrale générale et focale retrouvent cette même action neuro-protectrice. Un travail sur un modèle de traumatisme crânien modéré chez le rat montre de manière significative une diminution du volume des lésions cérébrales sur des coupes histologiques de cerveaux. Ce même travail où une série d'animaux ont reçu 7 jours d'une supplémentation en Acétyl-L-Carnitine a analysé 2 tests d'évaluation comportementale:

- le « beam walking », qui évaluait les capacités sensorimotrices avec 2 critères : temps de traversée (absence de différences) et comptage du nombre de faux pas (qui étaient moins nombreux dans le groupe supplémenté) ;

- le « Novel Object Recognition test (NOR test) » évaluant les capacités de mémorisation avec une meilleure performance dans groupe supplémenté [42].

L'effet neuro-protecteur, de la carnitine et l'observation de concentrations abaissées si elle est confirmée pourraient amener à prendre en compte ce phénomène dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Le traumatisme crânio-cérébral correspond à une atteinte complexe associant à des degrés variables contusions, lésions axonales diffuses, hémorragie, hypoxie. Ces lésions induisent des modifications métaboliques et chimiques responsables de mort cellulaire. Il est clair que devant ces lésions complexes de mécanismes différents, une réponse thérapeutique unique ne semble pas être la solution. Les données de notre travail ne permettent pas en l'état de proposer une supplémentation à des fins de neuro-protection.

Le déficit en carnitine chez ces patients cérébro-lésés pose le problème de l'utilisation du propofol. Une complication rare mais grave le PRIS syndrome, décrite pour la première fois en 1992 chez des enfants [43] a été définie en 1998 [44]. Le PRIS est lié à une atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale par inhibition d'une enzyme la carnitine panyltoyltransferase I qui permet le passage des acides gras à chaîne longue à travers la membrane externe des mitochondries.[45, 46]. Comme le souligne une revue récente de l'équipe de G.Orliaguet [47], les déficits acquis en canitine constituent un facteur de risque de PRIS syndrome et chez un de nos patients, traumatisé crânien (carnitinémie libre à 16 $\mu\text{mol/l}$), l'apparition d'urines vertes a eu pour conséquences l'arrêt de l'administration de cet agent.

Nous avons fait le choix d'une supplémentation en carnitine en prenant en compte le faible coût et l'absence de toxicité d'un produit très largement utilisé par ailleurs.

Les implications thérapeutiques face à la diminution de la carnitinémie ne sont pas claires. La diminution de la β -oxydation des acides gras à chaîne longue est contre-balançée par l'utilisation en nutrition artificielle de produits contenant en proportions importantes des acides gras à chaînes moyennes (qui pénètrent dans la mitochondrie en absence de carnitine). La plupart des produits de nutrition entérale utilisés en réanimation contiennent des triglycérides à chaînes moyennes (TCM). En nutrition parentérale, les émulsions lipidiques proposées par l'industrie contiennent toutes des TCM mis à part l'émulsion constituée d'huile d'olive et de soja (Clinoleic*). Le principe est d'apporter des acides gras à chaînes moyennes rapidement métabolisés et fournissant une énergie immédiatement disponible et des acides gras à chaînes longues qui seront utilisés plus lentement à des fins de synthèse (membranes cellulaires....).

L'apport de lysine et de méthionine est assuré par tous les produits de nutrition artificielle qui doivent fournir un apport optimal en acides aminés essentiels. Cependant la synthèse de novo peut ne pas suffire pour couvrir des besoins augmentés chez des patients présentant un hyper métabolisme et un stress oxydant. Dans ce contexte la supplémentation en L-carnitine peut être justifiée mais cette indication doit être validée. Une chute des concentrations de carnitine pourrait être le reflet d'une adaptation métabolique sans conséquence majeure. Ce phénomène adaptatif a été développé dans un éditorial du New England Journal of Medicine par G. Van den Berghe à propos d'un autre pharmaco nutriment la glutamine. Cette approche remet en question la démarche de supplémentation systématique dans les situations cliniques à risque de déficit en micro ou macronutriments et impose la réalisation d'études complémentaires.

5. Conclusion

Notre étude montre la fréquence et l'importance de la diminution de la carnitine libre plasmatique chez les patients polytraumatisés sévères en phase précoce. Cette chute des concentrations est plus marquée chez les patients cérébro-lésés.

Les conséquences cliniques de la chute des concentrations de carnitine n'apparaissent pas clairement dans cette série. Des données expérimentales incitent à poursuivre nos recherches afin d'analyser les conséquences fonctionnelles de ce déficit.

Les implications sur la prise en charge globale et nutritionnelle de ces patients doivent être précisées.

Bibliographie

1. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, Guarnieri G: **Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism.** *Nutrition* 1997, **13**:52S-57S.
2. Keel M, Trentz O: **Pathophysiology of polytrauma.** *Injury* 2005, **36**:691-709.
3. Hadley JS, Hinds CJ: **Anabolic strategies in critical illness.** *Curr Opin Pharmacol* 2002, **2**:700-707.
4. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, Stahel PF: **Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support.** *World J Emerg Surg* 2006, **1**:29.
5. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M: **Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:157-161.
6. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, et al: **ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care.** *Clin Nutr* 2006, **25**:210-223.
7. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR: **Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:2018-2027.
8. Seron-Arbeloa C, Puzo-Foncillas J, Garces-Gimenez T, Escos-Orta J, Labarta-Monzon L, Lander-Azcona A: **A retrospective study about the influence of early nutritional support on mortality and nosocomial infection in the critical care setting.** *Clin Nutr* 2011, **30**:346-350.
9. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, Teerlink T, Meuwissen SG, Haarman HJ, Thijs LG, van Leeuwen PA: **Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma.** *Lancet* 1998, **352**:772-776.
10. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, Lopez J, Acosta JA: **Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study.** *Nutrition* 2002, **18**:716-721.
11. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna PP, Gonzalez-Huix F, Lopez-Martinez J, Mijan A, Quecedo L, Casimiro C, Usan L, del Llano J: **Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review.** *Nutrition* 2003, **19**:805-811.
12. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G: **Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.).** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009, **33**:277-316.
13. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG: **A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2013, **368**:1489-1497.
14. Cederblad G, Schildt B, Larsson J, Liljedahl SO: **Urinary excretion of carnitine in multiply injured patients on different regimens of total parenteral nutrition.** *Metabolism* 1983, **32**:383-389.

15. Cederblad G, Larsson J, Schildt B: **Muscle and plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion in multiply injured patients on total parenteral nutrition.** *Clin Nutr* 1984, **2**:143-148.
16. Davis AT, Albrecht RM, Scholten DJ, Morgan RE: **Increased plasma carnitine in trauma patients given lipid-supplemented total parenteral nutrition.** *Am J Clin Nutr* 1988, **48**:1400-1402.
17. Fritz I: **The effect of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates.** *Acta Physiol Scand* 1955, **34**:367-385.
18. Rebouche CJ: **Carnitine function and requirements during the life cycle.** *FASEB J* 1992, **6**:3379-3386.
19. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL: **Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective.** *Mol Aspects Med* 2004, **25**:455-473.
20. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q: **Role of carnitine in disease.** *Nutr Metab (Lond)* 2010, **7**:30.
21. Vaz FM, Wanders RJ: **Carnitine biosynthesis in mammals.** *Biochem J* 2002, **361**:417-429.
22. Jones LL, McDonald DA, Borum PR: **Acylcarnitines: role in brain.** *Prog Lipid Res* 2010, **49**:61-75.
23. Hoppel C: **The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism.** *Am J Kidney Dis* 2003, **41**:S4-12.
24. Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, Dottori S, Molajoni F, Ramsay RR: **Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes.** *J Biol Chem* 1992, **267**:12673-12681.
25. Ahmad S: **L-carnitine in dialysis patients.** *Semin Dial* 2001, **14**:209-217.
26. Bowyer BA, Fleming CR, Ilstrup D, Nelson J, Reek S, Burnes J: **Plasma carnitine levels in patients receiving home parenteral nutrition.** *Am J Clin Nutr* 1986, **43**:85-91.
27. Nanni G, Pittiruti M, Giovannini I, Boldrini G, Ronconi P, Castagneto M: **Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985, **9**:483-490.
28. Pichard C, Roulet M, Schutz Y, Rossle C, Chiolo R, Temler E, Schindler C, Zurlo F, Furst P, Jequier E: **Clinical relevance of L-carnitine-supplemented total parenteral nutrition in postoperative trauma. Metabolic effects of continuous or acute carnitine administration with special reference to fat oxidation and nitrogen utilization.** *Am J Clin Nutr* 1989, **49**:283-289.
29. Tanphaichitr V, Lerdvuthisophon N: **Urinary carnitine excretion in surgical patients on total parenteral nutrition.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981, **5**:505-509.
30. Cederblad G, J. Larsson, H. Nordström, B. Schildt: **Urinary excretion of carnitine in burned patients.** *Burns* 1981, **8**:102-109.
31. Devine B: **Gentamicin Therapy.** *Drug Intell Clin Pharm* 1974, **8**:650-655.
32. Green B DS: **What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?** *Br J Clin Pharmacol* 2004, **58**:119-133.
33. Marquis NB FI: **Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissue.** *J lipid Res* 1964, **5**:184-187.
34. Cejka J KK: **Serum carnitine quantification.** *Clin Chem* 1992, **38**:304-305.
35. Levey AS SL, Schmid CH, et al: **A new equation to estimate glomerular filtration rate.** *Ann Intern Med* 2009, **150**:604-612.
36. Rebouche C: **Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism.** *Ann N Y acad Sci* 2004, **1033**:30-41.

37. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Lavit M, Samii K, Houin G, Tack I, Saivin S: **Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients.** *Br J Clin Pharmacol* 2007, **63**:583-594.
38. Minville V, Asehnoune K, Ruiz S, Breden A, Georges B, Seguin T, Tack I, Jaafar A, Saivin S, Fourcade O, et al: **Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study.** *Crit Care* 2011, **15**:R49.
39. Lefrant J-Y, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser J-C, Tamion F: **[Guidelines for nutrition support in critically ill patient].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2014.
40. Zanelli SA SN, Rosenthal RE, Fiskum G: **Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine.** *Ann N Y Acad Sci* 2005, **1053**:153-161.
41. Jones LL MD, Borum PR: **Acyl-carnitine: role in brain.** *Prog lipid Res* 2010, **49**:61-75.
42. Scafidi S al: **Neuroprotection by Acetyl-L-Carnitine after Traumatic Injury to the Immature Rat Brain.** *Dev Neurosci* 2010, **32**:480-487.
43. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C: **Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports.** *BMJ* 1992, **305**:613-616.
44. Bray RJ: **Propofol infusion syndrome in children.** *Paediatr Anaesth* 1998, **8**:491-499.
45. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J: **Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome.** *Lancet* 2001, **357**:606-607.
46. Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M: **Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome?** *Anesthesiology* 2005, **103**:909.
47. Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G: **[Propofol infusion syndrome].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2010, **29**:377-386.

Annexes

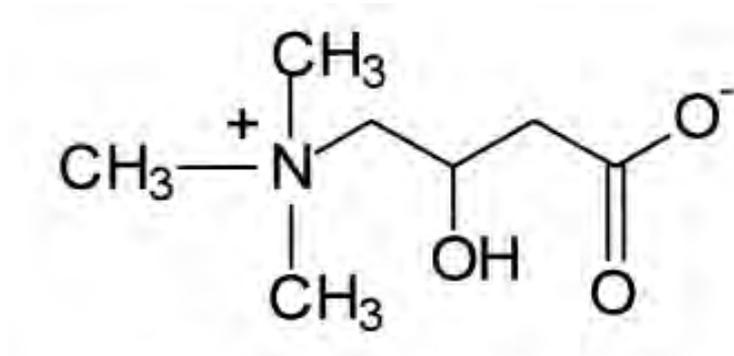


Figure A :

Structure de la L Carnitine (3-hydroxy-4-trimethylammoniumbutanoate)

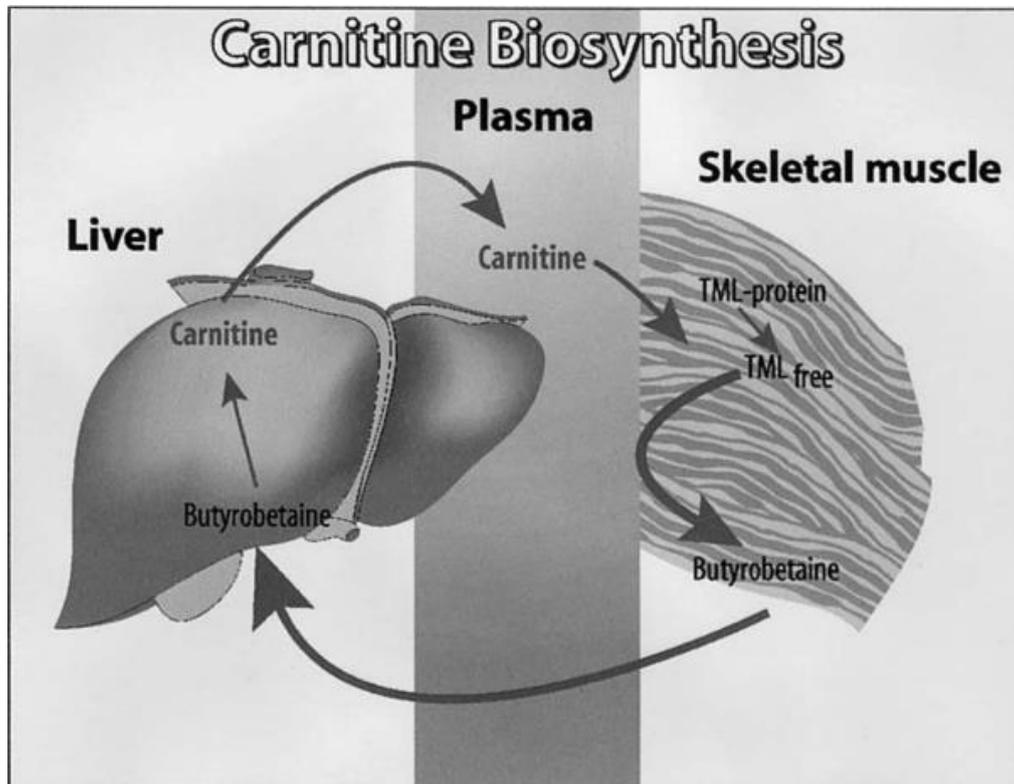


Figure B : Synthèse de la carnitine

La synthèse endogène de carnitine joue un rôle modeste dans l'homéostasie de la carnitine. La lysine, acide aminé essentiel, est convertie dans de nombreux tissus en triméthyl lysine (TML). Après une série d'étapes métaboliques, la TML est convertie en butyrobétaine. Les enzymes permettant ces réactions sont présentes dans la plupart des tissus. La conversion finale de la butyrobétaine vers la carnitine est catalysée par une enzyme trouvée uniquement dans le foie et les reins.

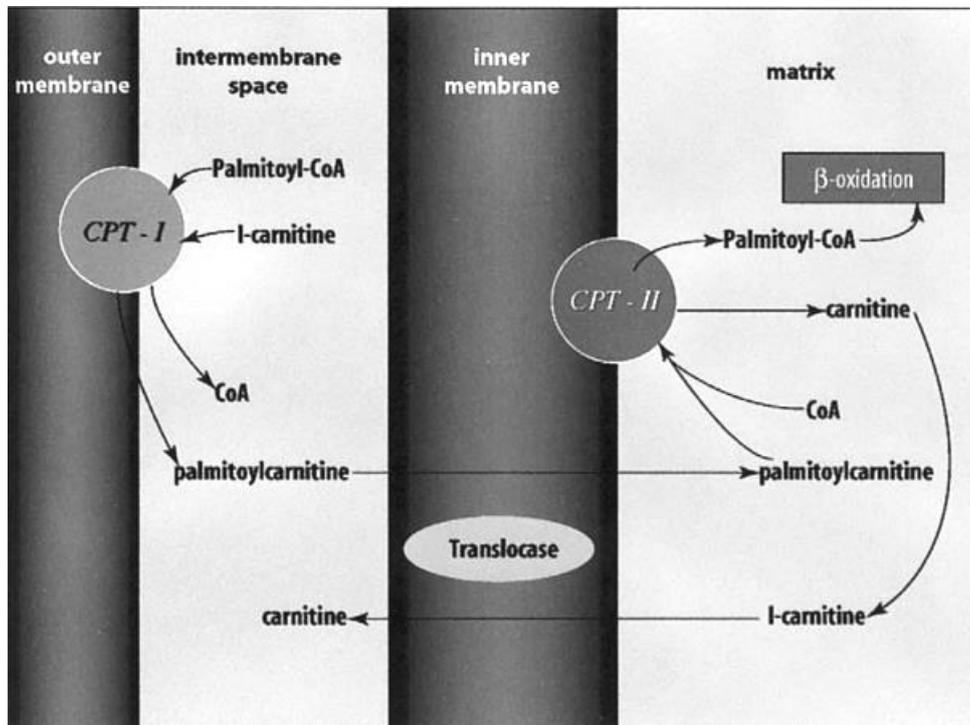


Figure C : Métabolisme lipidique. Rôle de la L-carnitine dans la production énergétique

Le système mitochondrial de la carnitine est un passage obligatoire pour la β -oxydation des acides gras à longues chaînes en catalysant leur transport dans la matrice mitochondriale. Ce système de transport comprend un CPT-I sensible au malonyl-CoA localisé sur la membrane mitochondriale externe, la carnitine (l'acylcarnitine translocase), une protéine intramembranaire et un CPT-II localisé sur la membrane interne du côté de la matrice. Les acyl-CoA formés au niveau de la membrane externe de la mitochondrie sont convertis en acylcarnitines catalysés par le CPT-I. Ces longues chaînes d'acylcarnitines sont ensuite transloquées dans la matrice mitochondriale dans une réaction d'échange catalysée par la carnitine-acylcarnitine translocase. Dans la matrice, les acylcarnitines sont alors converties en acyl-CoAs par CPT-II. Les acylCoAs sont ensuite libres d'entrer dans le processus de la β -oxydation.

Table : Equation CKD-EPI permettant l'estimation du DFG.

	Créatinine plasmatique(Scr) μmol/l (mg/dl)	Equation
Noir		
Femme	≤62 (≤0.7)	$GFR = 166 \times (Scr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{age}$
	>62 (>0.7)	$GFR = 166 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$
Homme	≤80 (≤0.9)	$GFR = 163 \times (Scr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{age}$
	>80 (>0.9)	$GFR = 163 \times (Scr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$
Blanc		
Femme	≤62 (≤0.7)	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{age}$
	>62 (>0.7)	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$
Homme	≤80 (≤0.9)	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{age}$
	>80 (>0.9)	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$

**CARNITINE LIBRE PLASMATIQUE CHEZ LE PATIENT POLYTRAUMATISE :
INFLUENCE DE L'ASSOCIATION A UN TRAUMATISME CRÂNIEN**

RESUME EN FRANÇAIS :

Les polytraumatisés présentent un hyper catabolisme et des besoins énergétiques importants. La carnitine est essentielle à la lipolyse, source d'énergie durant cette phase mais est absente des solutions de nutrition artificielle.

L'objectif de cette étude est d'analyser chez 38 polytraumatisés à la phase initiale, les concentrations de carnitine plasmatique libre et leurs facteurs de variation.

La carnitine plasmatique, avec une valeur médiane de 18 $\mu\text{mol/L}$ [11-47], est abaissée chez 95% des patients. Cette diminution est plus importante chez les polytraumatisés cérébro-lésés : 7,72 [11 -36] vs 21,5 [11 – 47] $\mu\text{mol/L}$.

En analyse univariée la carnitinémie est influencée par l'IMC, le DFG estimé par le CKD-EPI et l'urée sanguine. Chez les patients présentant les carnitinémies les plus basses ($< 18 \mu\text{mol/L}$), sont en cause (analyse multivariée) l'association à un traumatisme crânien et le niveau d'urée.

TITRE EN ANGLAIS: Plasma free carnitine depletion in multiple-trauma patients: influence of the association with traumatic brain Injury

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Carnitine ; polytraumatisé ; traumatisme crânien.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Jean Marie CONIL