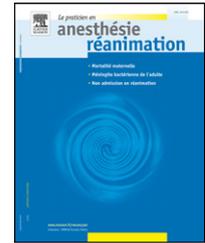




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# La nutrition peut-elle réduire la mortalité en réanimation ?

Does feeding reduce mortality in intensive care unit patients



René Chioléro<sup>a,\*</sup>, Jean-Charles Preiser<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine intensive adulte, CHU Vaudois, BH 08.610, Lausanne, Suisse

<sup>b</sup> Département de médecine intensive, CHU de Liège, Belgique

### MOTS CLÉS

Nutrition entérale ;  
Nutrition parentérale ;  
Glutamine ;  
Antioxydant ;  
Sélénium

### KEYWORDS

Enteral feeding;  
Parenteral feeding;  
Glutamine;  
Antioxidant;  
Selenium

**Résumé** La dénutrition, préalable ou secondaire au séjour en réanimation, est un facteur d'aggravation du pronostic. Une renutrition entérale précoce diminue la morbidité après chirurgie lourde ou polytraumatisme, les bénéfices de la nutrition parentérale sont plus discutés mais un apport calorique minimal (la moitié de la dépense énergétique au repos) doit néanmoins être maintenu. L'apport en glutamine par voie parentérale réduit les infections et la mortalité chez les patients gravement agressés. Chez les patients souffrant de sepsis sévère, l'apport d'antioxydant, dont le sélénium, a un impact positif sur le pronostic. Les suppléments combinés en acides gras polyinsaturés de type oméga-3 contenus dans l'huile de poisson et en vitamines antioxydant (C, E et  $\beta$ -carotène) pourraient améliorer les échanges gazeux et réduire la durée de ventilation chez les patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Cependant, l'immunonutrition pourrait aussi aggraver le pronostic des patients ayant une infection grave.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** In intensive care unit patients, preexisting or acquired denutrition has a negative impact on patients' outcome. Early enteral feeding decreases morbidity after major surgery and multiple traumas. The benefits of parenteral nutrition are controversial but there is a consensus to maintain a minimal caloric intake (50% of metabolic expense at rest). Glutamine intravenous supplementation decreases the incidence of sepsis and mortality in stressed patients. Supplementation with antioxidant, including selenium, positively impacts the outcome of patients suffering from severe sepsis. Combination of antioxidant vitamins (C, E et  $\beta$ -carotenoid) and

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [rene.chiolero@chuv.ch](mailto:rene.chiolero@chuv.ch) (R. Chioléro).

<sup>1</sup> Photo.

omega-3 fatty acids may improve gases exchanges and decrease the duration of controlled ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. Immunonutrition may nevertheless also worsen outcome of patients suffering from severe sepsis.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le soutien nutritionnel fait partie du traitement de base appliqué à tous les patients sévèrement agressés, en particulier à ceux qui nécessitent une prise en charge prolongée en réanimation. La première raison qui justifie un tel traitement est la prévention de la dénutrition, d'évolution rapide chez de tels patients. D'autres raisons sous-tendent l'utilisation d'un soutien nutritionnel agressif, en particulier, les besoins en antioxydants et nutriments spécifiques, le maintien de l'intégrité digestive et de l'immunité, la modulation des réponses inflammatoires. La relation entre nutrition et mortalité est complexe car le soutien nutritionnel influence l'évolution de la maladie critique par de multiples mécanismes. Cette complexité peut être illustrée par l'immunonutrition qui peut aggraver le pronostic vital lors de choc septique mais améliorer le pronostic lors de sepsis de gravité moindre. De nombreuses études montrent un bénéfice clinique associé au soutien nutritionnel mais ont une puissance insuffisante pour démontrer un effet sur la survie : c'est le cas des études de nutrition entérale précoce chez le polytraumatisé qui montrent une réduction des infections, mais pas d'effet significatif sur la mortalité qui est basse dans cette catégorie de patients. Par conséquent, cette dernière nécessite d'être validée par des études prospectives à grande échelle, en vue de minimiser l'influence de facteurs confondants.

L'objectif de cette revue est de résumer les données de la littérature concernant l'effet de la nutrition sur le devenir des patients de réanimation et de proposer une approche pratique fondée sur cette analyse.

## Importance de la balance énergétique et la dénutrition

La dénutrition exerce des effets dévastateurs chez les patients de toutes catégories. C'est particulièrement vrai chez les patients sévèrement agressés, chez qui la progression de la dénutrition est facilitée par de nombreux facteurs activés par la maladie critique : hypermétabolisme, catabolisme accéléré causé par la libération de multiples médiateurs de toutes sortes, fièvre, défaillance d'organe, en particulier, insuffisance rénale, etc.

Une cohorte prospective de 309 patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë et de défaillances d'organes modérées à sévères illustre la relation entre l'état nutritionnel et les complications [1]. Une épuration extrarénale était requise chez deux tiers des patients (intermittente chez 65% des cas, continue chez 11%). La mortalité hospitalière s'élevait à 39%, ce qui témoigne de la sévérité de l'agression. La prévalence de la malnutrition est déterminée par l'évaluation subjective globale, (*subjective global*

*assessment*, SGA), les variables anthropométriques ainsi que par des marqueurs biochimiques et immunologiques. Cette prévalence est particulièrement élevée dans cette population à risque puisque 42% des patients souffraient de dénutrition sévère, 16% de dénutrition modérée et que seuls 42% étaient bien nourris. La dénutrition était fortement associée à la mortalité (OR 7,2 ;  $p < 0,001$ ) et constituait à la régression multiple un facteur de risque indépendant de décès. La durée de séjour et l'ensemble des complications septiques et non septiques étaient significativement augmentés chez les patients dénutris, chez qui on observait une élévation de l'incidence des infections, chocs septiques, hémorragies, complications digestives, cardiaques et respiratoires.

Est-il possible de prévenir l'apparition d'une dénutrition accélérée en réanimation? La réponse est affirmative en se fondant sur la littérature.

*Plusieurs études et méta-analyses effectuées chez des patients chirurgicaux et traumatisés, montrent que la nutrition entérale précoce comparée au traitement standard (reprise de la nutrition orale sans soutien nutritionnel précoce), réduit les complications septiques et la durée de séjour parallèlement à une amélioration de la balance énergétique et protéique [2].*

Toutefois, il n'existe pas d'étude démontrant avec un niveau de preuve indiscutable l'effet du support nutritionnel sur la mortalité (étude témoin randomisée, etc.) [3].

Plusieurs études épidémiologiques basées sur des données collectées prospectivement dans des bases de données montrent une relation directe entre le délai de renutrition et le devenir clinique. C'est le cas d'une grande étude nord-américaine qui a analysé 4049 patients consécutifs de réanimation médicale, nécessitant une ventilation mécanique d'au moins 48 heures [4]. La comparaison entre les patients recevant une nutrition entérale précoce dans les premières 48 heures et des patients nourris après 48 heures démontre des effets bénéfiques importants (après comparaison croisée des patients à l'aide d'un score de propension) : baisse de la mortalité en réanimation et hospitalière, réduction de la fréquence des pneumonies nosocomiales de la durée d'hospitalisation en réanimation. Mille huit cent soixante-cinq patients bénéficient d'une nutrition entérale dans les premières 24 heures de la prise en charge : ce soutien nutritionnel très précoce est également associé à une réduction significative de la mortalité en réanimation et à l'hôpital. L'analyse à l'aide du score de gravité Apache II montre que ce sont les patients les plus sévèrement agressés qui bénéficient de la nutrition précoce.

Une étude observationnelle effectuée chez 52 patients du service de soins intensifs du centre hospitalier universitaire Vaudois ayant nécessité un séjour en réanimation d'au moins sept jours montre l'effet délétère de la nutrition hypocalorique prolongée [5]. L'analyse des données montre une relation directe entre l'importance de la balance énergétique négative et le nombre de complications, d'infections, la durée de séjour, de ventilation mécanique, ainsi qu'avec l'emploi des antibiotiques. Chez ces patients, une dette calorique de 10 000 kcal semble constituer un seuil à partir duquel le risque nutritionnel augmente. On réalise la valeur relativement basse de ce seuil si l'on considère qu'il est atteint après trois jours de jeûne absolu chez un patient fortement stressé et trois à cinq jours de nutrition hypocalorique, qui constitue le délai habituel de renutrition entérale.

S'il est évident que la voie entérale est toujours préférable, quand elle est contre-indiquée ou insuffisante, la place de la voie parentérale chez les patients de réanimation reste discutée. En l'absence d'étude prospective à large échelle, l'administration de calories à raison d'au moins 50 % de la dépense énergétique de repos représente un but minimal à atteindre à partir de cinq à sept jours de séjour en soins intensifs. Cette recommandation, validée par plusieurs sociétés de nutrition clinique et de réanimation (française, européenne, américaine) est revue à la hausse en cas de malnutrition protéoénergétique sévère préalable à l'agression. En général, l'administration d'un apport calorique correspondant de 20 à 25 kcal/kg par jour permet d'atteindre cet objectif. Sur le plan des protéines, un apport de 1,2 à 1,5 g/kg par jour est recommandé. Indépendamment de l'apport protéique total, l'apport spécifique en glutamine mérite une attention toute particulière chez le patient agressé.

## Glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le corps humain. Elle joue un rôle clé dans le métabolisme azoté, le transport d'azote entre les organes vitaux, le métabolisme énergétique de l'entérocyte et des lymphocytes dont elle constitue un substrat préférentiel et la régulation acidobasique. Elle constitue un précurseur du glutathion et possède une activité antioxydante, elle contribue aux systèmes de protection tissulaire lors d'agression chirurgicale via son effet sur les protéines de *heat-shock* [6]. Du fait d'un défaut de solubilité de la glutamine dans les solutions de nutrition parentérale d'acides aminés, l'effet de l'adjonction de glutamine par voie intraveineuse (0,2 à 0,5 g/kg par jour) a été étudié depuis quelques années. L'administration de solutions de dipeptides alanyl-glutamine améliore la balance azotée chez le patient agressé et module de nombreuses fonctions. Chez l'animal, elle réduit la translocation bactérienne digestive [7].

*Plusieurs études montrent que la glutamine par voie parentérale réduit les infections et la mortalité chez les patients gravement agressés (l'effet n'est significatif que dans une partie des études seulement).*

Les effets bénéfiques sont moins marqués lors d'administration entérale, en particulier, l'effet sur la mortalité. La réduction des infections a bien été démontrée lors de brûlure et de polytraumatisme grave. Ces résultats sont confirmés par plusieurs méta-analyses [7].

## Antioxydants

Le stress oxydatif constitue un des éléments constants de la maladie critique, il est particulièrement amplifié lors de traumatismes, d'agression chirurgicale ou lors de sepsis grave et joue un rôle clé dans l'amplification des réponses inflammatoires et immunitaires [8]. Lorsque le stress oxydatif est activé de manière incontrôlée, il favorise le développement de lésions tissulaires, de défaillance d'organes et finalement de défaillance multiviscérale.

Les patients sévèrement agressés souffrent de déplétion en antioxydants, dont l'importance est directement associée à la gravité de la maladie critique [9]. Parmi les mécanismes à l'origine de cette déplétion, on relève la carence relative de micronutriments cofacteurs de systèmes enzymatiques antioxydants, comme le sélénium, le cuivre, le zinc et le manganèse. Une étude concernant l'apport supplémentaire d'antioxydants, effectuée chez les grands brûlés, montre une réduction des infections, en particulier respiratoires, associée à une amélioration de la cicatrisation [10]. Toutefois, cette étude n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer un effet sur la mortalité qui était basse. Deux études randomisées contrôlées suggèrent que l'apport intraveineux de sélénium à haute dose exerce un rôle bénéfique lors de *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) ou de sepsis grave. Dans la première étude, 42 patients souffrant de sepsis sévère ont été randomisés pour recevoir du sélénium à haute dose (entre 535 et 35 µg/j dégressif, par voie intraveineuse) [11]. L'administration de sélénium était associée à une élévation de la concentration sérique ainsi qu'à une normalisation de l'activité de la glutathion-péroxydase. La mortalité était abaissée dans le groupe supplémenté (52 % versus 34 %,  $p=0,13$ ). La baisse du score Apache III était plus rapide dans le groupe traité, chez qui le recours à l'épuration extrarénale était moins fréquent. Dans une étude subséquente effectuée par le même groupe, 249 patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique ont été randomisés pour recevoir un apport très élevé de sélénium (1000 µg/j pendant 14 jours) [12]. Les résultats ont montré une baisse non significative de la mortalité sur l'ensemble de la population ( $p=0,11$ ), mais une réduction significative de la mortalité à 28 jours ( $p=0,049$ ), après exclusion des patients chez qui le protocole n'était pas respecté (analyse « perprotocole » versus « en intention de traiter »). La réduction de mortalité était retrouvée chez différents sous-groupes de patients : patients en choc septique, multidéfaillants. Ces doses très élevées de sélénium n'avaient pas d'effet toxique. Cette étude démontre la difficulté à mettre en évidence les bénéfices du soutien nutritionnel chez des patients sévèrement agressés, nécessitant une prise en charge en réanimation. Deux méta-analyses concluent que la supplémentation de sélénium est associée à une tendance à la baisse de la mortalité mais n'a pas d'effet sur les infections. En revanche, l'agrégation des données concernant l'apport combiné de

vitamines et d'éléments traces (dont le sélénium) montre un effet bénéfique significatif sur la mortalité.

## Huile de poisson et antioxydants

L'huile de poisson a de nombreux effets sur les organes et systèmes [13]. Il existe de nombreuses preuves que l'huile de poisson, riche en acides gras polyinsaturés de type oméga-3, réduit les réponses inflammatoires par des mécanismes complexes. L'apport supplémentaire d'huile de poisson peut se faire par voie orale, entérale et intraveineuse. Des mélanges nutritifs combinant huile de poisson, acides aminés spécifiques et antioxydants ont été développés. En réanimation, l'administration d'huile de poisson seule exerce des effets antiarythmiques et anti-inflammatoires, mais les études publiées ne montrent pas d'effet clair sur la mortalité.

L'effet d'une diète enrichie en huile de poisson, huile de bourrache et de vitamines antioxydantes (C, E et  $\beta$ -carotène) a été testé chez les patients souffrant de SDRA et de choc septique ou sepsis sévère. Une étude randomisée témoin a mis en évidence, après quatre à cinq jours de supplémentation entérale, une amélioration des échanges gazeux, une réduction de la durée de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation, ainsi qu'une baisse de l'apparition de nouvelles défaillances d'organes chez des patients traités pour SDRA [14]. Le nombre de macrophages et cellules inflammatoires était réduit dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire après quatre jours de traitement. La mortalité dans le groupe traité était abaissée mais de façon non significative.

Une étude randomisée témoin en double insu plus récente, effectuée chez des patients souffrant de choc septique ou de sepsis sévère recevant le même mélange nutritif, a mis en évidence une baisse de la mortalité de 37% dans le groupe traité [15]. Une amélioration de l'oxygénation dès le quatrième jour, une réduction du nombre de jours sans ventilation mécanique et une baisse de l'apparition de défaillance d'organes étaient également observées. On relevait une réduction de la fréquence des défaillances cardiovasculaires, rénales, hématologiques métaboliques et neurologiques. Ces résultats ont conduit les auteurs des *Canadian clinical practice guidelines for mechanically ventilated patients* à recommander l'utilisation de cette diète (Oxepa®) chez les patients ventilés souffrant de SDRA ou de choc septique, mais cette recommandation nécessite d'autres confirmations pour être considérée comme solide. Il faut relever que cette diète contient une importante quantité de lipides (environ 50% des apports caloriques totaux), ce qui est considéré par de nombreux experts comme excessif.

Ces données suggèrent que l'huile de poisson combinée aux antioxydants exerce plus d'effets bénéfiques que l'huile de poisson ou les antioxydants seuls.

## Immunonutrition

Le débat sur l'immunonutrition fait rage depuis de nombreuses années [16]. Ces diètes, généralement enrichies en arginine, glutamine, huile de poisson et antioxydants,

réduisent les infections et la durée de séjour chez les patients chirurgicaux, en particulier chez ceux qui nécessitent une chirurgie oncologique lourde. Leur effet est controversé lors d'infection grave. Plusieurs études suggèrent que l'immunonutrition augmente la mortalité lors de choc septique ou de sepsis sévère. D'autres suggèrent qu'elle pourrait la réduire lors de sepsis moins grave. Le mécanisme expliquant ce double effet semble faire intervenir l'arginine, qui joue un rôle immunomodulateur favorable lors d'infection de faible gravité et qui aggrave la vasoplégie et les défaillances circulatoires lors de sepsis grave et de stimulation maximale de la production de NO.

Il faut souligner que cinq méta-analyses ont été publiées sur l'immunonutrition, avec des conclusions différentes. La méta-analyse publiée avec les *guidelines* canadiennes montre un effet neutre sur la mortalité en réanimation, la prévention de l'infection et un effet bénéfique éventuel sur la durée de la ventilation mécanique et du séjour hospitalier [17].

## Conclusion

De nombreuses évidences montrent que la dénutrition est associée à une importante surmortalité en réanimation. Des évidences moins fortes montrent que le soutien nutritionnel précoce améliore le devenir des patients les plus gravement agressés. D'autres études plus récentes suggèrent que l'emploi de nutriments spécifiques peut, non seulement réduire la morbidité et la mortalité de ces patients, mais également l'aggraver. L'ensemble met en évidence l'importance d'une approche fondée sur preuve.

## Références

- [1] Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:581–93.
- [2] Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:773–6.
- [3] Preiser J, Chiolero R, Wernerman J. Nutritional papers in ICU patients: what lies between the lines? *Intensive Care Med* 2003;29:156–66.
- [4] Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006;129:960–7.
- [5] Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502–9.
- [6] Preiser JC, Wernerman J, Glutamine. A life-saving nutrient, but why? *Crit Care Med* 2003;31:2555–6.
- [7] Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006;65:236–41.
- [8] Grune T, Berger MM. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:712–7.
- [9] Lovat R, Preiser JC. Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:266–70.
- [10] Berger MM, Shenkin A. Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:711–6.

- [11] Angstwurm M, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807–13.
- [12] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118–26.
- [13] Calder PC. n3-polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S–19S.
- [14] Gadek J, DeMichele S, Karlstad M, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409–20.
- [15] Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325–33.
- [16] Bongers T, Griffiths RD. Are there any real differences between enteral feed formulations used in the critically ill? *Curr Opin Crit Care* 2006;12:131–5.
- [17] Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355–73.