



HAL
open science

Statut plasmatique en acides aminés et en oligo-éléments chez les patients à l'admission en réanimation : impact pronostique sur la morbi-mortalité

Hélène Lelandais

► To cite this version:

Hélène Lelandais. Statut plasmatique en acides aminés et en oligo-éléments chez les patients à l'admission en réanimation : impact pronostique sur la morbi-mortalité. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00706006

HAL Id: dumas-00706006

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00706006>

Submitted on 8 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hélène LELANDAIS

NEE LE 10 AOUT 1982 A EVREUX

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 AVRIL 2012

**Statut plasmatique en acides aminés et en
oligo-éléments chez les patients à
l'admission en réanimation.
Impact pronostique sur la morbi-mortalité.**

PRESIDENT DE JURY : PROFESSEUR P. DECHELOTTE

DIRECTEUR DE THESE : PROFESSEUR F. TAMION

MEMBRES DU JURY: DOCTEUR S. GRIGIONI (co-directeur)

: DOCTEUR F. ZIEGLER (co-directeur)

: PROFESSEUR A. LAVOINNE

PLAN :

I. INTRODUCTION

- 1.1. La réponse métabolique à l'agression
- 1.2. Intérêt du rapport phénylalanine/tyrosine en réanimation
- 1.3. La glutamine : un acide aminé particulier chez le patient agressé
- 1.4. La réponse métabolique à l'agression : les oligo-éléments (zinc et sélénium)
 - 1.4.1. Le zinc
 - 1.4.2. Le sélénium

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

III. MATERIELS ET METHODE

- 3.1. Type d'étude
- 3.2. Patients
- 3.3. Données recueillies
 - 3.3.1. Paramètres cliniques
 - 3.3.2. Paramètres biologiques nutritionnels initiaux
 - 3.3.3. Evénements survenus au cours du séjour

IV. STATISTIQUES

V. RESULTATS DE L'ETUDE

- 5.1. Caractéristiques générales de la population
 - 5.1.1. Paramètres cliniques
 - 5.1.2. Marqueurs nutritionnels
 - 5.1.3. Marqueurs hépatiques

- 5.2. Présence d'un choc septique à l'admission en réanimation
 - 5.2.1. Paramètres cliniques
 - 5.2.2. Marqueurs nutritionnels
 - 5.2.3. Marqueurs hépatiques
- 5.3. Survenue d'une infection nosocomiale pendant le séjour en réanimation
 - 5.3.1. Paramètres cliniques
 - 5.3.2. Marqueurs nutritionnels
 - 5.3.3. Marqueurs hépatiques
 - 5.3.4. Facteurs de risque
- 5.4. Décès en réanimation
 - 5.4.1. Paramètres cliniques
 - 5.4.2. Marqueurs nutritionnels
 - 5.4.3. Marqueurs hépatiques
 - 5.4.4. Facteurs de risque
 - 5.4.5. Hypothèses physiopathologiques

VI. DISCUSSION

- 6.1. Les principaux résultats
- 6.2. Les marqueurs protéiques
- 6.3. Les oligo-éléments
- 6.4. Les acides aminés

VII. LIMITES DE L'ETUDE

VIII. CONCLUSION

IX. REFERENCES

X. ANNEXES

Annexe 1 : fiche de suivi nutritionnel

Annexe 2 : variables prises en compte (dans les premières 24h)
pour le calcul du score IGS II

Annexe 3 : autres diagnostics

Annexe 4 : critères pris en compte pour le diagnostic d'infection
nosocomiale

Annexe 5 : index catabolique de Bistran

XI. LISTE DES ABREVIATIONS

I. INTRODUCTION :

1.1. La réponse métabolique à l'agression :

Les patients de réanimation présentent une agression métabolique induisant une réponse adaptative et systémique, mettant en jeu le système nerveux sympathique (élévation des catécholamines), le système endocrinien (augmentation du cortisol et syndrome de basse T3), ainsi que la production de médiateurs de l'inflammation (ex : cytokines pro-inflammatoires), à l'origine d'un hypermétabolisme avec augmentation de la dépense énergétique de repos (DER). Cet accroissement de la DER est en rapport avec le processus pathologique lui-même, la réponse de l'hôte à l'agression et l'action propre de certains traitements. Les besoins nutritionnels des patients en réanimation sont de ce fait significativement accrus.

A la phase aiguë, l'augmentation du taux circulant des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol et adrénaline) induit une insulino-résistance périphérique [1, 2] avec hyperinsulinisme, hyperglycémie, diminution de l'utilisation périphérique du glucose, inhibition de la lipolyse adipocytaire et augmentation de la synthèse hépatique de glucose. Il en résulte un déficit énergétique périphérique avec d'une part, une non utilisation du glucose, le substrat privilégié en situation aiguë, et d'autre part, une diminution des acides gras circulants et une synthèse quasi absente de corps cétoniques [2].

En conséquence, le métabolisme de l'agressé est réorienté vers un hypercatabolisme musculaire [2, 3], permettant de maintenir l'apport de substrats énergétiques [3] pour :

- La néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés (AA) glucoformateurs : alanine, arginine, cystéine, glutamine (Gln), glycofolle, histidine, isoleucine, méthionine, phénylalanine (Phe), proline, sérine, thréonine, tyrosine (Tyr), valine.

Une partie du glucose ainsi synthétisé sera recyclée en lactate via le cycle de Cori et en alanine via le cycle de Felig. Ces cycles futiles participent encore au déficit énergétique.

- La céto-genèse, à partir des AA céto-géniques: isoleucine, leucine, lysine, Phe, tryptophane, Tyr.
- La synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë, à l'origine d'une augmentation importante de la synthèse protéique totale du foie.

La masse maigre est la principale source énergétique lors de l'agression. On observe chez ces patients une diminution du captage des AA et de la synthèse protéique musculaire, ne permettant pas de compenser les pertes liées à la protéolyse accrue, aboutissant à une balance azotée négative [2, 3]. L'ensemble de ces phénomènes est à l'origine d'une augmentation du flux total d'AA [4, 5] en provenance du muscle périphérique, corrélée à l'intensité de l'hypermétabolisme [5] et associée aux variations du profil plasmatique [4, 6, 7] et musculaire en AA [8].

1.2. Intérêt du rapport phénylalanine/tyrosine en réanimation :

Lors de l'agression métabolique et notamment celle secondaire au sepsis, la protéolyse musculaire aboutit à un relargage prédominant de Phe dans la circulation comparativement à la Tyr [9] car la Phe ne peut pas être utilisée *in situ* pour la synthèse *de novo* d'alanine et de Gln à l'instar de la Tyr [9]. En effet, la phénylalanine hydroxylase (PAH) qui catalyse la conversion de la Phe en Tyr, est quasi-exclusivement présente dans le foie et à moindre mesure dans le rein [10]. Au niveau hépatique, la Phe est utilisée pour la synthèse des protéines intra-hépatiques et surtout pour la synthèse des protéines de la phase aiguë [9, 10]. Le taux d'extraction hépatique de la Phe est augmenté lors du sepsis [10] et il ne semble pas y avoir de baisse de l'activité de la PAH [9, 10] d'où une oxydation de la Phe inchangée. Enfin, l'excrétion rénale de Phe reste proportionnelle à son taux plasmatique et sa réabsorption n'est pas majorée à ce niveau [9, 10]. Parallèlement, l'utilisation hépatique de la Tyr semble selon les études, normale [11] ou augmentée [9] du fait notamment, de l'augmentation de l'activité de la Tyr transaminase. De plus, Rosenblatt S. *et al.* ont observé que l'incorporation de la Tyr dans les protéines était triplée chez les patients septiques [11]. L'augmentation du rapport Phe/Tyr lors du sepsis semble donc être le résultat d'un relargage musculaire massif de Phe qui excède les possibilités d'utilisation périphérique sans que son métabolisme ne soit altéré [10]. Cette hypothèse d'un hypercatabolisme sous-jacent, est renforcée par le

constat d'une déplétion intramusculaire en Phe chez les patients septiques [9]. Ainsi, le rapport Phe/Tyr est un bon indicateur de l'intensité de l'inflammation chez ces patients [9]. En revanche, chez certains patients sévèrement agressés, le rapport Phe/Tyr est peu augmenté, en rapport avec l'accumulation plasmatique de tous les AA aromatiques, notamment la Tyr. Ce profil plasmatique en AA, proche de celui observé en cas d'encéphalopathie hépatique est observé chez les patients qui décèdent en réanimation [6].

1.3. La glutamine : un acide aminé particulier chez le patient agressé :

La Gln est l'AA le plus abondant dans l'organisme et 60% sont stockés dans le muscle squelettique. Elle est hydrolysée par la glutaminase mitochondriale présente dans l'intestin et les hépatocytes péri-portaux. Sa synthèse *de novo* est possible grâce à la glutamine synthétase présente dans le muscle, les hépatocytes péri-veineux et le poumon.

D'un point de vue métabolique, ses fonctions principales sont :

- le transport d'azote vers le cycle de l'urée, indispensable pour la détoxification de l'organisme et le maintien d'une concentration plasmatique basse en ammoniac [12],
- la synthèse d'alanine comme substrat de la néoglucogenèse hépatique,
- la stimulation de la glycogénogenèse indispensable au maintien de la fonction musculaire [12],
- le contrôle de l'oxydo-réduction cellulaire en tant que précurseur du glutamate utilisé pour la synthèse de glutathion [12],
- la synthèse *de novo* d'AA et d'acides nucléiques au niveau de l'entérocyte [12],
- l'apport énergétique des entérocytes (et des cellules immunitaires de la lamina propria, des espaces intracellulaires et des plaques de Peyer) *via* son oxydation pour la production d'ATP [12].

Au niveau du système immunitaire, la Gln est une source d'énergie pour les macrophages, les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles (PNN). Le taux d'utilisation de la Gln intracellulaire est augmenté lors de l'activation de ces cellules

en réponse à un stimulus immunitaire, car son oxydation fournit l'ATP nécessaire et sa dégradation fournit de la purine et de la pyrimidine indispensables à la synthèse d'ADN et d'ARNm. La division cellulaire rapide des cellules immunitaires est corrélée à des besoins élevés en Gln et ne peut aboutir en son absence [13]. La Gln est donc indispensable à la mise en place d'une réponse immunitaire adaptée et efficace.

Lors de l'agression, les besoins accrus en Gln sont associés à une libération massive de cet AA par le muscle, alors que sa synthèse *de novo* n'est pas diminuée [14] et semble d'ailleurs être stimulée par les glucocorticoïdes. Malgré cela, la consommation périphérique de Gln peut excéder sa production et induire des taux plasmatiques et musculaires faibles de cet AA [15], d'où le concept d'AA « semi-essentiel » [3]. La déplétion en Gln entraîne une diminution de la synthèse protéique, aggravant la balance azotée négative, et limite les capacités de réponse métabolique, influençant négativement le pronostic [16]. En effet, chez le patient agressé, la Gln stimule la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë et notamment les « heat shock protein (HSP) » [17] en agissant comme « molécule de signal de stress » [16]. En cas de déplétion en Gln, ce système de protection tissulaire est défaillant exposant à un risque accru de dysfonction d'organe [16]. C'est notamment le cas pour l'intestin au sein duquel on constate une modification de l'écologie microbienne ainsi qu'une augmentation de la perméabilité épithéliale majorant le risque de translocation bactérienne et ses conséquences en terme septique [17].

1.4.La réponse métabolique à l'agression : les oligo-éléments (zinc et sélénium)

Chez le patient agressé, le stress oxydant est dû à l'activation des enzymes pro-oxydantes intervenant dans les réactions [18] :

- de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- de la phagocytose par les macrophages et les PNN (NADPH oxydase),
- de la détoxification du réticulum endoplasmique *via* le cytochrome P450,
- du catabolisme de l'ATP (xanthine oxydase),
- de transformation de certains ions métalliques (fer et cuivre).

Parallèlement, l'activité des enzymes antioxydantes (catalase, glutathion peroxydases (GPx), superoxyde dismutase (SOD), hème oxydase...) et des antioxydants endogènes (zinc, sélénium, vitamines C et E, FAD, NADP, glutathion, acide urique, bilirubine, albumine [18-20]...) [18], est insuffisante pour compenser l'augmentation de production des radicaux libres. Il en résulte un déséquilibre de la balance rédox en faveur des processus pro-oxydants [21]. Chez le patient de réanimation, le statut rédox est corrélé à la sévérité de l'agression [22]. Le stress oxydant entraîne des dégâts cellulaires et tissulaires irréversibles, en activant notamment, la peroxydation lipidique et les systèmes pro-apoptotiques [23]. Au stade ultime, ce processus aboutit à une dysfonction multi-viscérale et parfois, au décès [19, 20].

Les oligo-éléments (OE) sont des substances inorganiques constituant moins de 0,01% de la masse corporelle. Leur concentration est de manière constante inférieure à 50 µg/g de tissu ou de sérum. Ils n'ont pas de valeur énergétique propre mais ils sont en revanche, indispensables au bon fonctionnement métabolique. En leur absence, il s'installe des déficiences fonctionnelles, structurelles et biochimiques reproductibles [24]. Leur rôle au cours de l'agression est primordial du fait de leurs grandes fonctions :

- Anabolique, comme cofacteurs d'enzymes pour le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.
- Immunitaire, aussi bien dans l'immunité humorale, pour la production d'immunoglobulines, que dans l'immunité cellulaire, au niveau des macrophages, des PNN et des lymphocytes.
- De régulation de l'expression génique.
- Endocrinienne, participant à la synthèse et à la structure de certaines hormones dont ils peuvent également être les cofacteurs.
- De défense anti-oxydante, contre les radicaux libres.

Parmi l'ensemble des OE, le zinc (Zn) et le sélénium (Se) jouent un rôle particulièrement important dans la réponse de l'hôte à l'agression, notamment comme antioxydants, anti-inflammatoires et cofacteurs de la réponse immunitaire.

1.4.1. Le zinc :

La teneur corporelle totale en Zn est de 1,4 à 2,3 g. Il est majoritairement présent dans les os. Il est le cofacteur de plus de 300 systèmes enzymatiques et est indispensable à :

- La fonction immunitaire adaptative cellulaire (action mitogénique directe sur les lymphocytes T, fonctionnalité des CD₄T helper et cofacteur de la thymuline) et humorale (production de cytokines IL2 et d'immunoglobulines IgA, IgG, IgM) [25]. Son rôle dans l'immunité innée (chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie) est également reconnu [25]. Le déficit en Zn augmente l'expression du NF-Kappa B et de ces gènes cibles comme ceux des cytokines, aboutissant à une majoration de l'inflammation systémique dans un modèle de sepsis chez la souris [25].
- La fonction antioxydante, *via* son incorporation à la métalloprotéine cuivre-zinc SOD [20, 24].
- La fonction anabolique [18], comme cofacteur de l'ADN polymérase et de l'ADN synthétase, mais aussi par son rôle dans la synthèse de testostérone. Selon une étude de Wolman S.L. *et al.*, la supplémentation en Zn participe au retour à un bilan protéique positif [26].
- La fonction endocrinienne (ACTH, cortisol, GH, thymuline, testostérone, T3 et T4) et l'homéostasie du glucose (insuline).
- La cicatrisation comme stimulant de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire.

1.4.2. Le sélénium:

La teneur corporelle totale en Se est de 6 à 20 mg. Il se concentre majoritairement dans le foie et le rein.

Le Se est le centre actif de nombreuses sélénoprotéines qui jouent un rôle majeur dans les défenses antioxydantes [20, 24] et dont les principales sont : les GPx, les thioredoxines réductases et la sélénoprotéine P [27]. Cet effet a été la source d'une très abondante littérature sur le rôle de la supplémentation en Se et de son impact en terme de mortalité. Il est également impliqué dans le métabolisme thyroïdien (T3, T4)

[27], la réponse immunitaire cellulaire innée (chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie) et acquise (action mitogénique directe sur les lymphocytes T) ainsi que dans la réponse immunitaire humorale (synthèse de cytokines, d'immunoglobulines et de thymosine B4 [28]. Son rôle de modulateur de la réponse inflammatoire peut s'expliquer par différents mécanismes [29, 30] :

- l'inhibition du NF-Kappa B *via* la modulation de l'expression des gènes des sélénoprotéines,
- l'augmentation de la production hépatique de sélénoprotéines lors du sepsis, avec pour conséquence une diminution de la synthèse de la protéine C-réactive (CRP),
- les interférences avec la L-sélectine à la surface des monocytes et au niveau plasmatique.

Un statut nutritionnel optimal semble donc essentiel pour répondre aux variations métaboliques lors de l'agression. Ceci est d'autant plus important que les patients hospitalisés en réanimation sont dénutris et de ce fait, n'ont pas les réserves nécessaires pour répondre à l'augmentation des besoins métaboliques.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE:

Les objectifs de cette étude sont :

- De déterminer le profil nutritionnel en protéines (albumine (Alb), transthyrétine (TTR) et CRP), en oligo-éléments (Zn et Se) et en acides aminés (AA totaux, rapport Phe/Tyr et Gln), de patients agressés en réanimation, en présence ou non d'un choc septique au moment de leur admission. La présence d'un choc septique aggrave le pronostic de ces patients (première cause de mortalité dans les services de réanimation).
- D'évaluer la valeur pronostique de ces paramètres nutritionnels (en particulier la Gln), sur la survenue d'une infection nosocomiale ou du décès lors du séjour en réanimation.
- De comprendre les réponses métaboliques impliquées dans les phénomènes observés : décès et infection acquise.

III. MATERIELS ET METHODE :

3.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle dont le recueil de données a été réalisé entre le 28 juin 2007 et le 02 septembre 2008 dans le service de réanimation médicale du CHU de Rouen.

3.2. Patients :

Tous les patients admis dans le service de réanimation pour lesquels la fiche de suivi nutritionnel du service (annexe 1) a été validée, ont été inclus dans cette étude. Aucune supplémentation en Gln, notamment sous forme de dipeptide L-alanyl-L-glutamine, n'a été administrée aux patients au cours de l'hospitalisation en réanimation.

3.3. Données recueillies :

3.3.1. Paramètres cliniques :

Afin de définir au mieux les caractéristiques de la population étudiée, les variables suivantes ont été recueillies : âge, sexe, score de gravité évalué par l'IGS II (index de gravité simplifié) (annexe 2) et motif d'hospitalisation en réanimation.

Le motif d'hospitalisation a été défini à partir du diagnostic principal du séjour des patients, codé selon la nomenclature CIM-10. Les différents motifs d'hospitalisation ont été répartis ensuite en 6 groupes de pathologies :

- ✓ Sepsis sévère. Il est défini comme un syndrome inflammatoire systémique secondaire à une infection démontrée ou suspectée, associé à une défaillance d'organes.
- ✓ Choc septique. Il correspond à un sepsis sévère au cours duquel l'utilisation de catécholamines est indispensable pour maintenir une pression artérielle systolique > 90 mmHg.
- ✓ Arrêt cardio-respiratoire récupéré. Il s'agit d'un état de mort apparente avec abolition des pouls, absence de ventilation spontanée et absence de réponse à la stimulation.
- ✓ Choc cardiogénique. Il correspond à une insuffisance circulatoire aiguë avec dysfonction de la pompe cardiaque.
- ✓ Insuffisance rénale aiguë. Elle est définie comme une baisse brutale de la filtration glomérulaire.
- ✓ Autres diagnostics (annexe 3).

3.3.2. Paramètres biologiques nutritionnels initiaux :

Les concentrations plasmatiques de différents paramètres biologiques ont été dosées chez les patients, sur sang veineux, au cours des 72 premières heures suivant leur admission :

- ✓ Marqueurs protéiques nutritionnels et inflammatoires : Alb (N : 35 – 52 g/l), TTR (N : 0, 20 – 0, 45 g/l) et CRP (N : < 5 mg/l).
- ✓ Oligo-éléments : Zn (N : 0, 58 – 1, 17 mg/l) et Se (N : 0, 90 – 1, 65 µmol/l).
- ✓ AA : Gln (N : 430 – 750 µmol/l), Phe (N : 10 – 110 µmol/l), Tyr (N : 17 – 86 µmol/l) et AA totaux (N : 1578 – 4446 µmol/l).
- ✓ Marqueurs hépatiques : alanine amino-transférase (ALAT, N : 10 – 45 UI/l) et taux de prothrombine (TP, N : > 60%).

Les dosages biologiques ont été réalisés au laboratoire du CHU de Rouen. Les techniques utilisées en biochimie sont : la néphélométrie (BN II, Siemens) pour l'Alb, la TTR et la CRP, l'absorption atomique (AAAnalyst 800, Perkin Elmer) en mode flamme pour le Zn et en mode four pour le Se, la chromatographie en phase liquide avec coloration à la ninhydrine (Biochrome 30 +, Biochrome) pour

les AA et la technique enzymatique avec adjonction de phosphate de pyridoxal (Cobas 8000, Roche Hitachi) pour l'activité de l'ALAT. Le TP a été déterminé en hématologie par méthode mécanique (Star –R, Evolution Stago).

3.3.3. Evénements survenus au cours du séjour :

Trois événements majeurs ont été relevés au cours du séjour en réanimation des patients:

- ✓ la durée de séjour en réanimation,
- ✓ le décès en réanimation,
- ✓ la survenue d'une infection nosocomiale (annexe 4).

IV. STATISTIQUES :

Le travail d'analyse statistique des résultats a été effectué en utilisant le logiciel statistique SPSS V10.0.

Analyse descriptive : une analyse descriptive de toutes les variables a été réalisée et présentée par leurs effectifs, moyennes (\pm déviations standards) ou fréquences pour chacune des modalités observées.

Tests statistiques : les tests paramétriques utilisés ont été le test de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes, et le test du chi² de Pearson pour comparer deux variables qualitatives entre elles. Pour les comparaisons de proportions, quand la taille de l'effectif était inférieure à $n = 5$, un test non paramétrique, le test exact de Fisher, a été utilisé. L'ensemble des tests a été réalisé en considérant des hypothèses bilatérales.

Régression logistique : afin de déterminer les facteurs de risque d'infection nosocomiale et de décès en réanimation, une régression logistique a été réalisée. La régression logistique permet d'étudier la relation entre une variable dépendante qualitative à 2 classes et des variables explicatives quantitatives ou qualitatives. Dans le modèle multivarié, 3 facteurs de confusion potentiels ont été pris systématiquement en compte : l'âge (en années), le sexe (en pourcentage d'hommes) et le score IGS II. Toutes les variables significatives avec une p-value inférieure à 5% dans le modèle univarié ont été incluses dans le modèle final multivarié, en dehors de l'âge qui rentre en compte dans le score IGS II et des AA totaux qui comprennent la Gln, afin d'éviter un sur-ajustement. La durée de séjour qui n'est pas une donnée quantifiable à l'admission, n'a pas non plus été incluse dans le modèle final multivarié. Ceci a permis d'identifier des facteurs de risque indépendants. Les résultats ont été présentés sous forme d'odds ratio ajusté avec intervalles de confiance à 95%.

Corrélations : elles ont été obtenues par le test des rangs de Spearman.

Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme significative.

V. RESULTATS :

5.1. Caractéristiques générales de la population étudiée :

5.1.1. Paramètres cliniques (tableau 1) :

Au total, 223 patients ont été inclus.

La moyenne d'âge des patients est de $59,7 \pm 15,8$ ans.

Il s'agit d'une population majoritairement masculine (61%, n = 136). Le sexe ratio H/F est de 1, 56.

La durée moyenne de séjour en réanimation est de 14 ± 19 jours.

Le score IGS II moyen à l'admission est de 49 ± 24 .

La répartition des patients en fonction de leur motif d'admission est la suivante:

- sepsis sévère (13, 5%, n = 30),
- choc septique (13%, n = 29),
- arrêt cardio-respiratoire (13%, n = 29),
- choc cardiogénique (5, 4%, n = 12),
- insuffisance rénale aiguë (9, 4%, n = 21),
- autres diagnostics (45, 7%, n = 102).

5.1.2. Paramètres nutritionnels (tableau 1) :

➤ Protéines :

Les taux moyens d'Alb et de TTR sont bas (respectivement 25 ± 8 g/l et $0,13 \pm 0,08$ g/l) associés à des taux de CRP augmentés (141 ± 120 mg/l).

➤ **Oligo-éléments :**

Les taux moyens de Zn et de Se sont inférieurs à la normale (respectivement $0,47 \pm 0,21$ mg/l et $0,59 \pm 0,23$ μ mol/l)

➤ **Acides aminés :**

Les taux moyens d'AA totaux et de Gln sont normaux.

5.1.3. Marqueurs hépatiques (tableau 1) :

Le TP moyen est normal et l'activité moyenne de l'ALAT est très élevée dans la population étudiée.

5.2. Présence d'un choc septique à l'admission en réanimation :

5.2.1. Paramètres cliniques (tableau 1) :

La comparaison des paramètres cliniques (âge, sexe, score IGS II) des patients selon l'existence ou non d'un choc septique ne montre aucune différence significative en dehors de la durée de séjour en réanimation qui est significativement plus longue pour les patients admis pour un choc septique (« CS + ») ($p = 0,037$).

5.2.2. Marqueurs nutritionnels (tableau 1) :

➤ **Protéines :**

Les taux d'Alb et de TTR sont significativement plus bas chez les patients admis pour un choc septique ($p = 0,002$ pour ces deux paramètres) alors que le taux de CRP est significativement plus élevé dans ce groupe comparativement aux patients admis pour un autre motif ($p = 0,021$).

➤ **Oligo-éléments :**

Les taux de Zn et de Se sont significativement plus bas chez les patients admis pour un choc septique (respectivement $p = 0,009$ et $p = 0,037$).

➤ **Acides aminés :**

Le taux d'AA totaux est significativement plus élevé chez les patients admis pour un choc septique ($p = 0,011$).

Le rapport Phe/Tyr est significativement plus élevé chez les patients admis pour un choc septique ($p = 0,037$). Ce résultat est en lien avec une augmentation significative du taux de Phe qui est supérieur à la normale (N : 10 – 110 $\mu\text{mol/l}$) dans ce groupe ($144 \pm 117 \mu\text{mol/l}$ vs $91 \pm 55 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) tandis que le taux de Tyr est normale (N : 17 – 86 $\mu\text{mol/l}$) chez l'ensemble des patients admis pour un choc septique ou non, sans différence significative (résultats non présentés).

Le taux de Gln tend à être plus élevé chez les patients admis pour un choc septique (NS). Afin de mieux appréhender ce paramètre, nous avons réparti la population en trois groupes selon des seuils de glutaminémie à l'admission : $< 430 \mu\text{mol/l}$ (taux de Gln inférieur à la normale), $430 - 750 \mu\text{mol/l}$ (taux de Gln normal) et $> 750 \mu\text{mol/l}$ (taux de Gln supérieur à la normale) (figure 1). Une majorité de patients présentent une déplétion en Gln à l'admission en réanimation (56, 5%, $n = 126$).

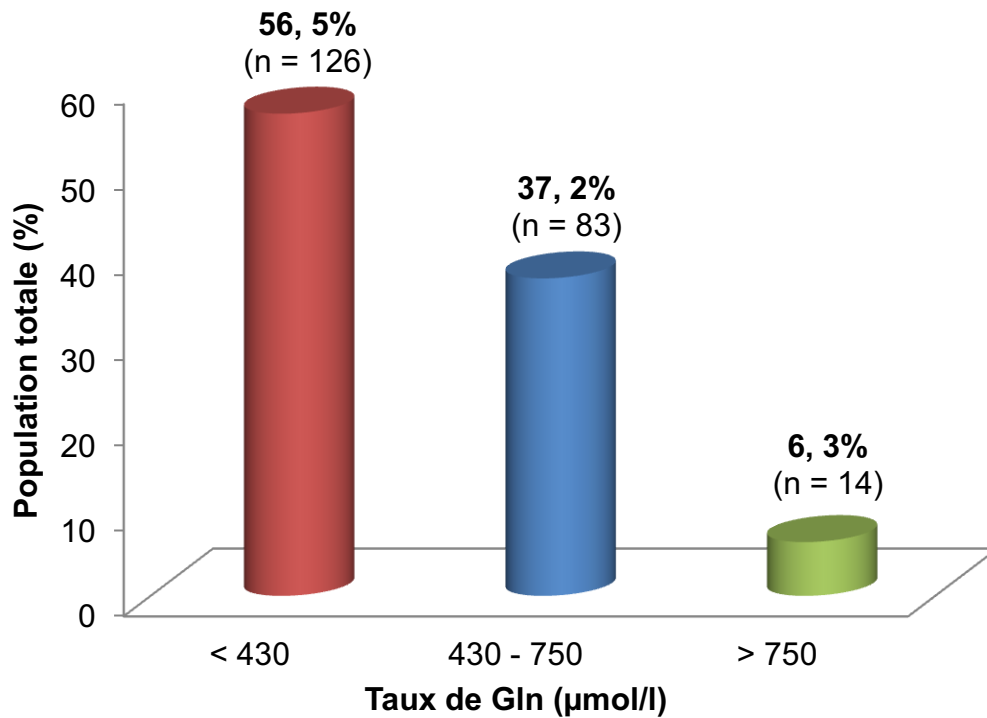


Figure 1 : répartition de la population totale en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission.

5.1.3. Marqueurs hépatiques (tableau 1) :

Le TP est inférieur à la normale et significativement plus bas chez les patients admis pour un choc septique ($56 \pm 19\%$ vs 65 ± 20 , $p = 0,010$) alors que l'activité de l'ALAT a tendance à être plus élevée dans ce groupe sans différence significative avec les patients admis pour un autre motif.

5.2. Survenue d'une infection nosocomiale pendant le séjour en réanimation :

Au total, près du tiers des patients (30, 9%, n = 69) des patients ont développés une infection nosocomiale lors de leur séjour en réanimation (« IN + »).

5.2.1. Paramètres cliniques (tableau 2) :

Chez les patients ayant développé une infection nosocomiale en réanimation la durée de séjour dans le service est significativement plus longue que pour les autres patients ($p < 0, 001$). Les autres paramètres cliniques (âge, sexe, score IGS II) ne semblent pas associés à la survenue de cet évènement.

5.2.2. Marqueurs nutritionnels (tableau 2) :

Le profil en protéines et en oligo-éléments est, dans les deux groupes de patients, identique à celui observé dans la population totale. Le taux de Zn est significativement inférieur chez les patients ayant développé une infection nosocomiale en réanimation ($p = 0, 040$).

On retrouve également dans les deux groupes de patients, un profil en AA totaux identique à celui de la population totale.

Le rapport Phe/Tyr est significativement plus élevé chez les patients ayant développé une infection nosocomiale en réanimation ($p = 0, 002$). Ce résultat est en lien avec un taux de Phe plus élevé ($103 \pm 62 \mu\text{mol/l}$ vs $96 \pm 71 \mu\text{mol/l}$, NS) et un taux de Tyr plus bas ($56 \pm 29 \mu\text{mol/l}$ vs $66 \pm 44 \mu\text{mol/l}$, NS) chez les patients ayant développé une infection nosocomiale en réanimation que chez les autres patients (résultats non présentés).

Le taux de Gln est inférieur à la normale et significativement plus bas chez les patients ayant développé une infection nosocomiale en réanimation ($397 \pm 186 \mu\text{mol/l}$ vs $504 \pm 338 \mu\text{mol/l}$, $p = 0, 016$). Le lien entre le taux de Gln et la survenue d'une infection nosocomiale a été étudié plus spécifiquement en utilisant

les trois mêmes seuils de glutaminémie que précédemment (figure 2). On observe que la prévalence des infections nosocomiales décroît de manière significative lorsque le taux de Gln augmente (respectivement 36, 5% pour un taux < 430 $\mu\text{mol/l}$, 25, 3% pour un taux compris entre 430 et 750 $\mu\text{mol/l}$ et 14, 3% pour un taux > 750 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0, 028$). La figure 3 montre que la survenue d'une infection nosocomiale est significativement associée à la déplétion en Gln (36, 5% pour un taux < 430 $\mu\text{mol/l}$ vs 23, 7% pour un taux ≥ 430 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0, 040$).

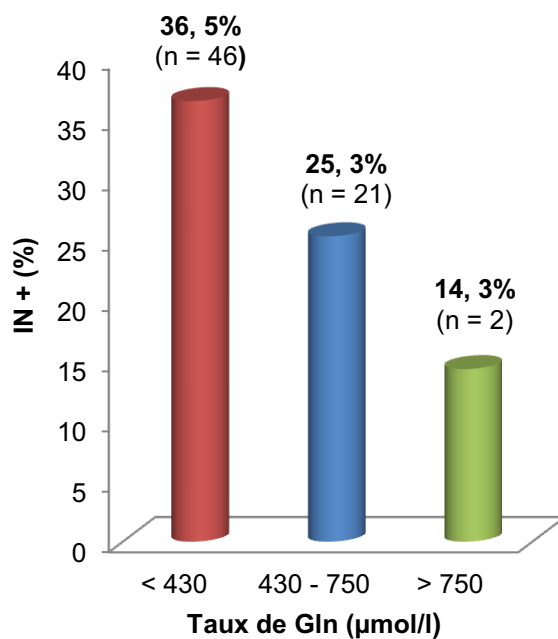


Figure 2 : prévalence des infections nosocomiales en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission.

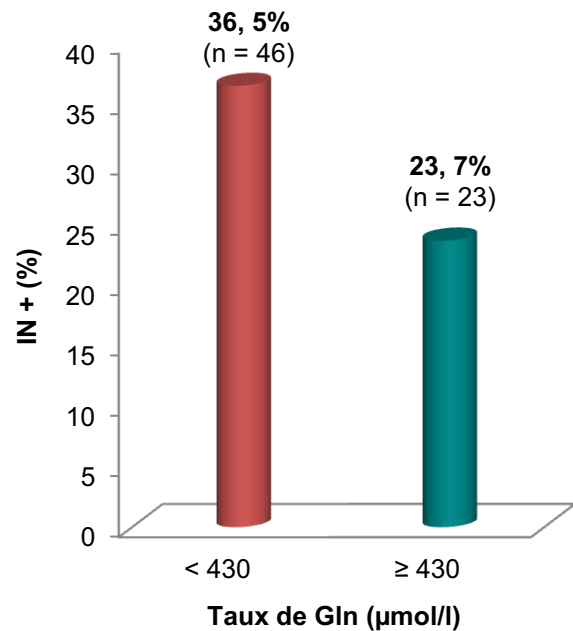


Figure 3 : prévalence des infections nosocomiales en fonction de l'existence d'une déplétion en Gln à l'admission.

Les autres paramètres nutritionnels ne sont pas liés de manière significative à la survenue d'une infection nosocomiale en réanimation.

5.2.4. Facteurs de risques (tableau 3) :

Aucun des paramètres étudiés ne semble être un facteur de risque indépendant de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation.

| Paramètres | IN + (n = 69) | IN - (n = 154) | Odds ratio | Intervalle de confiance |
|----------------------------|---------------|----------------|------------|-------------------------|
| Zn | 0,43 ± 0,19 | 0,49 ± 0,21 | 0,367 | [0,075 - 1,807] |
| Phe/Tyr | 2,2 ± 1,8 | 1,6 ± 0,8 | 1,457 | [1,055 - 2,012] |
| Gln < 430 µmol/l (%) | 36,5 | 63,5 | 1,000 | - |
| 430 ≤ Gln ≤ 750 µmol/l (%) | 25,3 | 74,7 | 0,859 | [0,445 - 1,660] |
| Gln > 750 µmol/l (%) | 14,3 | 85,7 | 0,277 | [0,056 - 1,370] |

Tableau 3 : influence des différents paramètres sur le risque de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation.

5.3. Décès survenu en réanimation :

Au total, près du tiers des patients (29,1%, n = 65) sont décédés en réanimation (« décès + »).

5.3.1. Paramètres cliniques (tableau 4) :

Les non survivants sont plus âgés ($p = 0,015$), de sexe masculin ($p = 0,010$), avec un score IGS II plus élevé à l'admission dans le service ($p < 0,001$) et sont majoritairement admis pour un choc septique ($p = 0,046$) comparativement aux survivants. Il n'y a en revanche, pas de différence significative de durée de séjour entre les deux groupes de patients.

5.3.2. Marqueurs nutritionnels (tableau 4) :

Comme précédemment, le profil en protéines et en oligo-éléments est, dans les deux groupes de patients, identique à celui observé dans la population totale. L'albuminémie et le taux de Se sont significativement inférieurs chez les non survivants (respectivement, $p = 0,039$ et $p = 0,001$).

Le taux d'AA totaux est significativement plus élevé chez les non survivants ($p < 0,001$), les valeurs restant normales dans les deux groupes de patients.

Il n'y a pas de différence significative observée entre les survivants et les non survivants pour le rapport Phe/Tyr car les taux de ces AA sont significativement plus élevés chez les non survivants (respectivement $129 \pm 100 \mu\text{mol/l}$ vs $85 \pm 45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$ et $80 \pm 61 \mu\text{mol/l}$ vs $56 \pm 25 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Le taux de Phe est supérieur à la normale chez les non survivants (résultats non présentés).

Le taux de Gln est significativement plus élevé chez les non survivants et inférieur à la normale chez les survivants ($626 \pm 488 \mu\text{mol/l}$ vs $411 \pm 155 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Pour mieux comprendre les relations entre le taux de Gln et la mortalité, nous avons utilisé les trois mêmes seuils de glutaminémie que précédemment (figure 4). On observe que le taux de mortalité est de 24,1% pour un taux de Gln normal (compris entre 430 et 750 $\mu\text{mol/l}$), de 26,2% pour un taux de Gln $< 430 \mu\text{mol/l}$ et de 87,5% pour un taux de Gln $> 750 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,005$). La survenue du décès est significativement associée à un taux de Gln supérieur à la normale (85,7% pour un taux $> 750 \mu\text{mol/l}$ vs 25,4%, pour un taux $\leq 750 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) (figure 5).

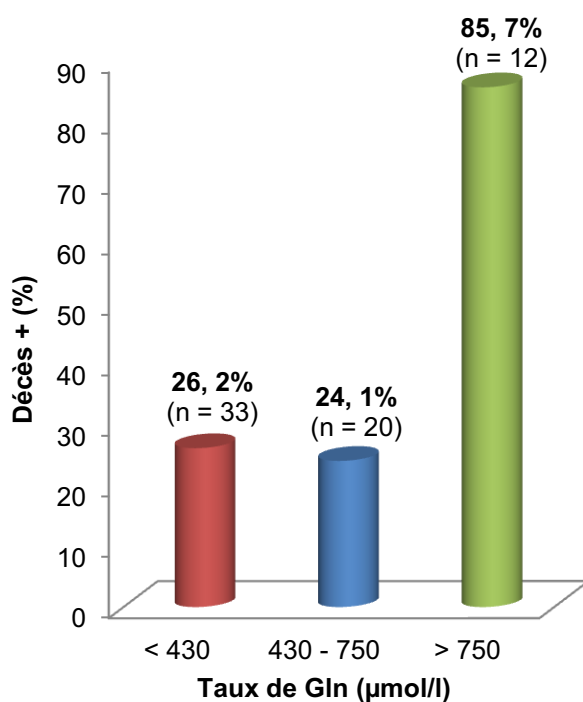


Figure 4 : taux de mortalité en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission.

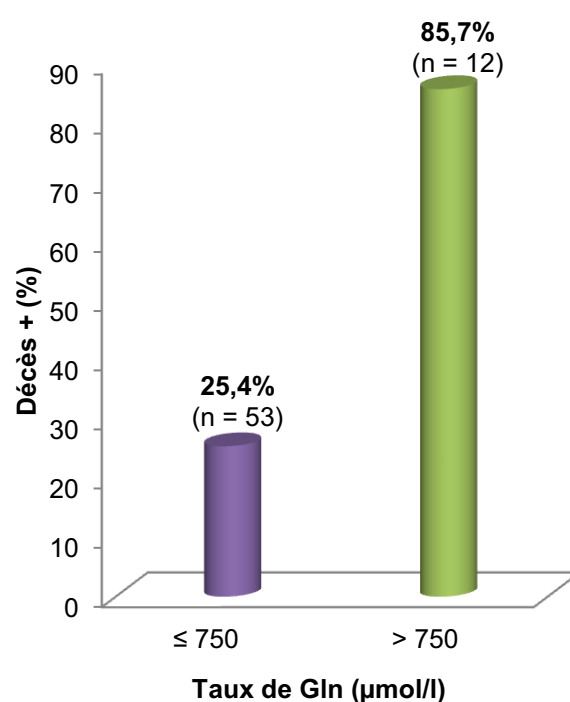


Figure 5 : taux de mortalité selon que le taux de Gln est supérieur ou non à la normale à l'admission.

Il n'y a pas d'autres différences significatives observées pour les paramètres nutritionnels pris en compte, en fonction de la survie.

5.3.3. Marqueurs hépatiques (tableau 4 et figure 6) :

Le TP est inférieur à la normale et significativement plus bas chez les non survivants ($56 \pm 21\%$ vs $69 \pm 19\%$, $p < 0,001$).

L'activité moyenne de l'ALAT est très haute chez l'ensemble des patients et significativement plus élevée chez les non survivants (385 ± 920 UI/L vs 126 ± 411 UI/L, $p = 0,004$).

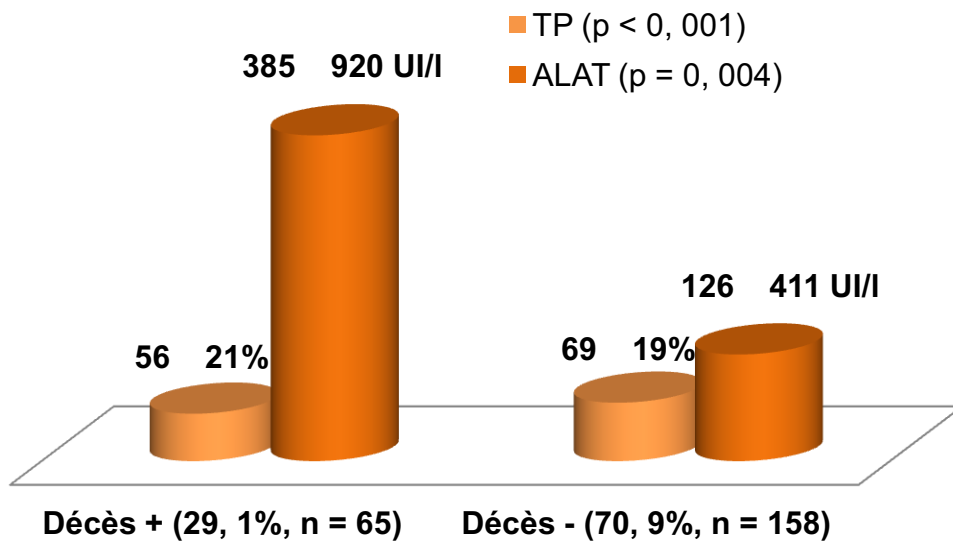


Figure 6 : comparaison des valeurs moyennes de l'activité de l'ALAT et du TP à l'admission en fonction de la survenue ou non du décès en réanimation.

5.3.4. Facteurs de risques (tableau 5) :

Parmi les paramètres étudiés, on observe qu'un score IGS II et un taux de Gln élevés à l'admission sont des facteurs de risque indépendants de décès en réanimation. Pour un taux de Gln > 750 $\mu\text{mol/l}$, ce risque est multiplié par 10.

| Paramètres | Décès + (n = 65) | Décès - (n = 158) | Odds ratio | Intervalle de confiance |
|---|------------------|-------------------|------------|-------------------------|
| Sexe (% d'hommes) | 73, 8 | 55, 7 | 0, 437 | [0, 192 - 0, 994] |
| Score IGS II | 66 | 42 | 1, 047 | [1, 029 - 1, 065] |
| CS + (%) | 20 | 10 | 1, 249 | [0, 420 - 3, 717] |
| Alb (g/l) | 24 | 26 | 0, 999 | [0, 945 - 1, 056] |
| Se ($\mu\text{mol/l}$) | 0, 51 | 0, 62 | 0, 300 | [0, 044 - 2, 059] |
| Gln < 430 $\mu\text{mol/l}$ (%) | 26, 2 | 73, 8 | 1, 000 | - |
| 430 \leq Gln \leq 750 $\mu\text{mol/l}$ (%) | 24, 1 | 75, 9 | 1, 532 | [0, 664 - 3, 535] |
| Gln > 750 $\mu\text{mol/l}$ (%) | 85, 7 | 14, 3 | 10, 539 | [1, 796 - 61, 859] |
| TP (%) | 56 | 69 | 0, 986 | [0, 965 - 1, 008] |
| ALAT (UI/l) | 385 | 126 | 1, 000 | [1, 000 - 1, 001] |

Tableau 5 : influence des différents paramètres sur le risque de survenue du décès en réanimation.

5.3.5. Hypothèses physiopathologiques :

Afin d'élucider les mécanismes physiopathologiques qui concourent aux résultats précédemment décrits, nous avons étudié les relations entre le taux de Gln selon les trois seuils précédemment utilisés, les marqueurs hépatiques et la gravité des patients à l'admission.

La figure 7 montre qu'à l'admission, le score IGS II est à 44 ± 23 pour un taux de Gln normal, à 50 ± 23 pour un taux de Gln $< 430 \mu\text{mol/l}$ et à 64 ± 29 pour un taux de Gln $> 750 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,008$). Le score IGS II est significativement plus élevé quand le taux de Gln est supérieure à la normale (64 ± 29 pour un taux $> 750 \mu\text{mol/l}$ vs 48 ± 23 pour un taux $< 430 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,012$) (figure 8).

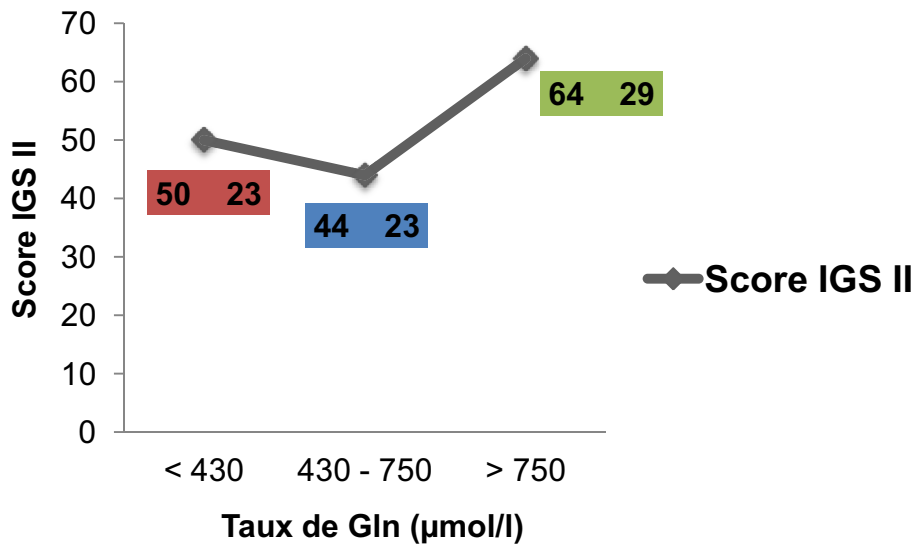


Figure 7 : valeur du score IGS II en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission.

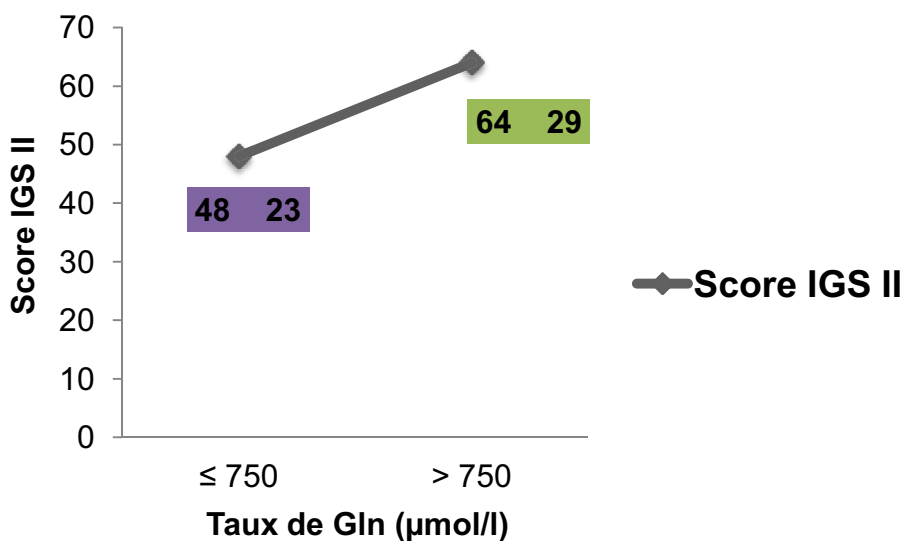


Figure 8 : valeur du score IGS II selon que le taux de Gln est supérieur ou non à la normale à l'admission.

Il existe en effet dans cette population, une corrélation positive entre le score IGS II et le taux de Gln à l'admission en réanimation ($r = + 0, 20$, $p = 0, 002$).

La figure 9 montre qu'à l'admission, la valeur du TP est de $71 \pm 19\%$ pour un taux de Gln normal, de $64 \pm 30\%$ pour un taux de Gln $< 430 \mu\text{mol/l}$ et de $37 \pm 20\%$ pour un taux de Gln $> 750 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0, 001$). Le TP est significativement diminué quand le taux de Gln est supérieur à la normale ($37 \pm 20\%$ pour un taux $> 750 \mu\text{mol/l}$ vs $67 \pm 19\%$ pour un taux $\leq 750 \mu\text{mol/l}$, $p < 0, 001$) (figure 10).

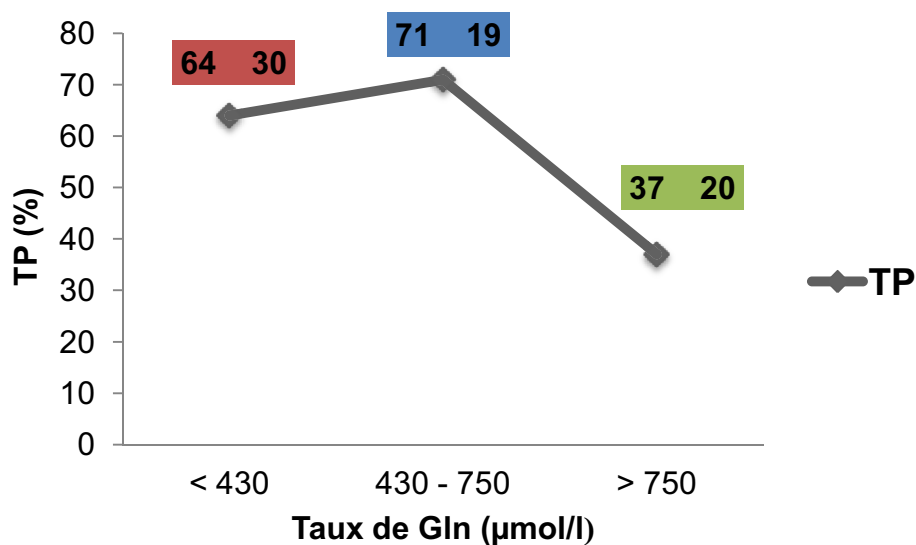


Figure 9 : valeur du TP en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission

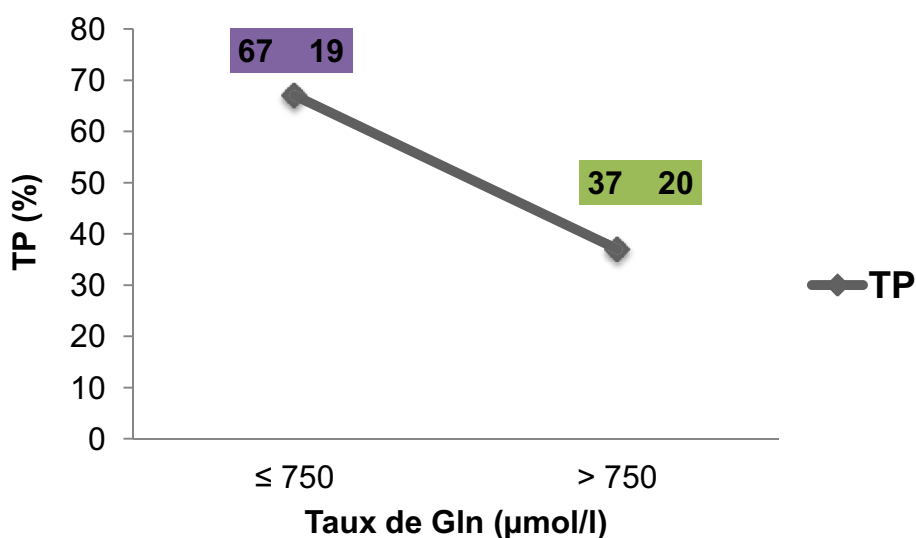


Figure 10 : valeur du TP selon que le taux de Gln est supérieur ou non à la normale à l'admission.

Il existe en effet dans cette population, une corrélation négative entre la valeur du TP et le taux de Gln à l'admission en réanimation ($r = -0,28, p < 0,001$). Cette corrélation est très significative si l'on considère uniquement les non survivants ($r = -0,43, p < 0,001$).

De plus, la valeur du TP est également corrélée négativement au score IGS II à l'admission ($r = -0,21, p = 0,001$).

La figure 11 montre qu'à l'admission, l'activité moyenne de l'ALAT augmente de manière significative quand le taux de Gln augmente (respectivement 116 ± 334 UI/l pour un taux $< 430 \mu\text{mol/l}$, 245 ± 600 UI/l pour un taux compris entre 430 et $750 \mu\text{mol/l}$ et 733 ± 1654 UI/l pour un taux $> 750 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,001$). L'activité moyenne de l'ALAT est significativement plus élevée pour un taux de Gln supérieure à la normale (733 ± 1654 UI/l pour un taux $> 750 \mu\text{mol/l}$ vs 166 ± 460 UI/l pour un taux $\leq 750 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,001$) (figure 12).

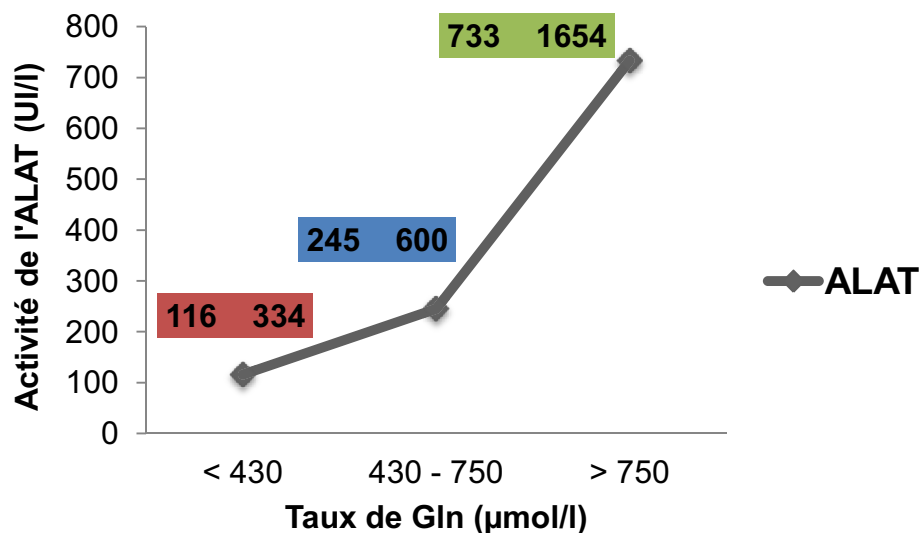


Figure 11 : valeur de l'activité de l'ALAT en fonction des trois seuils de glutaminémie à l'admission

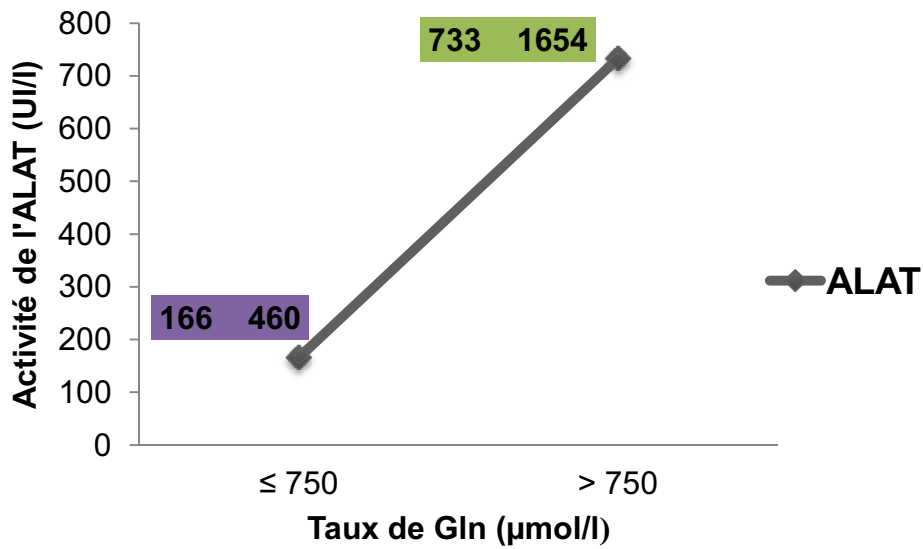


Figure 12 : valeur de l'activité de l'ALAT selon que le taux de Gln est supérieur ou non à la normale à l'admission.

Il existe en effet dans cette population, une corrélation positive entre l'activité de l'ALAT et le taux de Gln à l'admission en réanimation ($r = + 0.41$, $p < 0.001$). Cette corrélation est très significative si l'on considère uniquement les non survivants ($r = + 0.50$, $p < 0.001$).

De plus, l'activité moyenne de l'ALAT est également corrélée positivement au score IGS II à l'admission ($r = + 0.20$, $p = 0.002$).

VI. DISCUSSION :

6.1. Les principaux résultats :

Les principaux résultats de cette étude mettent en évidence qu'à l'admission :

- ✓ Les patients de réanimation ont un profil protéique inflammatoire associé à une carence en Zn et en Se.

- ✓ Les patients admis en réanimation pour un choc septique ont :
 - des taux de Zn et de Se significativement diminués (respectivement - 19%, $p = 0,009$ et - 15%, $p = 0,037$),
 - un taux d'AA totaux et un rapport Phe/Tyr significativement plus élevés (respectivement + 29%, $p = 0,011$ et + 29%, $p = 0,037$) associés à un taux de Gln plus élevé de manière non significative,

comparativement aux patients admis en réanimation pour un autre motif.

- ✓ Les patients qui développent une infection nosocomiale en réanimation ont un taux de Zn et de Gln significativement plus bas que le reste de la population (respectivement - 12%, $p = 0,040$ et - 21%, $p = 0,016$). Le rapport Phe/Tyr est significativement plus élevé chez ces patients (+ 37, 5%, $p = 0,002$).

- ✓ Les patients qui décèdent en réanimation ont un score IGS II plus élevé et sont majoritairement admis pour un choc septique par rapport aux autres patients. Ils ont également :
 - un taux de Se significativement plus bas (- 18%, $p = 0,001$),
 - un taux d'AA et un taux de Gln significativement plus élevés (respectivement + 45%, $p < 0,001$ et + 52%, $p < 0,001$),
 - un TP significativement plus bas ($p < 0,001$) et une activité de l'ALAT significativement plus élevée (+ 206%, $p = 0,004$),

comparativement au reste de la population. Le rapport Phe/Tyr n'est pas significativement différent entre les survivants et les non-survivants.

- ✓ Il existe une association significative entre un score IGS II élevé, un TP bas, une activité de l'ALAT élevée, un taux de Gln > 750 µmol/l et la mortalité.

6.2. Les marqueurs protéiques :

Dans notre étude, on observe dans tous les groupes de patients des taux d'Alb et de TTR inférieurs aux valeurs normales associés à des taux de CRP élevés, reflet d'une synthèse hépatique accrue des protéines de la phase aiguë lors de l'agression, au détriment de la synthèse de l'Alb et de la TTR [13].

Ce profil inflammatoire est significativement majoré chez les patients admis pour un choc septique. Chez 64 patients non septiques, la CRP n'a pas été dosée à l'entrée en l'absence d'arguments infectieux.

En revanche, aucun de ces paramètres ne semble influencer la survenue d'une infection nosocomiale en réanimation dans notre population.

Chez les non survivants, seul le taux d'Alb est significativement plus bas comparativement aux survivants. La CRP et la TTR ne sont pas de bons marqueurs pour le pronostic de mortalité contrairement au taux d'Alb à l'admission.

6.2. Les oligo-éléments :

Dans notre étude, on observe dans tous les groupes de patients des taux de Zn et de Se inférieurs aux valeurs normales.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) caractérise le processus inflammatoire incontrôlé en réponse à diverses agressions infectieuses ou non [20]. Ce phénomène est à l'origine d'une majoration, du stress oxydant [31, 32] d'une part, et de l'utilisation du Zn et du Se d'autre part, du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [24], aboutissant à une diminution précoce de leurs concentrations plasmatiques [33]. Dans une étude de Liuzzi JP. *et al.* [34], l'inflammation produite par l'injection de turpentine chez la souris entraîne une chute de la concentration plasmatique en Zn, associé à une augmentation de l'expression de son transporteur ZIP 14 et des métalloprotéines dans les hépatocytes. A ce niveau, le Zn est indispensable pour la défense contre les radicaux libres *via* son

incorporation à la SOD, ainsi qu'à la synthèse des protéines de la phase aiguë [24]. De la même façon, la diminution de la concentration plasmatique en Se au cours de l'agression est la conséquence d'une fuite capillaire de sélénoprotéine P, qui permet sa distribution aux divers tissus et organes au sein desquels il exerce ses fonctions anti-inflammatoires et anti-oxydantes [24, 30, 35]. Ainsi, Maehira F. *et al.* [36], ont mis en évidence qu'une injection intra-péritonéale d'endotoxine chez le rat diminue la concentration plasmatique en Se de 30%, alors que sa concentration musculaire et hépatique est majorée de 10%. La carence en Se dans la population de réanimation est d'ailleurs bien documentée par différents travaux de la littérature [29, 30, 35, 37]. D'après Manzanares W. *et al.*, elle serait un marqueur prédictif de la survenue d'un SRIS, en considérant un seuil de 0,7 $\mu\text{mol/l}$ (sensibilité : 90% et spécificité : 86%) [35].

Chez les patients admis pour un choc septique, nous avons mis en évidence des taux de Zn et de Se significativement plus bas que dans le reste de la population reflet d'une activation importante du système immunitaire en réponse à l'infection, associée à une libération massive de cytokines pro-inflammatoires et à une majoration substantielle du stress oxydant [18]. En effet, les concentrations plasmatiques en Se sont d'autant plus faibles que l'inflammation s'intensifie [30, 35] et bien corrélées à la sévérité du sepsis [30]. Des taux de Zn particulièrement bas chez les patients septiques sont le reflet de besoins métaboliques augmentés de manière précoce associés à une redistribution du Zn, notamment au niveau des cellules immunitaires [25]. Knoell D.L. *et al.* ont récemment mis en évidence que l'expression de certains transporteurs du Zn (Zip6, ZIP8 et ZIP14) était induite dès le début du processus infectieux, permettant la régulation fine des signaux moléculaires de la réponse immunitaire innée et adaptative [25]. Cette modification précoce du métabolisme du Zn suggère que ce dernier joue un rôle immuno-modulateur direct lors de l'activation de la phase aiguë [25].

Dans le groupe de patients qui vont développer une infection nosocomiale en réanimation, on retrouve des taux de Zn significativement plus bas comparativement aux autres patients. Le déficit en Zn est bien corrélé à l'augmentation de l'inflammation systémique et de la charge bactérienne ainsi qu'à la propagation de l'infection et à la dysfonction immunitaire [25]. Ceci explique que les patients ayant des concentrations plasmatiques en Zn basses soient les plus exposés au risque

infectieux [25]. La supplémentation précoce en Zn semble d'ailleurs inverser au moins partiellement ces effets [25]. Cependant, la déplétion en Zn à l'admission ne semble pas dans notre étude, être un facteur de risque indépendant de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation.

Le score IGS II à l'admission est un facteur de risque indépendant de mortalité dans notre population. Des corrélations négatives significatives, entre les scores de gravité initiaux (APACHE II et SAPS II) et les taux de Se, ont été observées dans la littérature par Forceville X. *et al.* [30] et Manzanares W. *et al.* [35] dans des études prospectives observationnelles. D'après Sakr Y. *et al.*, les patients de réanimation, et notamment ceux présentant un sepsis, ont des taux de Se bas, inversement corrélés aux scores APACHE II et SAPS II, associés à des lésions tissulaires plus marquées et des dysfonctions d'organe plus fréquentes majorant le risque de décès [38]. Chez ces patients, les valeurs de la séléniémie diminuent au cours du séjour en réanimation et sont bien corrélées à la mortalité [38]. Le potentiel anti-oxydant plasmatique initial est donc inférieur chez les non survivants [39]. Ces observations sont confirmées par nos résultats puisque le taux de Se des non survivants est significativement inférieur à celui des survivants et que les patients admis en choc septique comptent pour 20% des décès contre seulement 10% des patients non décédés. Un taux de Se bas à l'admission apparaît comme un marqueur de mortalité en réanimation. Dans la plupart des études, la supplémentation en Se chez les patients agressés permet d'améliorer le pronostic général, en diminuant les dysfonctions d'organe et la mortalité [29, 40, 41], notamment chez les patients septiques et/ou en choc septiques [40]. Cependant, comme cela a déjà été mis en évidence par Manzanares W. *et al.* [35], une séléniémie basse à l'admission en réanimation ne semble pas, dans notre population, être un facteur de risque indépendant de mortalité, ce qui souligne le rôle clé d'autres micronutriments lors de l'agression, notamment les acides aminés, et parmi eux la Gln.

6.3. Les acides aminés :

Les AA plasmatiques représentent seulement 10% du pool total des AA libres, qui lui-même ne compte que pour 5 à 6% des AA corporels totaux (libres ou liés) [7]. L'altération du flux ou du métabolisme des AA ne s'accompagne pas nécessairement d'une variation des taux d'AA [42]. Réciproquement, les variations du taux d'AA ne sont pas toujours le reflet d'une variation du turn-over des AA [7]. L'agression se caractérise par un catabolisme protéique intense avec relargage massif d'AA musculaires. Parallèlement, l'anabolisme protéique est stimulé dans les tissus impliqués dans l'immunité et/ou dans la synthèse des protéines de la phase aiguë. Aussi, le taux circulant d'AA doit être appréhendé avec grande précaution, étant un reflet instantané, de la balance entre le flux d'AA en provenance du muscle et celui en direction des organes périphériques, notamment le foie.

Dans cette étude, le taux d'AA totaux et le rapport Phe/Tyr sont significativement augmentés dans le groupe de patients admis pour un choc septique, reflet d'un hypercatabolisme majeur. En effet, Freund H.R. *et al.* ont constaté une élévation du taux d'AA totaux lors du sepsis dépendant d'une augmentation du rapport insuline/glucagon [4]. Toutefois, les variations des taux d'AA totaux doivent être interprétées avec précaution puisqu'ils ne reflètent pas les variations individuelles des taux de chaque AA.

La Gln est un AA clé du métabolisme chez les patients agressés [12] et en particulier lors du sepsis. En effet, c'est l'AA le plus abondant de l'organisme [12] et 60% sont stockés dans le muscle périphérique. En situation d'agression, la synthèse *de novo* de Gln à partir d'autres AA (valine, leucine, isoleucine, cystéine, méthionine, sérine, thréonine, glycofolle, lysine, tyrosine) est stimulée [7]. Malgré l'augmentation de l'activité de la Gln synthétase (sans augmentation de l'activité de la glutaminase) [43], le pool intramusculaire de Gln est épuisé [8, 14, 15], conséquence d'un flux disproportionné de cet AA en provenance du muscle [15]. Le sepsis s'accompagne d'ailleurs d'un relargage net de Gln par le muscle [43, 44] du fait de besoins métaboliques accrus. La Gln joue un rôle essentiel au cours de l'agression en améliorant notamment la trophicité intestinale, les fonctions immunitaires, les défenses antioxydantes, la réponse au stress et en diminuant la réponse inflammatoire [17]. Elle aurait également un effet favorable sur l'insulinorésistance,

mécanisme délétère fréquent au cours de l'agression [17, 45, 46]. Dans notre étude, le taux de Gln est augmenté chez les patients admis pour un choc septique sans différence significative observée. Un effectif plus important aurait sans doute permis d'obtenir des valeurs significatives. Ces résultats semblent être le reflet d'une protéolyse musculaire importante [10] dépendant de l'hypercatabolisme. Au cours du sepsis, l'utilisation de la Gln dans les ganglions lymphatiques mésentériques [14, 44] et les cellules immunitaires [13, 17] est très augmentée. Au niveau hépatique, il existe un captage net de Gln [44] qui sera impliquée dans la néoglucogénèse, la synthèse des protéines de la phase aiguë et l'uréogénèse.

En considérant les patients qui vont développer une infection nosocomiale au cours de leur séjour en réanimation, nous retrouvons dans cette étude, une augmentation très importante et significative du rapport Phe/Tyr à l'admission en lien avec l'intensité du processus inflammatoire favorisant la survenue de complications infectieuses [20]. A l'admission, le taux d'AA totaux de ces patients soumis à une inflammation majeure est, selon notre étude, inférieur à celui du reste de la population. C'est notamment le cas de la Gln, dont le taux est significativement plus bas et inférieur à la valeur normale comparativement au reste de la population, reflet de l'inadéquation entre des besoins métaboliques considérables et l'insuffisance des réserves musculaires en Gln [3, 12].

La Gln est d'ailleurs considérée comme un AA semi-essentiel dans ces conditions d'agression et sa déplétion est associée à un mauvais pronostic [17, 20], notamment en terme de risque infectieux. En situation d'agression métabolique, les cellules à divisions rapides, comme les cellules immunitaires et les cellules épithéliales intestinales, utilisent la Gln comme substrat préférentiel [20], ce qui implique une majoration des besoins [12]. *In vitro*, il existe une relation étroite entre la concentration en Gln d'une part, et la prolifération des lymphocytes [47] ainsi que la phagocytose par les macrophages [48] d'autre part. *In vivo*, l'extraction de Gln par l'iléon, mesurée lors d'une laparotomie, est significativement diminuée quand le taux artériel de Gln est bas [49]. La déplétion en Gln est associée à une diminution des immunoglobulines A circulantes et de la taille des villosités intestinales ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité intestinale majorant le phénomène de translocation bactérienne [12]. Nos résultats montrent d'ailleurs que la prévalence des infections nosocomiales augmente significativement quand le taux de Gln diminue. De plus,

c'est dans le groupe de patients admis avec un taux de Gln $< 430 \mu\text{mol/l}$, c'est-à-dire inférieure à la normale, que la prévalence des infections nosocomiales en réanimation est la plus importante. Ces données mettent en évidence le rôle majeur de la Gln dans la relation hôte-pathogène. La supplémentation parentérale en Gln améliore la fonction de barrière intestinale [50] et la fonction immunitaire intestinale et systémique [51] permettant de diminuer la morbidité infectieuse. Déchelotte P. *et al.*, dans une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle portant sur une population hétérogène de réanimation [45] ont montré cet impact bénéfique de la Gln dans la survenue d'infections nosocomiales. De nombreuses autres publications confirment ces données observées par l'équipe de Déchelotte P. *et al.* [46, 52-54]. Nos résultats ne nous permettent pas de considérer qu'un taux de Gln bas et notamment inférieur à la normale à l'admission soit un facteur de risque indépendant de développer une infection nosocomiale en réanimation.

Le bénéfice d'une supplémentation parentérale en Gln chez les patients de réanimation a également été étudié en considérant son impact sur la mortalité. Griffiths R.D. *et al.*, en 1997, furent les premiers à mettre en évidence une réduction significative de la mortalité à six mois dans une population hétérogène de réanimation en nutrition parentérale totale supplémentée en Gln [55]. Dans une méta-analyse, Avenel A. retrouvait une diminution non significative du taux de mortalité chez les patients de réanimation recevant une supplémentation parentérale en Gln (RR 0,75, IC à 95% 0,52-1,07) [52]. Parmi les études prises en compte, on peut citer celle de Goeters C. *et al.*, en 2002, dans laquelle la supplémentation parentérale en Gln de patients en soins intensifs permettait de réduire significativement la mortalité à 6 mois mais pas la mortalité en cours de séjour ni la mortalité à 30 jours [56]. En effet, il a été démontré que la déplétion en Gln ($< 420 \mu\text{mol/l}$) chez les patients de réanimation est un facteur de risque de décès [12, 16], en lien avec la sévérité de la (des) pathologie(s) aiguë(s) ou sous-jacente(s) [12]. Les recommandations actuelles de l'ESPEN 2009 préconisent une supplémentation systématique en Gln à raison de 0,3 à 0,5 g/kg/j en perfusion continue, pour tout patient de réanimation recevant une nutrition parentérale totale (NPT) [57] ce qui permet de rétablir un taux de Gln normal chez la plupart des malades [58]. En effet, un taux de Gln normal ou normalisé semble être associé à un meilleur pronostic bien que les mécanismes physiologiques sous-jacents restent à établir [57]. Dans notre

étude, le taux de mortalité est minimum chez les patients dont le taux de Gln est normal (compris entre 430 et 750 $\mu\text{mol/l}$) (cf figure 4). On constate également que le taux de mortalité est significativement plus élevé chez les patients dont le taux de Gln à l'admission est anormalement haut ($> 750 \mu\text{mol/l}$) comparativement aux patients ayant un taux de Gln normal ou bas ($\leq 750 \mu\text{mol/l}$) (cf figure 5). Par ailleurs, le taux de Gln est significativement plus élevé chez les non-survivants en réanimation (cf tableau 4). Ces résultats qui semblent en contradiction avec les données de la littérature sur l'intérêt d'une supplémentation en Gln, peuvent être expliqués par deux hypothèses. La première consiste en un hypercatabolisme majeur à la phase aiguë de l'agression chez les non-survivants. On observe que les taux des AA étudiés sont significativement plus élevés chez ces malades rapportés à une protéolyse intense. Le rapport Phe/Tyr est équivalent chez les survivants et les non survivants alors que le score IGS II est significativement plus élevé chez les non-survivants, témoins d'une agression métabolique et d'un état inflammatoire majorés chez ces patients. Si l'augmentation du rapport Phe/Tyr est un bon marqueur de l'intensité de l'inflammation dans une population de patients septiques [9], ce rapport a tendance à diminuer chez les patients les plus cataboliques, notamment selon l'indice de Bistran (annexe 5) [7]. On peut donc supposer qu'il existe chez les non-survivants une libération massive d'AA par le muscle, associée à une « sidération métabolique » avec non utilisation de ces substrats à la phase précoce de l'agression. Cette explication a été proposée par Oudemans-van Straaten H.M *et al.* pour expliquer le taux de Gln anormalement élevé à l'admission de certains patients de réanimation [12]. Ce « phénomène » pourrait masquer temporairement une réelle déplétion en Gln responsable de la surmortalité chez les patients de notre étude [12]. Cependant, selon la littérature, le taux de Gln est, en dehors de toute supplémentation exogène, relativement stable chez les patients de réanimation [15, 58]. En considérant ces données, on peut émettre la seconde hypothèse que l'augmentation du taux d'AA et notamment de Gln, ne soit pas un phénomène transitoire mais permanent, en lien avec une variation du métabolisme chez les patients les plus graves, aboutissant à une réponse métabolique incomplète et/ou inadaptée de l'organisme.

Du fait de son rôle métabolique central, le foie est un organe clé dans la réponse métabolique à l'agression et la présence d'une dysfonction hépatique apparaît

fréquente [4, 6, 7]. Dans notre travail, les non-survivants ont une activité de l'ALAT multipliée par 3 ainsi qu'un TP inférieur à la normale et significativement plus bas comparativement aux survivants, sans argument pour une coagulation intra-vasculaire disséminée, reflet d'une altération potentielle de la fonction hépatique (le facteur V n'ayant pas été étudié). Dans notre population, nous avons mis en évidence qu'à l'admission le score IGS II est significativement corrélé de manière négative à la valeur du TP et de manière positive à l'activité de l'ALAT ainsi qu'au taux de Gln. De plus, le score IGS II est significativement plus élevé chez les patients ayant un taux de Gln anormalement haut à l'admission ($> 750 \mu\text{mol/l}$) comparativement aux patients dont le taux de Gln est normal ou bas ($\leq 750 \mu\text{mol/l}$) (cf figure 8). Le taux de Gln à l'admission est également corrélé négativement à la valeur du TP et positivement à l'activité de l'ALAT de manière significative. Les marqueurs hépatiques sont d'ailleurs particulièrement perturbés chez les patients dont le taux de Gln est $> 750 \mu\text{mol/l}$ à l'admission comparativement aux autres patients de l'étude (cf figure 10 et figure 12). Ces corrélations sont d'autant plus significatives chez non-survivants. Ces résultats sont le reflet d'une agression cellulaire importante responsable d'une cytololyse et d'une altération de la fonction hépatique chez les patients les plus graves, pouvant entraîner des variations du métabolisme hépatique de la Gln, influençant négativement le pronostic, notamment en terme de décès. Il a été mis en évidence dans la littérature que les seuls patients de réanimation ayant des taux de Gln anormalement élevés sont ceux qui présentent une insuffisance hépato-cellulaire aiguë [59]. Au contraire, les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique en période de décompensation ou non ont un taux de Gln normal ou bas [57]. Dans une récente étude, Rodas P.C *et al.*, ont mis en évidence dans une population hétérogène de réanimation, que la courbe qui compare le taux de mortalité au cours du séjour au taux de Gln à l'admission a une forme de U, en rapport avec une augmentation du nombre de décès pour des taux de Gln bas ou très hauts [58]. En revanche, le taux de mortalité à 6 mois toutes causes confondues est, dans cette même étude, supérieurs chez les patients dont le taux de Gln est inférieure à $420 \mu\text{mol/l}$ à l'admission [58]. En effet, s'il semble bien admis qu'un taux de Gln bas est un bon indicateur de la diminution de la biodisponibilité de la Gln [12, 58], des taux de Gln normaux voire hauts ne sont pas systématiquement associées à un statut correct de cette AA, en masquant notamment une déplétion intracellulaire [57]. Tjäder I. *et al.*, en administrant une

supplémentation parentérale en Gln à forte dose (0,86g/kg/j) ont montré que la concentration intramusculaire en Gln restait basse malgré une augmentation systémique du taux de Gln jusqu'à des valeurs parfois supra-physiologiques [15]. Le pronostic de ces malades n'a pas été analysé dans ce travail. Dans notre étude, un taux de Gln > 750 µmol/l à l'admission est un facteur de risque indépendant de mortalité et multiplie par 10 la probabilité pour un patient de décéder lors de son séjour en réanimation.

VII. LIMITES DE L'ETUDE :

Les limites de cette étude sont :

- L'absence de connaissance d'éventuelles comorbidités pouvant influencer le métabolisme des marqueurs nutritionnels pris en compte.
- L'absence de connaissance de l'état nutritionnel avant l'admission.
- L'étalement des prélèvements sur trois jours et les possibles variations métaboliques durant cette période.
- L'absence de données concernant le taux de facteur V chez les patients inclus.
- Il s'agit d'une étude observationnelle avec les biais que cela implique.

VIII. CONCLUSION :

Les patients de réanimation sont soumis à une agression métabolique intense notamment en cas de choc septique. Le pronostic de ces patients est conditionné par leur statut nutritionnel, particulièrement en AA et en OE. Les données de ce travail confirme les valeurs pronostiques du Zn et du Se dans la population de réanimation, notamment en terme d'infection nosocomiale pour le Zn et en terme de mortalité pour le Se. La protéolyse musculaire augmente avec la sévérité de l'agression en réponse à la majoration des besoins métaboliques. Cependant ces AA ne sont pas utilisés de manière homogène par l'organisme. La Phe et la Tyr en sont un bon exemple, notamment chez les patients septiques, ce qui permet de considérer l'augmentation du rapport Phe/Tyr comme un bon marqueur de l'intensité de l'inflammation. Pour les patients les plus graves, il semble exister une variation du métabolisme associée à une diminution de l'utilisation de certains AA, notamment la Gln qui joue un rôle primordial dans la relation hôte-pathogène. En accord avec les données de la littérature, des taux bas de Gln sont associés au risque de survenue d'une infection nosocomiale. Les bénéfices de la supplémentation en Gln sont d'ailleurs largement reconnus dans la littérature. A l'inverse, nous avons observé un taux de mortalité en réanimation significativement plus élevé en présence d'un taux élevé de Gln et de stigmates de dysfonction hépatique. Notre hypothèse est celle d'une mauvaise utilisation notamment hépatique de la Gln influençant négativement le pronostic. Nos résultats ne remettent pas en cause les recommandations actuelles qui préconisent une supplémentation IV en Gln systématique chez les patients de réanimation nécessitant une NPT puisque le profil de sécurité de cet AA est excellent [20, 56], notamment en cas d'insuffisance hépatique aiguë [56]. Cependant, il devrait être pris en compte que le bénéfice d'une telle supplémentation n'est sans doute pas homogène pour tous les patients. L'existence d'un score prenant en compte certains critères de gravité, des marqueurs de la fonction hépatique et le taux de Gln à l'admission pourrait permettre d'appréhender au mieux les patients pouvant bénéficier d'une supplémentation en Gln en terme de pronostic.

IX. REFERENCES :

1. Zauner, A., et al., *Severity of insulin resistance in critically ill medical patients.* Metabolism, 2007. **56**(1): p. 1-5.
2. O'Donnel, T.F., et al., *Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man.* Surgery, 1976. **80**(2): p. 192-200.
3. Jackson, N.C., et al., *The metabolic consequences of critical illness: acute effects on glutamine and protein metabolism.* Am J Physiol, 1999. **276**(1 Pt 1): p. E163-70.
4. Freund, H.R., J.A. Ryan, Jr., and J.E. Fischer, *Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain amino acid rich infusions.* Ann Surg, 1978. **188**(3): p. 423-30.
5. Ott, M., et al., *Nutritional and metabolic variables correlate with amino acid forearm flux in patients with severe head injury.* Crit Care Med, 1994. **22**(3): p. 393-8.
6. Freund, H., et al., *Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis.* Ann Surg, 1979. **190**(5): p. 571-6.
7. Vente, J.P., et al., *Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress.* Ann Surg, 1989. **209**(1): p. 57-62.
8. Roth, E., et al., *Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle.* Clin Nutr, 1982. **1**(1): p. 25-41.
9. Wannemacher, R.W., Jr., et al., *The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ratio during infection.* Am J Clin Nutr, 1976. **29**(9): p. 997-1006.
10. Wannemacher, R.W., Jr., *Key role of various individual amino acids in host response to infection.* Am J Clin Nutr, 1977. **30**(8): p. 1269-80.
11. Rosenblatt, S., et al., *Exchange of amino acids by muscle and liver in sepsis.* Arch Surg, 1983. **118**(2): p. 167-75.
12. Oudemans-van Straaten, H.M., et al., *Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions.* Intensive Care Med, 2001. **27**(1): p. 84-90.
13. Biolo, G., et al., *Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism.* Nutrition, 1997. **13**(9 Suppl): p. 52S-57S.

14. Karinch, A.M., et al., *Glutamine metabolism in sepsis and infection*. J Nutr, 2001. **131**(9 Suppl): p. 2535S-8S; discussion 2550S-1S.
15. Tjader, I., et al., *Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**(2): p. 266-75.
16. Wischmeyer, P.E., *Glutamine: mode of action in critical illness*. Crit Care Med, 2007. **35**(9 Suppl): p. S541-4.
17. Coeffier, M. and P. Dechelotte, *The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome*. Nutr Rev, 2005. **63**(2): p. 65-9.
18. Rinaldi, S., F. Landucci, and A.R. De Gaudio, *Antioxidant therapy in critically septic patients*. Curr Drug Targets, 2009. **10**(9): p. 872-80.
19. Tamion, F., *[Albumin in sepsis]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2010. **29**(9): p. 629-34.
20. Coeffier, M. Tamion, F. Déchelotte, P, *Quel pharmanutrimement choisir en réanimation?* Nutrition Clinique et Métabolisme, 2009. **23**: p. 226 - 234.
21. Gutteridge, J.M. and J. Mitchell, *Redox imbalance in the critically ill*. Br Med Bull, 1999. **55**(1): p. 49-75.
22. Alonso de Vega, J.M., et al., *Plasma redox status relates to severity in critically ill patients*. Crit Care Med, 2000. **28**(6): p. 1812-4.
23. Bayir, H. and V.E. Kagan, *Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis--there is nothing more practical than a good theory*. Crit Care, 2008. **12**(1): p. 206.
24. Shenkin, A., *The key role of micronutrients*. Clin Nutr, 2006. **25**(1): p. 1-13.
25. Knoell, D.L. and M.J. Liu, *Impact of zinc metabolism on innate immune function in the setting of sepsis*. Int J Vitam Nutr Res, 2010. **80**(4-5): p. 271-7.
26. Wolman, S.L., et al., *Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects*. Gastroenterology, 1979. **76**(3): p. 458-67.
27. Papp, L.V., et al., *From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health*. Antioxid Redox Signal, 2007. **9**(7): p. 775-806.
28. Huang, Z., A.H. Rose, and P.R. Hoffmann, *The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. Antioxid Redox Signal, 2012. **16**(7): p. 705-43.
29. Duntas, L.H., *Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms*. Horm Metab Res, 2009. **41**(6): p. 443-7.

30. Forceville, X., et al., *Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients*. Crit Care Med, 1998. **26**(9): p. 1536-44.
31. Alonso de Vega, J.M., et al., *Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome*. Crit Care Med, 2002. **30**(8): p. 1782-6.
32. Martinez-Cayuela, M., *Oxygen free radicals and human disease*. Biochimie, 1995. **77**(3): p. 147-61.
33. Berger, M.M., *Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice*. Nutr Clin Pract, 2006. **21**(5): p. 438-49.
34. Liuzzi, J.P., et al., *Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(19): p. 6843-8.
35. Manzanares, W., et al., *Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill?* Intensive Care Med, 2009. **35**(5): p. 882-9.
36. Maehira, F., et al., *Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions*. Clin Chim Acta, 2002. **316**(1-2): p. 137-46.
37. Hawker, F.H., P.M. Stewart, and P.J. Snitch, *Effects of acute illness on selenium homeostasis*. Crit Care Med, 1990. **18**(4): p. 442-6.
38. Sakr, Y., et al., *Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure*. Br J Anaesth, 2007. **98**(6): p. 775-84.
39. Cowley, H.C., et al., *Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors*. Crit Care Med, 1996. **24**(7): p. 1179-83.
40. Angstwurm, M.W., 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**(1): p. 118-26.
41. Heyland, D.K., et al., *Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient*. Intensive Care Med, 2005. **31**(3): p. 327-37.
42. Wilmore, D.W., et al., *Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation*. Ann Surg, 1980. **192**(4): p. 491-504.

43. Ardawi, M.S. and M.F. Majzoub, *Glutamine metabolism in skeletal muscle of septic rats*. *Metabolism*, 1991. **40**(2): p. 155-64.
44. Ardawi, M.S., et al., *Maximal activity of phosphate-dependent glutaminase and glutamine metabolism in septic rats*. *J Lab Clin Med*, 1991. **118**(1): p. 26-32.
45. Dechelotte, P., et al., *L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(3): p. 598-604.
46. Grau, T., et al., *The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(6): p. 1263-8.
47. Ardawi, M.S., *Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes*. *Metabolism*, 1988. **37**(1): p. 99-103.
48. Parry-Billings, M., et al., *Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns?* *Lancet*, 1990. **336**(8714): p. 523-5.
49. van der Hulst, R.R., et al., *Glutamine extraction by the gut is reduced in depleted [corrected] patients with gastrointestinal cancer*. *Ann Surg*, 1997. **225**(1): p. 112-21.
50. De-Souza, D.A. and L.J. Greene, *Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine*. *Crit Care Med*, 2005. **33**(5): p. 1125-35.
51. Coeffier, M., Tamion F., Déchelotte P, *Intravenous glutamine in ICU patients: Clinical evidence and mechanism of action*. *Réanimation*, 2009. **18**: p. 506-510.
52. Avenell, A., *Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews*. *Proc Nutr Soc*, 2006. **65**(3): p. 236-41.
53. Fuentes-Orozco, C., et al., *L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008. **32**(4): p. 403-11.
54. Wischmeyer, P.E., et al., *Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(11): p. 2075-80.

55. Griffiths, R.D., C. Jones, and T.E. Palmer, *Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition*. *Nutrition*, 1997. **13**(4): p. 295-302.
56. Goeters, C., et al., *Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(9): p. 2032-7.
57. Wernerman, J., *Glutamine supplementation*. *Ann Intensive Care*, 2011. **1**(1): p. 25.
58. Paul castillo RODAS, O.R., Christina HEBERT, Ake NORBERG, Jan WERNERMAN, *Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome*. *Clinical Science*, 2012. **122**: p. 00-00 (Printed in Great Britain).
59. Motoyama, T., et al., *Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(4): p. 1048-52.
60. Clemmesen, J.O., J. Kondrup, and P. Ott, *Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure*. *Gastroenterology*, 2000. **118**(6): p. 1131-9.
61. Manzanares, W., et al., *High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation: pharmacokinetics and pharmacodynamics of selenious acid: a pilot study*. *Nutrition*, 2010. **26**(6): p. 634-40.

X. ANNEXES :

Annexe 1 : fiche de suivi nutritionnel

FICHE DE SUIVI NUTRITIONNEL
Réanimation Médicale – CHU de Rouen

IDENTIFICATION DU PATIENT

Etiquette

Numéro Dossier

DEPISTAGE CLINIQUE DE LA DENUTRITION (Utilisation du NUTRISTEPS)

Poids actuel : kg

Taille : cm

IMC : , kg/m²

Si hospitalisation prévisible > 72h ou si dénutrition d'emblée, faire les bilans suivants :

BILANS BIOLOGIQUES A PRELEVER AU COURS DU SEJOUR (J1* = 3 premiers jours d'H)

| | J 1* | J 8 | J 15 | J 22 | J 29 | J 36 | J 43 |
|-------------------|------|-----|------|------|------|------|------|
| Date prélèvement | / | / | / | / | / | / | |
| Albumine | X | | | X | | | X |
| Pré-Albumine | X | X | X | X | X | X | X |
| Phosphore | X | X | X | X | X | X | X |
| Magnésium | X | X | X | X | X | X | X |
| Cuivre | X | | X | | X | | X |
| Zinc | X | | X | | X | | X |
| Sélénium | X | | X | | X | | X |
| Acide aminogramme | X | | X | | X | | X |

Annexe 2 : variables prises en compte (dans les premières 24h) pour le calcul du score IGS II

- Age,
- fréquence cardiaque,
- pression artérielle systolique,
- température, PaO₂/FiO₂ (si besoin),
- diurèse, urée sanguine,
- leucocytes / mm³,
- kaliémie,
- natrémie,
- HCO₃⁻,
- bilirubinémie,
- score de Glasgow,
- mode d'admission (chirurgie urgente, médecine, chirurgie programmée),
- pathologie chronique préexistante (cancer métastasé, pathologie hématologique, SIDA).

Annexe 3 : autres diagnostics

E10.0 (n=2), J96.0 (n=28), G96 (n=1), J80 (n=4), K92.2 (n=1), R40.2 (n=10), G61 (n=1), J69.0 (n=4), R04.0 (n=1), I21 .9 (n=1), A41.9 (n= 5), K56.6 (n=1), E87.6 (n=1), G61.0 (n=4), G41.9 (n=3), I63.9 (n=1), T43.4 (n=1), M63.8 (n=1), E10.1 (n=1), R57.0 (n=2), T42.4 (n=1), R57.9 (n=1), R57.1 (n=1), K55.0 (n=1), R45.1 (n=1), I50.1 (n=3), K72.0 (n=1), I48 (n=1), N17.9 (n=2), I74.0 (n=1), A05.8 (n=1), G41.0 (n=4), J96 (n=1), N08 (n=1), I27 (n=3), Y47 (n=1), X61 (n=1), K31 (n=1), T65 (n=1), L13 (n=1), pas de diagnostic (n=1).

Annexe 4 : critères pris en compte pour le diagnostic d'infection nosocomiale

➤ Infection nosocomiale (cas général) :

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Ce critère est applicable à toute infection.

Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire. Toutefois, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection.

Pour les infections du site opératoire, on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention, ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention

➤ Infection urinaire :

● Bactériurie asymptomatique :

Cas 1 : une uroculture quantitative positive ($\geq 10^5$ micro-organismes/ml), si le patient a été sondé (sondage vésical à demeure) au cours de la semaine précédant le prélèvement.

Cas 2 : en l'absence de sondage, deux urocultures quantitatives consécutives positives ($\geq 10^5$ micro-organismes/ml) au(x) même(s) micro-organismes(s) sans qu'il y ait plus de deux microorganismes isolés.

● Bactériurie symptomatique (chez un patient sondé ou non) :

Elle se définit par la présence d'une fièvre ($> 38^\circ \text{C}$) sans autre localisation infectieuse et/ou d'une envie impérieuse et/ou d'une dysurie et/ou d'une pollakiurie et/ou d'une tension sus-pubienne **ET** d'une uroculture positive ($\geq 10^5$ micro-organismes/ml) sans qu'il y ait plus de deux espèces microbiennes isolées, ou d'une uroculture positive ($\geq 10^3$ micro-organismes/ml) avec leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/ml).

➤ Infection sur cathéter avec bactériémie :

● Une bactériémie est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive prélevée au pic thermique (avec ou sans autre signe clinique) **SAUF** pour les micro-organismes suivants :

- × Staphylocoques à coagulase négative,
 - × *Bacillus spp*,
 - × *Corynebacterium spp*,
 - × *Propionibacterium spp*,
 - × *Micrococcus spp*,
 - × autres micro-organismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable,
- pour lesquels deux hémocultures positives prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, sont exigées.

● Une infection sur cathéter avec bactériémie est définie par la présence d'une hémoculture périphérique (prélevée par ponction veineuse) positive **ET** un des critères suivants :

Cas 1 : infection locale **ET** isolement du même micro-organisme dans le pus et le sang périphérique.

Cas 2 : culture positive du cathéter (méthode quantitative de Brun-Buisson : ≥ 1000 UFC/ml ou méthode semi-quantitative de Maki : > 15 UFC) **ET** isolement du même micro-organisme que dans l'hémoculture.

Cas 3 Le rapport de la concentration en micro-organismes (UFC/ml) de l'hémoculture prélevée sur cathéter à la concentration en micro-organismes (UFC/ml) (des) de l'hémoculture(s) périphérique(s) est ≥ 5 UFC/ml (hémoculture prélevée sur cathéter) ou ≥ 5 UFC/ml (hémoculture périphérique).

Cas 4 : signes cliniques d'infection résistant à l'antibiothérapie mais disparaissant 48 h après l'ablation du cathéter.

Cas 5 : signes cliniques d'infection lors de la manipulation du cathéter.

➤ Pneumopathie infectieuse :

Elle est diagnostiquée en cas d'association :

- du diagnostic radiologique (radiographie thoracique, scanner) d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales, récentes et évolutives
- **ET** de l'une des caractéristiques suivantes :

Cas 1 : l'identification d'un micro-organisme isolé :

- de l'expectoration s'il s'agit d'un micro-organisme pathogène qui n'est jamais commensal des bronches : *Legionella pneumophila*, *Aspergillus fumigatus*, mycobactéries, virus respiratoire syncytial,
- **ou** d'un lavage broncho-alvéolaire avec 5 % au moins de cellules contenant des microorganismes à l'examen microscopique direct après centrifugation appropriée, ou plus de 10^4 micro-organismes/ml,
- **ou** d'un prélèvement par brosse télescopique protégée ou d'un prélèvement trachéal distal par cathéter protégé avec plus de 10^3 micro-organismes/ml (en l'absence d'antibiothérapie récemment instaurée),
- **ou** d'une ponction d'un abcès pulmonaire ou de plèvre,
- **ou** d'une pneumopathie infectieuse ou d'un abcès authentifiés par un examen histologique.

Cas 2 : un sérodiagnostic, si le taux des anticorps est considéré comme significatif par le laboratoire (ex. : *Legionella*).

Cas 3 : au moins un des signes suivants :

- expectoration (ou sécrétions trachéales chez les patients ventilés) purulente d'apparition récente,
- fièvre supérieure à $38^{\circ}5$ d'apparition récente en l'absence d'autre cause,
- hémoculture positive à un micro-organisme pathogène en l'absence de tout autre foyer et après avoir éliminé une infection sur cathéter.

Annexe 5 : index catabolique de Bistran (ICB)

L'excrétion urinaire d'urée comprend une part obligatoire dérivée des apports protéiques alimentaires et une part dérivée du catabolisme des protéines endogènes.

L'index catabolique de Bistran est calculé selon la formule suivante :

$$\text{ICB} = \text{azote provenant de l'excrétion urinaire d'urée des 24h} - [(0,5 \times \text{apport alimentaire d'azote}) + 3\text{g}]$$

Dans cette formule, on considère que 50% des protéines alimentaires sont utilisées et que l'excrétion obligatoire d'urée urinaire est de 3g/24h.

XI. LISTE DES ABREVIATIONS:

- × **AA** : acide aminé,
- × **AAA** : acide aminé aromatique,
- × **AAB** : acide aminé branché,
- × **AAS** : acide aminé soufré,
- × **ACTH** : hormone corticotrope,
- × **ALAT** : alanine amino-tranférance,
- × **Alb** : albumine,
- × **ADN** : acide désoxyribonucléique,
- × **ARNm** : acide ribonucléique,
- × **ATP** : adénosine triphosphate,
- × **Cf** : confer,
- × **CP** : concentration plasmatique,
- × **CPM** : concentration plasmatique moyenne,
- × **CRP** : protéine C-réactive,
- × **DER** : dépense énergétique de repos,
- × **ESPEN** : société européenne de nutrition clinique et métabolisme,
- × **FAD** : flavine adénine dinucléotide,
- × **GH** : hormone de croissance,
- × **Gln** : glutamine,
- × **GLUT** : transporteur de glucose,
- × **GPx** : glutathion peroxydase,
- × **H/F** : homme/femme,
- × **HSP** : heat shock protein,
- × **IC** : intervalle de confiance,
- × **Ig** : immunoglobuline,
- × **IGS II** : index de gravité simplifié II,
- × **IL** : interleukine,

- × **IMC** : indice de masse corporelle,
- × **IV** : intraveineux,
- × **N** : normale,
- × **NADP** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate,
- × **NADPH** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydroxylase,
- × **NF-Kappa B** : facteur nucléaire Kappa B,
- × **NPT** : nutrition parentérale totale,
- × **NS** : non significatif,
- × **OE** : oligo-élément,
- × **OR** : odds ratio,
- × **PAH** : phénylalanine hydroxylase,
- × **Phe** : phénylalanine,
- × **PNN** : polynucléaire neutrophile,
- × **Se** : sélénium,
- × **SOD** : super oxyde dismutase,
- × **SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique,
- × **T3** : triiodothyronine,
- × **T4** : thyroxine,
- × **TTR** : transthyrétine,
- × **Tyr** : tyrosine,
- × **Vs** : verses,
- × **ZIP** : transporteur du zinc (Zrt et Irt-like proteins),
- × **Zn** : zinc.

Résumé :

Introduction : l'agression métabolique est un état hypercatabolique associé à une protéolyse musculaire majeure aboutissant au relargage massif d'acides aminés (AA) dans la circulation. Parallèlement, les besoins en oligo-éléments (OE) sont accrus.

Matériels et méthode : dans cette étude rétrospective observationnelle, les principaux AA et OE ont été dosés dans le plasma de 223 patients dans les premières 72h suivant l'admission en réanimation. Les taux d'AA totaux, glutamine (Gln), phénylalanine (Phe), tyrosine (Tyr), zinc (Zn) et sélénium (Se) ont été étudiés pour mettre en évidence le profil plasmatique de ces marqueurs en présence d'un état de choc septique et évaluer leur influence sur la survenue d'une infection nosocomiale ou du décès. Le score IGS II et les marqueurs hépatiques, alanine-amino transférase (ALAT) et taux de prothrombine (TP) ont été déterminés pour proposer une étude métabolique des variations observées.

Résultats : les taux des OE sont significativement plus bas dans tous les groupes de malades étudiés. Les patients en choc septique ont des taux d'AA et un rapport Phe/Tyr augmentés. Les patients qui développent une infection nosocomiale ont un rapport Phe/Tyr élevé et un taux de Gln bas ($p = 0,016$). Les non survivants ont des taux d'AA augmentés et notamment de Gln ($p < 0,0001$), associés à un score IGS II élevé ainsi qu'à une cytolysse hépatique et à une diminution significative du TP. La mortalité est bien corrélée à l'altération de la fonction hépatique et à l'augmentation du taux de Gln. Un taux de Gln $> 750 \mu\text{mol/l}$ à l'admission est un facteur de risque indépendant de décès en réanimation.

Conclusion : chez les patients de réanimation, la réponse métabolique à l'agression renforce le rôle clé des OE. Ces patients présentent un hypercatabolisme protéique notamment lors du choc septique en réponse à des besoins métaboliques accrus qui peuvent dépasser les capacités de synthèse de l'organisme notamment pour la Gln, exposant aux complications infectieuses. Le défaut d'utilisation hépatique des AA, notamment de la Gln, chez les patients les plus graves est associé à une mortalité plus importante.

Mots clés : agression métabolique, acides aminés, glutamine, oligo-éléments, marqueurs hépatiques.

