



HAL
open science

Facteurs de risque et impact nutritionnel de l'hypophosphatémie précoce en réanimation chirurgicale et traumatologique

Bastien Petit

► **To cite this version:**

Bastien Petit. Facteurs de risque et impact nutritionnel de l'hypophosphatémie précoce en réanimation chirurgicale et traumatologique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03945373

HAL Id: dumas-03945373

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03945373v1>

Submitted on 18 Jan 2023

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.



U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2022

Thèse n°3023

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 2022 par

Bastien PETIT

Né le 16 Décembre 1993 à TOULOUSE (31)

**Facteurs de risque et impact nutritionnel de l'hypophosphatémie
précoce en réanimation chirurgicale et traumatologique**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Laurent PETIT

Membres du jury

M. le Professeur Matthieu BIAIS

Président

Mme la Professeure Isabelle BOURDEL-MARCHASSON

Juge

M. le Professeur Christian COMBE

Juge

M. le Docteur Cédric CARRIE

Juge

Rapporteur

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Laurent PETIT

Tu m'as fait un grand honneur en me confiant ce travail de recherche et j'espère avoir répondu à tes attentes. Je tiens à te remercier pour ton encadrement, ta formidable disponibilité et ton expertise sur le sujet qui m'ont permis de mener à terme ce projet. Ta bienveillance auprès des internes dans le service et tes compétences professionnelles sont remarquables. Je t'assure de ma profonde gratitude et de ma grande admiration.

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Tu me fais l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci pour ton engagement universitaire auprès des internes, tes cours toujours aussi enrichissants sur l'hémodynamique, ta disponibilité lors de mes premiers week-ends de garde en neuro-réanimation ainsi que pour cette invitation à la Villa Primrose. Trouve ici l'assurance de toute mon admiration et de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Vous me faites l'honneur de rapporter et de juger ce travail. Vous m'avez accueilli tout jeune interne dans votre service d'anesthésie digestive et avez pleinement contribué à ma formation, notamment en tant que coordinateur DESAR.

Merci pour votre implication auprès des internes. Je suis honoré de venir apprendre à vos côtés lors des six prochains mois. Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande estime et mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Cédric CARRIE

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton implication dans ce travail et pour ton aide considérable avec les statistiques, bête noire du travail de thèse de chaque interne. Tes connaissances, ton raisonnement clinique et scientifique, que j'ai pu constater ces derniers mois à travers ce projet de thèse ou auprès des patients, sont un modèle pour moi. Je t'assure de ma sincère gratitude et de ma grande admiration.

Madame la Professeure Isabelle BOURDEL-MARCHASSON

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, qui ne pouvait se faire sans votre expertise dans le domaine de la nutrition. Veuillez accepter le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Christian COMBE

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude, en acceptant d'être membre du jury, et en y amenant vos compétences en néphrologie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux différentes équipes médicales et paramédicales de l'anesthésie digestive, du centre hospitalier de Libourne, de l'uro-vasculaire, de la neuro-réanimation, de la maternité, de Robert Picqué, du déchocage, et de la pédiatrie plus récemment qui ont grandement participé à ma formation. A tout ce parcours ponctué de belles rencontres.

Un remerciement spécial aux médecins, internes, infirmiers et aides-soignants de la réanimation chirurgicale sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

A mes amis,

A la bande de Lortet,

A Flo, à tout ce qu'on a partagé ces 10 dernières années depuis notre rencontre au futsal (C16, C17, la pointe rouge, Barca, le poulpe de la trinité et j'en passe...), à un briseur au five rapidement devenu un grand frère,

A PKA, un duo indissociable, à cette amitié qui nous unit depuis les bancs de la PACES,

A Ph, à la conciergerie que j'ai tant souvent squattée, à la Gwada et au meilleur kiné de Anse-Bertrand,

A Kader, ancien « baratineur endurci » devenu père de famille, toujours disponible et à l'écoute malgré tes nouvelles responsabilités,

A Max, El dos, l'ours ariégeois, à nos sorties VTT (tu le connais le chemin) et aux futures,

A PJ, à Papetou qui doit être fier de toi Pietru et aux pinzutus,

A Jej, mon acolyte de P1 et bien plus, rendez-lui le Parc,

A Brice, à Sendrik, vice-président du MAST, mon binôme de l'externat. A ton quinzième degré, et à ta personnalité si attachante,

A Leo et Erwan, à notre ancienne collocation (Eh oui tonton), à vous qui avez remonté la Garonne avec moi et qui partagez mon quotidien depuis tant d'années,

A Bérénice, à notre amitié si intense et ton rôle si important durant l'externat. Tu garderas toujours une place particulière dans mon cœur.

A Simon B., révélation bordelaise, mon sparring-partner préféré,

Aux autres membres de la team purpanaise,

A Alice, partenaire de sous-colle et de footing à Balma, Jean, Jeanny mojito, et ce plat de carbonara, Sym toujours là pour se gratter la barbichette, Lucien « je ne sais pas pourquoi j'ai volé le diable » et à ces extincteurs, et aux autres fratés : Hugo, Marie, Constance, Benjamin et Arnaud.

A mon équipe balmanaise, plus de 20 ans qu'on se connaît pour certains depuis cette épopée avec Domi, une amitié toujours aussi intacte dont je ne suis pas peu fier,

A Adri alias Igor le parieur fou, Delmous et Max rpz les 2 Alpes, Peyo mon lièvre préféré, Seb ma lyonnaise, Lucas et cette transhumance, Amaury et ce concours de baffes, Victor et ses quizz footballistiques interminables, Pedou, Moineuse et Thomas qui complètent cette belle brochette.

A leurs compagnes qui ont rejoint cette belle famille, Moina Fermat Crew représente, Julie A. et son goût pour le blind test, Camille, Violette et Juliette.

A mes nouvelles rencontres bordelaises, formant une belle équipe du mas.

A Simon D. et son goût pour la trompette, Vico pour ce fabuleux Olympico, Abder l'aztèque jamais à l'abri de faire 2-3 pompes, PL pour ton organisation légendaire, Titi Begot pour tes danses ponctuées de « YA », Amaury et Constance mes « colocataires » nantais, Tommy pour toutes ces recettes des commis, Romain M. pour son goût pour la bagarre, Boris, Guillaume, Sophie, Ninon, Alizée, Vickette, Claire et Victoria.

A l'ensemble de mes co-internes notamment : Alex l'oisillon, Hamza l'organisateur de five, Durdurin le marathonien, la mère Muller, le professeur Vest, et le général Tête.

A ma famille,

Maman, à notre relation si spéciale qui me remplit de fierté. Tu es toujours à l'écoute, attentionnée, disponible à n'importe quelle heure du jour et de la nuit, et toutes tes qualités ont fait l'homme que je suis aujourd'hui. A nos heures sur les cours de tennis. Tu es la meilleure des mamans.

Papa, tu es un père exceptionnel, un exemple pour moi, tu m'as appris la rigueur, l'organisation et le goût du travail. Tu sais être à l'écoute et toujours de bon conseil. Merci d'avoir exploré les terrains de foot de la région Midi-Pyrénées pour voir ton « bibou » jouer.

A votre aide, si précieuse pendant la première et sixième année notamment, qui m'a permis d'en arriver jusque-là. Je vous aime.

A mes grands-parents,

Nonno et ta verve inépuisable dont je suis admiratif. Tes anecdotes sur tes exploits en athlétisme : « l'étoile filante », nos parties d'échecs étant petit et tes prises de photos inopportunes, font de toi un grand père formidable.

Papi et Mamie, à tous ces merveilleux séjours au cabanon, à votre gentillesse et bienveillance envers moi, aux plats succulents de mamie et au sourire indéfectible de papi. Vous êtes la racine provençale de la famille dont je suis si fier.

A Oma ou Boma, la caution germanique de la famille, partie trop tôt.

A mes cousins, cousines, Laura et ces retrouvailles annuelles, Tomy et Emy.

A la famille de Marion, aux parents Valérie et Charles, aux beaux-parents Bénédicte et Bilal, aux frères et sœurs Anna, Ariane, et Vincent, merci de m'avoir si bien accueilli et de suite mis à l'aise, à mamie Jeanne, merci pour ce séjour à Saint-Lary d'où j'écris ces quelques lignes.

A Marion, à cette blague de l'été 2017, qui n'en finit plus de durer pour mon plus grand bonheur.

Je suis fier et heureux de me construire chaque jour à tes côtés,

A notre cocon berbère, notre goût pour la grasse mat', et notre complicité.

Tu m'es indispensable. T'M

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION	10
1. Hypophosphatémie en réanimation	10
1.1 Physiologie du phosphore	10
1.2 Etiologies et conséquences cliniques de l’hypophosphatémie	11
1.3 Traitement de l’hypophosphatémie	15
2. Syndrome de renutrition inappropriée et implication nutritionnelle.....	17
2.1 Définition, épidémiologie et physiopathologie.....	17
2.2 Facteurs de risque, présentation clinique et prise en charge.....	19
2.3 Implication nutritionnelle.....	23
3. Scores de dénutrition ou d’évaluation du risque nutritionnel.....	26
3.1 Critères de NICE	26
3.2 Score NUTRIC.....	27
3.3 Score NRS 2002	28
4. Hypothèse et objectif du travail de recherche	30
ARTICLE ORIGINAL.....	31
DISCUSSION	54
CONCLUSION	63
REFERENCES	64
ANNEXES.....	70
SERMENT D’HIPPOCRATE	75

LISTE DES ABREVIATIONS

P = Phosphore

K = Potassium

Mg = Magnésium

Cl = Chlore

Na = Natrémie

NaPi = Co transporteur sodium-phosphore

ATP = Adénosine triphosphate

ADP = Adénosine diphosphate

2,3 DPG = 2,3 di-phosphoglycérate

TmPO₄ = Capacité maximale de réabsorption du phosphate rénal

DFG = Débit de filtration glomérulaire

SRI = Syndrome de renutrition inappropriée

NICE = National Institut of Health and Clinical Excellence (United Kingdom)

NRS = Nutrition Risk Screening

NUTRIC = Nutrition Risk in the Critically ill

mNUTRIC = NUTRIC modifié

SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

IGS2 = Index de gravité simplifié 2

ACR = Augmentation de la clairance rénale

CLcr = Clairance rénale de la créatinine

USI = Unité de soins intensifs

IL-6 = Interleukine-6

IMC = Indice de masse corporelle

OMS = Organisme mondiale de la santé

IRC = Insuffisance rénale chronique

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure A : Manifestation du SRI d'après *Boateng et coll.*

Figure B : Courbe de survie du SRI selon l'apport calorique selon *Olthof et coll.*

Figure C : Complications associées au déficit énergétique chez des patients de réanimation d'après *Villet et coll.*

Figure D : Caractéristiques des patients à risque d'ACR selon *Bilbao-Meseguer et coll.* qui pourraient bénéficier d'une supplémentation phosphorée

INTRODUCTION

1. Hypophosphatémie en réanimation :

1.1 Physiologie du phosphore :

La totalité du phosphore (P) est présent sous forme de phosphate (HPO_4^{2-} et H_2PO_4^-), ces deux termes sont donc employés indistinctement dans ce contexte ; de plus 1 mole de phosphate contenant 1 mole de P, les quantités sont équivalentes lorsqu'elles sont exprimées en moles ou mmoles.

La phosphorémie désigne la concentration plasmatique de phosphore total. Elle est habituellement assimilée à la phosphatémie, normalement comprise entre 0,8 et 1,4 mmol/L à jeun [1,4].

On peut distinguer :

- Le P intra-cellulaire, le principal anion intracellulaire, il joue un rôle fonctionnel dans le transport de l'énergie, les réactions enzymatiques et les systèmes tampons.
- Le P extracellulaire représente seulement 1/1000 du P total (1).

Les échanges de P entre les secteurs extra et intracellulaires (y compris les cellules du tube digestif et les cellules tubulaires rénales) sont rendus possibles et régulés par des cotransports sodium-Pi (NaPi).

- Absorption intestinale :

A partir de souris mutées sur leur cotransporteur NaPi le rendant inopérant, il a été montré que le phosphore était absorbé majoritairement de façon passive au niveau intestinal (2).

- Rôle du rein :

Le rein permet la régulation du bilan de P par l'intermédiaire des NaPis disposés sur le versant luminal des cellules tubulaires. Le P est filtré au niveau du glomérule et est réabsorbé de façon quasi-exclusive par le tube contourné proximal. Une pompe Na/K ATPase baso-latérale provoque un flux sortant de sodium qui génère un flux entrant de phosphore au niveau du pôle luminal de la cellule.

Tout le phosphore est filtré au niveau du glomérule et 85% du P est réabsorbé au niveau tubulaire (3).

Les principaux facteurs modifiant la réabsorption tubulaire du P sont répertoriés d'après *C.Thomas et coll.* dans l'annexe 1.

- Phosphore et bilan énergétique de la cellule :

Le catabolisme des macronutriments permet la synthèse d'ATP à partir de P et d'ADP. Cette réaction est catalysée par l'ATP synthase qui crée des liaisons adénosine-P de haute énergie.

L'hydrolyse des polysaccharides suivie de la glycolyse anaérobie permet la production d'une faible quantité d'ATP mais surtout de pyruvate. L'inclusion du pyruvate dans le cycle de Krebs permet une production importante d'ATP, couplée à la chaîne respiratoire. Les acides gras et les acides aminés peuvent rejoindre le cycle de Krebs par différentes voies métaboliques. L'hydrolyse de l'ATP est la principale source d'énergie du fonctionnement cellulaire.

- Rôle du phosphore dans le transport d'oxygène :

Le 2,3 di-phosphoglycérate (2,3DPG) contient environ 80 % du P érythrocytaire, il entraîne une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Au niveau tissulaire, il déplace donc la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite, facilitant la libération de l'oxygène de l'hème vers les tissus. Sa synthèse augmente donc dans des situations d'hypoxie chronique (4).

1.2 Etiologies et conséquences cliniques de l'hypophosphatémie :

Moins d'un pour cent des patients hospitalisés en service de médecine ou de chirurgie présente une hypophosphatémie sévère ($P < 0,48$ mmol/L) (5).

En revanche, la prévalence de l'hypophosphatémie est beaucoup plus élevée en réanimation : 20% dans une population de réanimation ont une hypophosphatémie inférieure à 0,6 mmol/L d'après *Suzuki et coll.* (6), 24% à l'admission chez des patients souffrant d'hémorragie

cérébrale non traumatique d'après *Hong et coll.* (7), 54% à l'admission dans une population de soins intensifs d'après *Wang et coll.* (8).

- Etiologies des hypophosphatémies de réanimation :

Théoriquement, il existe une différence importante entre déplétion phosphorée et hypophosphatémie.

En effet, dans le cas des déplétions phosphorées, on constate une diminution du pool phosphoré total à la suite d'une carence d'apport ou d'une perte prolongée. La constitution progressive et les phénomènes d'adaptation expliquent le faible retentissement sur la phosphatémie qui peut rester normale ou peu abaissée.

Ces situations sont rarement acquises en réanimation. Elles doivent être recherchées lorsque l'hypophosphatémie est constatée dès l'admission ; elles relèvent de situations chroniques (hyperparathyroïdie, hyperparathyroïdie secondaire à la prise de bisphosphonate, augmentation primitive du FGF23 lors de tumeurs ostéomalaciantes, de fibrodysplasie osseuse, de carence en vitamine D, syndrome de Fanconi, mutation des transporteurs du phosphates, carence d'apport, malnutrition, alcoolisme chronique, vomissements chroniques, anti-acides, chélateur).

Les hypophosphatémies acquises en réanimation peuvent être la conséquence de transfert intra-cellulaire de phosphate, il s'agit d'un phénomène aigu au cours duquel le phosphate rentre massivement dans les cellules, diminuant la phosphatémie [1].

Les situations les plus fréquemment rencontrées en réanimation sont :

- Le syndrome de renutrition inappropriée (cf. Introduction. Chapitre 2)
- L'alcalose respiratoire : l'hypophosphatémie est secondaire à la diminution du CO₂ intracellulaire, qui accélère la glycolyse en augmentant l'activité de la phosphofructokinase ; ainsi se produit un transfert intra-cellulaire de phosphate en fonction de la demande enzymatique (9).

L'hyperventilation sévère entraîne une baisse moyenne de la phosphatémie d'environ 0,4 mmol/L, persistante après arrêt de l'hyperventilation et potentialisée par une charge en glucose (10).

- Les perturbations hormonales (insuline, catécholamines) : au cours des acidocétoses, on constate une déplétion phosphorée provoquée par une diurèse osmotique. L'administration d'insuline va démasquer le déficit phosphoré en provoquant une entrée de phosphore dans la cellule et en stimulant la glycolyse. Le même mécanisme est impliqué pour les catécholamines.
- Les patients éthyliques chroniques : l'hypophosphatémie est particulièrement fréquente chez les patients éthyliques chroniques, en effet dans l'étude d'*Angeli et coll.* l'hypophosphatémie a été retrouvée chez 35 % des alcooliques atteints d'une hépatopathie liée à l'alcool, et chez 29 % des alcooliques sans hépatopathie liée à l'alcool. Le principal déterminant retrouvé était une altération du $TmPO_4/DFG$ (rapport de la capacité maximale de réabsorption du phosphate rénal ($TmPO_4$) au débit de filtration glomérulaire (DFG)) par dysfonctionnement tubulaire proximal (11).
- Le sepsis notamment au cours des infections bactériennes à Gram négatif (12).
De plus, des associations significatives ont été démontrées entre des niveaux élevés de cytokines inflammatoires et les taux sériques de phosphate au cours de la septicémie précoce (13) (5).
- Les polytraumatisés et particulièrement les traumatisés crâniens graves sont à risque d'hypophosphatémie et d'hypomagnésémie d'après *Polderman et coll.*(14) (15).
Il est souvent observé dans cette population une augmentation de la clairance rénale (ACR). Cette dernière, correspondant à un état supra-physiologique du débit de filtration glomérulaire (DFG), est définie par une clairance de la créatinine (CL_{CR}) supérieure à 130 ml/min/1,73m² (16) ; elle pourrait être une des causes de fuite urinaire phosphorée.
L'ACR est plus fréquente dans certaines conditions telles que les lésions cérébrales traumatiques (85%) (17), et semble être associée à une dysfonction tubulaire (18) (19) (20). Cette entité pourrait expliquer la prévalence de l'hypophosphatémie chez les patients polytraumatisés et traumatisés crâniens, bien qu'aucune étude à ce jour n'a démontré cette causalité.
- Les brûlures étendues par déperdition cutanée par exsudation. Une fuite rénale de P est un mécanisme souvent avancé, cependant *Dickerson et coll.* ne semblent pas montrer de différence d'excrétion urinaire de phosphore entre des patients brûlés et des patients polytraumatisés (21).

- Les hémopathies avec prolifération cellulaire rapide et la greffe de moelle osseuse peuvent provoquer une hypophosphatémie par captation cellulaire intense.

- Conséquences cliniques :

Les hypophosphatémies sont associées à une surmortalité et à une augmentation de la durée de séjour.

Dans l'étude de *Wang et coll.* les patients atteints d'hypophosphatémie avaient des séjours plus longs aux soins intensifs et à l'hôpital, et une durée prolongée de la ventilation mécanique. L'hypophosphatémie était également un facteur de risque indépendant de mortalité à 28 jours (8).

Dans l'étude de *Hong et coll.* dans une population présentant une hémorragie cérébrale non traumatique, une hypophosphatémie à l'admission est fortement associée à un risque élevé de la mortalité, et l'hypophosphatémie peut être un facteur pronostique de mortalité toutes causes confondues chez ces patients (7).

A. Retentissement respiratoire :

L'étude d'*Aubier et coll.* réalisée chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë a démontré que l'hypophosphatémie était responsable d'une diminution de la force contractile du diaphragme, réversible après supplémentation. Les propriétés contractiles du diaphragme ont été évaluées en mesurant la pression transdiaphragmatique générée à la capacité résiduelle fonctionnelle lors de la stimulation électrique bilatérale des nerfs phréniques (22).

Certaines études suggèrent que l'hypophosphatémie est associée à un échec de sevrage de la ventilation mécanique chez des patients atteints d'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (23).

B. Retentissement hémodynamique :

Dans des études animales, l'hypophosphatémie semble être associée à une hypotension artérielle, probablement en lien avec une baisse du débit cardiaque. De plus la réponse contractile artérielle à la noradrénaline et à l'angiotensine est également diminuée.(24)

Chez l'homme, en mesurant le débit cardiaque par thermodilution chez des patients présentant une hypophosphatémie, avant et après supplémentation, le retour du phosphate sérique à la normale a amélioré le débit cardiaque indépendamment de l'effet Starling. Le mécanisme de cette amélioration de la force contractile est inconnu mais peut être lié à la disponibilité intracellulaire de l'ATP (25).

Des cas d'insuffisance cardiaque aigue sur hypophosphatémie réversible après une recharge en phosphate ont également été publiés (26).

C. Retentissement sur le transport d'oxygène :

L'hypophosphatémie constatée en post-opératoire de chirurgie cardiaque entraînait une baisse significative du 2,3 DPG et de l'ATP érythrocytaire, et donc une augmentation de l'affinité hémoglobine-oxygène potentiellement délétère chez des sujets dont la fonction cardiovasculaire est compromise (27).

D. Retentissement immunitaire :

Dans des études animales, une hypophosphatémie induite est associée à une diminution de 50% de l'activité chimiotactique, phagocytaire et bactéricide de leurs granulocytes. Cette baisse des capacités granulocytaires était associée à une réduction concomitante de la teneur en ATP des leucocytes, résolutive après supplémentation en phosphate in vivo (28).

Cet effet pourrait expliquer que l'hypophosphatémie sévère peut servir de facteur prédictif de mortalité dans la septicémie (29) (30).

1.3 Traitement des hypophosphatémies :

Pour éviter les conséquences cliniques de l'hypophosphatémie, il semble nécessaire de supplémenter les patients.

Pour les traitements des hypophosphatémies, plusieurs solutions sont disponibles par voie IV : glucose-phosphate (Phocytan®), phosphate di-sodique ou di-potassique ou PO : Phosphoneuros® (solution comprenant de l'acide phosphorique, du phosphate disodique et du glycérophosphate de magnésium).

Les principaux effets indésirables à surveiller lors d'une recharge en P sont : les arythmies, le développement d'hypocalcémie (précipitation avec le phosphore) et d'hyperkaliémie (pour les solutions associant phosphate et potassium).

De plus, dans l'étude de *Clark et coll.* l'apport phosphoré variait de 0,16 mmol/kg (hypophosphatémie légère de 0,97 à 0,74 mmol/L), 0,32 mmol/kg (modérée de 0,71 à 0,52 mmol/L) à 0,64 mmol/kg (sévère inférieur à 0,48). Cette méthode de supplémentation s'est avérée sûre et efficace chez les patients recevant un soutien nutritionnel (31).

Plusieurs schémas posologiques ont été étudiés sans qu'il n'y ait de consensus et il n'existe pas d'études contrôlées à notre connaissance ayant documenté l'intérêt d'une supplémentation phosphorée en termes de morbi-mortalité.

Le phosphore est le principal anion intra-cellulaire, il joue un rôle fonctionnel majeur dans l'homéostasie cellulaire. L'hypophosphorémie en réanimation est fréquente, provoquée par de nombreuses situations cliniques courantes en réanimation (syndrome de renutrition, alcalose respiratoire, hyperinsulinisme, dose importante de catécholamines, sepsis, brûlures, polytraumatisme et particulièrement les traumatismes crâniens...) et ses conséquences sont pléiotropes à la fois cardiaque, respiratoire et immunitaire. Son impact sur la morbi-mortalité du patient grave est largement démontré.

2. Syndrome de renutrition inappropriée et implication nutritionnelle :

2.1 Définition, épidémiologie et physiopathologie :

- Définition et épidémiologie :

Le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) est défini par l'ensemble des manifestations biologiques et cliniques délétères qui surviennent lors de la renutrition de patients dénutris ou ayant subi un jeûne prolongé. Il reflète le passage d'un état catabolique à un état anabolique.

Il est souvent associé à une hypophosphorémie, une hypomagnésémie, une hypokaliémie, une hyperglycémie, une hypovitaminose B1. Le décès peut survenir dans un contexte de syndrome de défaillance multiviscérale (32).

Ce syndrome était initialement mal identifié bien que décrit de longue date. En effet, les périodes de famines ont attiré l'attention sur une réalimentation trop rapide d'une population dénutrie.

Les premiers cas cliniques décrivent des manifestations cliniques comme l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, associées à la réalimentation orale d'une population affamée lors du siège de Leningrad (1941-1944) (33).

Des cas de décès brutaux après réalimentation sont également publiés en Hollande en 1945 (34).

Cinquante ans après ces premiers cas cliniques publiés, le SRI reste cependant sous-diagnostiqué.

Le diagnostic n'est pas facilité par le fait qu'il n'y a pas de consensus universel quant à sa définition. La présence d'une hypophosphatémie seule ne signe pas un SRI, car il existe de nombreuses autres causes à l'hypophosphatémie comme vu précédemment (35).

Compte tenu de l'absence de définition précise, la prévalence du SRI varie énormément dans différentes populations hospitalières.

D'après *Wong et coll.* dans une population de patients hospitalisés en USI et non en USI, en utilisant 4 définitions différentes (seuil variable d'hypophosphatémie après le début d'une nutrition artificielle) pour diagnostiquer le SRI, la prévalence variait de 23% à 48% selon la définition (36).

Dans une population de neuro-réanimation, on retrouvait une prévalence de 18% du SRI (37) tandis que dans une population d'USI majoritairement médicale (60%), le taux de patient ayant présenté un SRI était de 37% (38).

- Physiopathologie :

Le glucose est la source énergétique principale de l'organisme. En période postprandiale, il est utilisé pour la production d'énergie dans le cycle de Krebs et il est stocké sous forme de glycogène musculaire.

Le jeûne se caractérise biologiquement par un abaissement de l'insulinémie et une augmentation du glucagon, ceci entraîne la mobilisation des réserves en glycogène hépatique et musculaire (glycogénolyse). De plus, les tissus adipeux et musculaires mobilisent leurs réserves d'acides gras et d'acides aminés glucoformateurs pour la production de corps cétoniques et de glucose (néoglucogénèse). Ceci entraîne des modifications de la composition corporelle avec fonte de la masse grasse et de la masse musculaire (notamment du cœur).

Chez l'anorexique mental, des complications cardiovasculaires ont été décrites telles que l'arythmie, une hypotension et une bradycardie. Structurellement, le cœur chez les patients atteints de troubles de l'alimentation est atrophique (lié à une hypovolémie chronique), le débit cardiaque est abaissé ainsi que les résistances vasculaires périphériques (39).

Le jeûne prolongé s'accompagne d'une utilisation progressive des électrolytes intra-cellulaire (K,P,Mg) pour maintenir des concentrations sanguines constantes entraînant un déficit global en électrolytes.

Les réserves de vitamine B1 ou thiamine, cofacteur essentiel de l'oxydation du glucose, de la protéolyse, de la production d'acétyl-coenzyme A et du cycle de Krebs (cf. Annexe 2) sont rapidement épuisées (40).

En réanimation, en plus de la dénutrition préexistante chez certains patients, des facteurs de stress externes induisent un état d'hypermétabolisme par activation surrénalienne et

augmentation des concentrations de catécholamines et du cortisol. En outre, la sécrétion de glucagon (41), la résistance à l'insuline et la lipolyse sont augmentées et les hormones anabolisantes sont diminuées.

L'état catabolique est donc largement favorisé chez les patients de réanimation (42).

Le SRI se manifeste lorsque la renutrition débute. Lorsque l'apport de glucose est trop important, l'hyperglycémie provoque la sécrétion d'insuline et ainsi induit une entrée massive d'électrolytes (K,P,Mg) dans la cellule nécessaires à la synthèse de l'ATP, au transport du glucose et à d'autres réactions de synthèse.

Ces changements ioniques brusques sont à l'origine de la morbi-mortalité du SRI (trouble du rythme etc.).

La charge glucidique peut causer une rétention hydrosodée via l'effet antidiurétique de l'insuline sur les tubules rénaux (43), ainsi qu'un déficit brutal et important en vitamine B1.

2.2 Facteurs de risque, présentation clinique et prise en charge :

- Facteurs de risque :

La prévention du SRI est un des axes majeurs de sa prise en charge.

L'Institut national pour la santé et l'excellence clinique (NICE) au Royaume-Uni a élaboré un outil de dépistage des patients à risque de développer un SRI selon des critères majeurs et mineurs. (cf. Annexe 3 « Critères de NICE ») (44) C'est l'un des seuls à ce jour à être couramment utilisé dans cette indication.

D'après *Walmsley et coll.* ces critères seraient imparfaits pour déterminer les facteurs de risque de SRI ; en effet ils auraient une sensibilité de 87%, une spécificité de 20%, une valeur prédictive négative de 96,5% et une valeur prédictive positive de 5,6% (45).

D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence : une consommation d'alcool chronique, un syndrome de malabsorption (46), les patients obèses présentant une perte de poids rapide et massive après un régime très restrictif ou une chirurgie bariatrique (32), un âge supérieur à 70 ans, une faible concentration de pré-albumine (47), d'IGF-1 (insuline growth factor-1), un score NRS (cf. Annexe 4) d'au moins 3 (48).

Certaines études mettent en avant la nutrition entérale comme facteur de risque de développer un SRI, en raison de l'effet incrétine de l'absorption du glucose (49) ; en revanche *Wong et coll.* retrouve l'initiation d'une nutrition parentérale aux soins intensifs comme facteur de risque.

Dans une étude menée par *Olthof et coll.* chez des patients d'USI d'origine médicale (60%) avec une ventilation mécanique d'au moins 7 jours, le SRI n'était pas corrélé à l'hypoalbuminémie, aux scores de Charlson, NUTRIC (cf. Annexe 5), APACHE II et SOFA. En revanche, la kaliémie et la magnésémie à l'admission étaient significativement plus basses dans la population présentant un SRI (38).

La corrélation entre les différents facteurs de risque et le SRI notamment en réanimation semble donc imparfaite.

- Présentation clinique :

Le SRI est associé à une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la ventilation mécanique dans l'étude de *Marik et coll.* (47).

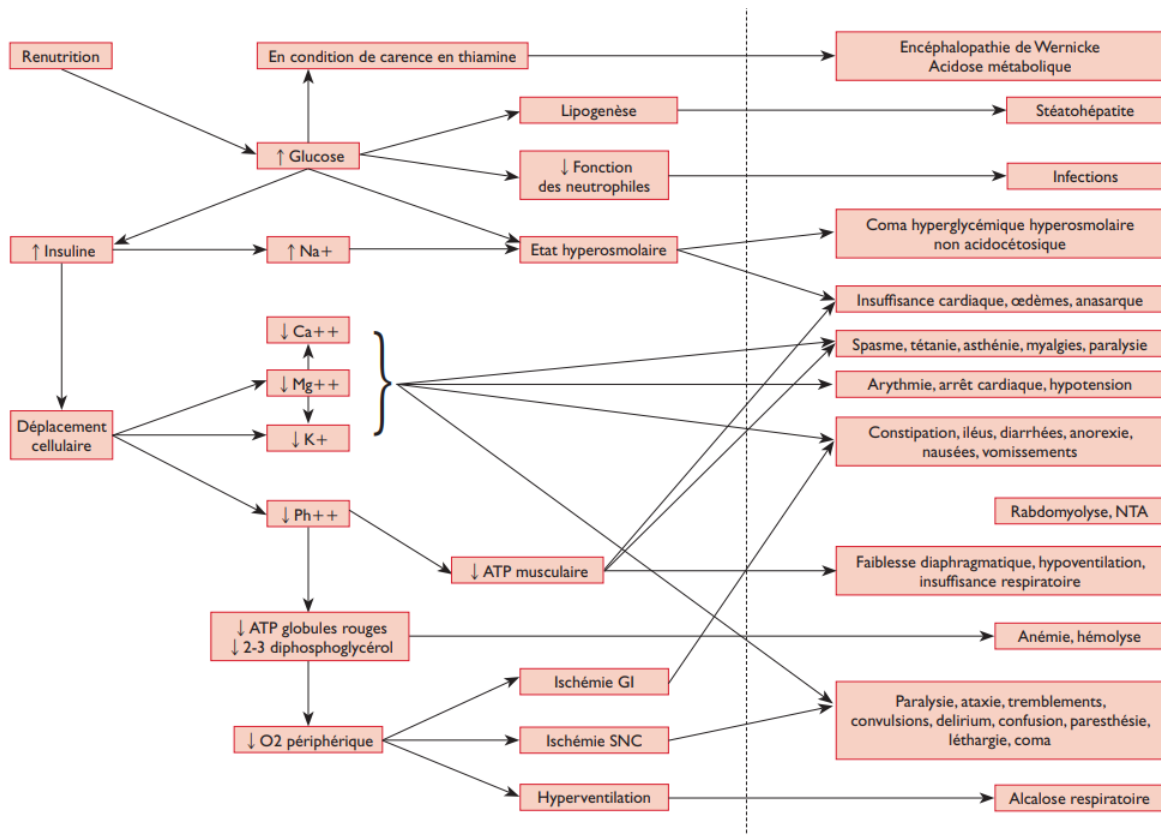
Chez des patients neuro-lésés, on retrouve également une augmentation de la durée de séjour ainsi que de la mortalité à 30 jours et à 6 mois (37).

Le tableau clinique est inconstant, il est dépendant des troubles hydroélectrolytiques du SRI et de leur sévérité.

Dans les cas les plus sévères, on peut retrouver des troubles du rythme de type torsades de pointes ou tachycardies ventriculaires. (50), des insuffisances respiratoires aiguës avec hypo contractilité diaphragmatique (51) et des cas d'encéphalopathie de Wernicke sur un déficit en thiamine (46).

Les manifestations cliniques du SRI sont résumées dans la figure A.

Figure A : Manifestation du SRI d'après *Boateng et coll.* (46)



- **Prise en charge :**

Le premier aspect de la prise en charge est d'identifier les patients à risque par une anamnèse, un examen clinique et des examens biologiques comprenant le dosage des électrolytes (notamment K, P et Mg), d'où l'importance d'outil de dépistage fiable pour identifier les patients à risque de développer un SRI.

Il convient de supplémenter les concentrations électrolytiques basses (P,Mg,K) avant de débiter une nutrition artificielle et de supplémenter en thiamine (Vitamine B1) les patients à risque de développer une SRI (52).

La deuxième étape consiste en une mise en route très progressive de la nutrition entérale ou parentérale.

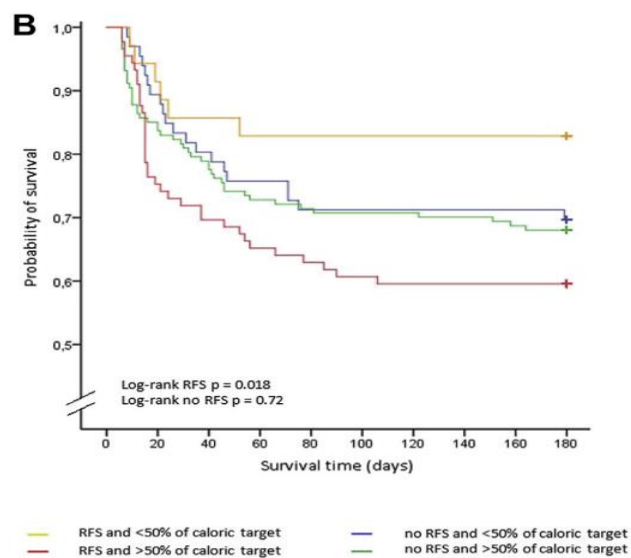
En effet, un protocole de renutrition progressive (10 à 15 kcal/kg J1-J3, 15 à 20 kcal/kg J4-J6, et 20-30 kcal/kg J7-J10) associé à une supplémentation ionique (K,P,Mg) et vitaminique (B1)

prophylactique chez des patients anorexiques a prouvé son efficacité en terme de prévention du SRI et a permis d'en réduire la morbi-mortalité (53).

De plus, parmi les patients qui développent un SRI en réanimation (diagnostiqué sur une hypophosphatémie apparaissant dans les 72h après l'initiation de la nutrition artificielle), un protocole de restriction calorique était associé à une réduction de la mortalité à 60 jours (54).

Olthof et coll. sur une base de données rétrospectives, retrouvent les mêmes résultats, soit une baisse de la mortalité à 6 mois chez les patients présentant un SRI et ayant bénéficié d'un faible apport calorique. Cet effet n'était pas retrouvé chez les patients sans SRI (38).

Figure B : Courbe de survie du SRI selon l'apport calorique selon *Olthof et coll.*



Ces résultats sont confirmés dans l'étude de *Blaser et coll.* qui montre que la réduction des apports caloriques permet d'améliorer le pronostic des patients avec SRI (55).

En effet, les recommandations de la SFAR 2014 et des autres sociétés savantes internationales sur la nutrition artificielle préconise de « suspecter un syndrome de renutrition s'il apparaît une hypophosphatémie. Dans ce cas, il faut stopper temporairement l'alimentation et corriger la phosphatémie ». Les troubles ioniques devront être corrigés avant toute nouvelle augmentation de l'apport calorique (56).

De ce fait, il est recommandé « en cas de dénutrition sévère et/ou de jeûne prolongé de plus d'une semaine, de doser la phosphatémie au moins une fois par jour » (56).

2.3 Implication nutritionnelle :

- Recommandation actuelle de base sur la nutrition en réanimation :

En réanimation, il est actuellement recommandé d'administrer dans les 24 premières heures, un support nutritionnel entérale aux patients dénutris ou jugés incapables de s'alimenter suffisamment dans les 3 jours après l'admission (56).

Plusieurs méta-analyses ont montré l'intérêt d'une nutrition entérale précoce. Elle serait associée à une diminution de la mortalité et des pneumonies associées aux soins d'après *Doig et coll.* (57). La baisse du taux d'infection est également retrouvée dans une méta-analyse de *Marik et coll.* tout comme la réduction de la durée de séjour hospitalier (58).

La nutrition parentérale est traditionnellement associée à un risque infectieux plus élevé. Chez des patients ayant un traumatisme abdominal, la nutrition parentérale est associée à un taux plus élevé de complications infectieuses (pneumonie, septicémie, abcès intra-abdominal) (59).

En réanimation, la technique la plus fiable pour mesurer la dépense énergétique est la calorimétrie indirecte. En cas d'utilisation de cette méthode, les sociétés savantes recommandent l'augmentation progressive des apports caloriques. L'objectif à atteindre est inférieur à 70% de la dépense énergétique à la phase précoce et est de 80 à 100% à partir du 3^{ème} jour (60) (61).

En l'absence de calorimétrie indirecte, la SFAR préconise un objectif calorique total de 20–25 kcal/kg par jour à la phase aiguë et 25–30 kcal/kg par jour après stabilisation (56).

- Déficit calorique et impact clinique en réanimation :

Dans le cadre des hypophosphatémies en réanimation, nous sommes amenés à interrompre les apports nutritionnels par crainte du SRI.

Cependant, les causes d'hypophosphatémie en réanimation sont multiples comme vu précédemment et l'arrêt de la nutrition artificielle peut engendrer un déficit calorique préjudiciable pour le devenir du patient.

En effet, une étude de cohorte a mis en évidence qu'un bilan énergétique négatif en réanimation était un déterminant indépendant de la mortalité (62) et était corrélé avec un nombre croissant de complications, en particulier d'infections (63).

Figure C : Complications associées au déficit énergétique chez des patients de réanimation d'après *Villet et coll.*

Table 4 Relationship between complications and cumulated energy deficit by regression analysis.

Variables	F	P
Length of stay	25.18	0.0001
Complications	15.15	0.0003
Infections	9.14	0.0042
Days on antibiotics	17.48	0.0003
Start of nutrition	17.17	0.0002
Days of mechanical ventilation	17.12	0.0002

En outre, la dénutrition constitue un facteur de risque important de fistules anastomotiques (64).

En conclusion, le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) est une entité clinico-biologique complexe reflétant le passage d'un état catabolique à un état anabolique. Sa définition n'est pas consensuelle, se basant notamment sur des seuils variables d'hypophosphatémie. De plus, même si le jeûne prolongé et la dénutrition semblent être les principaux facteurs de risque, les différents scores de dénutrition et de sévérité peinent à montrer leur association avec le SRI en réanimation. Le traitement se base principalement sur la supplémentation ionique, vitaminique et la réduction des apports caloriques. Mais ces derniers peuvent engendrer un déficit calorique préjudiciable pour le devenir du patient de réanimation.

3. Scores de dénutrition ou d'évaluation du risque nutritionnel :

Il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel des patients à l'admission en réanimation, sans qu'un outil spécifique n'ait été à ce jour validé (60) (56).

3.1 Critères de NICE :

Les critères de NICE (cf. Annexe 3) permettent de dépister les patients à haut risque de SRI (44).

Ils se composent de :

- Critères majeurs (risque élevé de SRI si un critère ou plus) : IMC < 16 kg/m², perte de poids involontaire supérieure à 15% en 3 à 6 mois, jeune ou nutrition très réduite supérieure à 10 jours, Hypokaliémie ou hypomagnésémie ou hypophosphatémie préexistante.
- Critères mineurs (risque élevé de SRI si deux critères ou plus) : IMC < 18,5 kg/m², perte de poids involontaire supérieure à 10 % en 3 à 6 mois, jeune ou nutrition très réduite entre 5 à 10 jours, antécédents d'alcoolisme, traitement par insuline, chimiothérapie, diurétique et/ou antiacides.

Selon les recommandations de NICE, pour les patients à haut risque de SRI, il est indiqué de débiter le soutien nutritionnel à un maximum de 10 kcal/kg/j et d'augmenter lentement pour répondre aux besoins du patient en association avec une supplémentation ionique et vitaminique (44).

Cependant, ces critères de NICE sont dérivés de preuves de faible qualité (principalement des études de cohorte et des séries de cas) et de l'opinion consensuelle des experts (65).

Comme vu précédemment (cf. Chapitre 2.2 Introduction), *Walmsley et coll.* ont montré le caractère imparfait de ces critères pour déterminer les facteurs de risque de SRI (45).

D'autres études vont également dans ce sens, *Zeki et coll.* retrouvant un manque de précision des critères britanniques pour déterminer le risque de SRI lors de l'institution d'une nutrition

entérale ou parentérale dans une population non grave (66). *Wong et coll.* dans une étude monocentrique rétrospective prenant en compte des patients de réanimation en arrivent à la même conclusion : les lignes directrices de NICE prédisent mal l'apparition de SRI (36).

De façon générale, ces critères de NICE sont largement utilisés bien qu'imparfaits pour prédire le risque de SRI, mais il n'existe pas d'autres échelles prédictives faciles à utiliser.

De plus, ces critères de NICE n'ont pas encore été étudiés à notre connaissance dans une population de réanimation chirurgicale et traumatologique.

3.2 Score NUTRIC :

Le score NUTRIC (cf. Annexe 5) est le premier outil d'évaluation du risque nutritionnel développé et validé spécifiquement pour les patients des unités de soins intensifs. Il se compose de 6 variables : âge, score SOFA, score APACHE, nombre de comorbidités, délai entre l'admission à l'hôpital et l'admission aux soins intensifs, dosage de l'IL-6. Il n'implique pas d'anamnèse du patient et est donc particulièrement utile chez les patients d'USI. Cependant, une limite à ce score est qu'aucun paramètre nutritionnel n'est inclus.

Un score entre 0-5 classe les patients dans la catégorie « faible risque nutritionnel », tandis qu'un score de 6-10 classe les patients dans la catégorie « haut risque nutritionnel » associé à une augmentation de la mortalité à 28 jours et de la durée de ventilation mécanique.

Ces patients à « haut risque nutritionnel » sont également les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie nutritionnelle agressive. Une adéquation nutritionnelle améliore le pronostic des patients à « haut risque » en modifiant l'association entre le score NUTRIC et la mortalité à 28 jours chez cette catégorie de patient ($p = 0,01$) (67).

Le score NUTRIC modifié (mNUTRIC) est composé des mêmes variables, excepté le dosage de l'IL-6. (0-4 « faible risque nutritionnel » et 5-9 « haut risque nutritionnel »)

Il a prouvé son équivalence au score NUTRIC lorsque le dosage de l'IL-6 n'est pas réalisable. En effet, *Rahman et coll* ne retrouvent aucune différence significative entre les scores NUTRIC et NUTRIC modifié dans la capacité à prédire la mortalité à 28 jours (68).

Le score mNUTRIC a également prouvé son intérêt dans une population de polytraumatisés (69).

Le mNUTRIC a également montré son intérêt pour débiter une nutrition parentérale précoce (<48h) chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale urgente et dont la nutrition entérale ne satisfait pas les besoins caloriques des patients. En effet, les patients ayant un mNUTRIC élevé auraient un intérêt à bénéficier d'une nutrition parentérale précoce de complément (70).

D'autre part, l'étude de *Olthof et coll.* ne retrouve pas d'association entre le score NUTRIC et le SRI chez des patients d'USI ayant au moins 7 jours de ventilation mécanique.(38) Cette population était essentiellement médicale.

3.3 Score NRS 2002 :

Le NRS vise à identifier une malnutrition présente ou à risque de se développer pendant l'hospitalisation. Il est recommandé comme outil de dépistage du risque de dénutrition à l'hôpital par ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (71).

Il est basé sur le fait qu'un support nutritionnel est indiqué chez les patients sévèrement malades avec une augmentation des besoins nutritionnels et/ou sévèrement dénutris. Il est validé sur la base de 128 essais cliniques randomisés incluant au total 8944 patients en observant les effets bénéfiques d'une intervention nutritionnelle chez les patients identifiés « à risque nutritionnel » et a été principalement étudié sur une population gériatrique (72).

Ce score (cf. Annexe 4) se compose de trois rubriques : détérioration de l'état nutritionnel, degré de sévérité de la maladie et l'âge du patient.

Les patients avec un score ≥ 3 doivent bénéficier d'une assistance nutritionnelle et d'une évaluation de leur état nutritionnel.

Le score NRS, qui n'a pas été conçu initialement pour les patients gravement malades, a récemment été étudié en comparaison au score NUTRIC dans une population d'USI et les résultats sont divergents :

- Dans une analyse rétrospective sur 312 patients, une régression logistique a démontré que les patients avec un score NUTRIC >4 avaient deux fois plus de chances de présenter des déficits protéiques et caloriques par rapport aux patients avec un score NUTRIC ≤4.
En revanche, aucune association entre les scores NRS 2002 et le déficit en macronutriment n'avait été retrouvée (73).
- Dans une cohorte rétrospective de 208 patients, les scores NUTRIC et NRS 2002 ont donné des résultats discordants dans le classement des patients à haut risque nutritionnel, ce qui suggère qu'ils ne sont pas équivalents pour la pratique clinique en USI (74).

Ces trois scores de dénutrition ou d'évaluation du risque nutritionnel : Critères de NICE, NUTRIC, NRS 2002, évaluent l'état nutritionnel du patient selon des angles différents.

Leur capacité à prédire une hypophosphatémie précoce dans une population de réanimation chirurgicale et traumatologique reste à définir.

4. Hypothèse et objectif du travail de recherche :

Les hypophosphatémies sont très fréquentes en réanimation chirurgicale et traumatologique, potentiellement associées à une surmortalité et/ou à une augmentation de la durée de séjour. Les situations exposant à ce risque sont nombreuses mais difficiles à prédire.

L'hypophosphatémie peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de renutrition inappropriée (SRI) reflétant le passage d'un état catabolique à un état anabolique.

Dans ce contexte, la mise en évidence d'une hypophosphatémie nécessite d'interrompre la nutrition artificielle et de débiter une supplémentation ionique et vitaminique.

L'initiation de la nutrition artificielle est donc décalée et le déficit calorique peut se constituer. Ce déficit est potentiellement préjudiciable au patient, il est associé à une augmentation de la morbidité infectieuse et/ou de la mortalité.

Une détection précoce des facteurs de risque de l'hypophosphatémie permettrait un apport ionique précoce et de ne pas retarder l'apport calorique adapté aux besoins du patient.

Dans ce sens, des scores d'évaluation du risque nutritionnel et de dénutrition (NUTRIC score, NRS 2002 et Critères de NICE) ainsi que des données urinaires (notamment la CL_{CR}) ont été étudiés afin de déterminer leur efficacité dans la prédiction de l'hypophosphatémie précoce en réanimation.

L'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs de l'hypophosphatémie précoce, tels que les scores d'évaluation du risque nutritionnel et de dénutrition (Critères de NICE, NRS 2002, et NUTRIC score) ou une clairance rénale accrue durant le séjour en réanimation.

L'objectif secondaire de notre étude était d'étudier le devenir des patients ayant présenté ou non une hypophosphatémie initiale en termes d'apport calorique et de déficit énergétique.

Authors : Bastien Petit, Cédric Carrié, M.D., Laurent Petit, M.D.¹

ADDRESS AND AFFILIATION

1. Anesthesiology and Critical Care Department, CHU Pellegrin, 33000 Bordeaux, [France](#)
2. Univ. Bordeaux Segalen, 33000 Bordeaux, [France](#)

CORRESPONDING AUTHOR

Dr Laurent PETIT,

Surgical and Trauma Intensive Care Unit, Anesthesiology and Critical Care Department

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux,

Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

WORD COUNT

- **Abstract: 296 words**
- **Text: 2923 words**

COMPETING INTEREST: The authors declare that they have no competing interests.

FUNDING SOURCE: Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

KEY WORD: hypophosphatemia, refeeding syndrome, augmented renal clearance, intensive care.

ABSTRACT

Introduction: The main objective was to determine predictors of early hypophosphatemia in ICU, such as nutritional risk and undernutrition assessment scores or augmented renal clearance (ARC) during the ICU stay.

Methods: We performed a retrospective analysis of a local database of 166 patients, hospitalized in surgical and trauma intensive care units, for a minimum of 5 days and who received artificial nutrition. We prospectively collected a "Nutrition Quiz" allowing us to establish for each patient the assessment scores of nutritional risk and undernutrition (NUTRIC, NRS 2002, NICE criteria). ARC was defined by a mean creatinine clearance (CL_{CR}) >130 ml/min/1.73m² during the first 5 days after their admission to the ICU. The primary end point was hypophosphatemia within 5 days of ICU admission. Hypophosphatemia was considered absolute when phosphorus (P) < 0.8 mmol/L and was considered severe when P < 0.65 mmol/L.

Results: In this work, the incidence of hypophosphatemia was 72%. In multivariate analysis, none of the three nutritional scores was associated with the occurrence of hypophosphatemia. However, ARC was strongly associated with the occurrence of hypophosphatemia, with an adjusted OR = 3.60 [95%CI: 1.29 - 10.07], p = 0.015. Linear regression showed an association between CL_{CR} and 24-hour urinary phosphate loss. Overall, there was no significant difference in caloric intake or caloric deficit between patients with and without at least one episode of hypophosphatemia (severe or absolute). In contrast, severe hypophosphatemia was associated with lower caloric intake during the first 5 days (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/day, p = 0.048).

Conclusion: In our study population, ARC of the trauma patient seems to be the main risk factor for early hypophosphatemia, an associated urinary phosphate loss was demonstrated. Early supplementation of patients at risk of ARC could prevent the occurrence of early hypophosphatemia.

INTRODUCTION

Hypophosphatemia is very common in surgical and trauma intensive care units (ICU), with reported incidence varying from 20 – 54% (1) (2) (3). Hypophosphatemia is potentially associated with increased morbidity, mortality and/or prolonged length of stay (2) (3). There are numerous predisposing factors of hypophosphatemia in ICU, such as intracellular transfer (hyperinsulinism, alkalosis, high dose of catecholamines), skin or urinary loss (burn, tubular dysfunction) (4) (5) (6) (7).

Hypophosphatemia may also be part of refeeding syndrome (RFS) (8) (9). RFS is commonly defined as a hypophosphatemia <0.65 mmol/L or a decrease of 0.16 mmol/L within 72 hours after the start of artificial nutrition and reflects a shift from a catabolic to an anabolic state.

In this context, if hypophosphatemia is detected, artificial nutrition should be discontinued, and ion and vitamin supplementation should be started (10) (11) (12) (13) (14).

In this regard, hypophosphatemia should be associated with increased caloric deficit, potentially associated with an increase in infectious morbidity and/or mortality (15) (16) (17) (18).

In ICU, international nutrition societies recommend assessing state of nutrition in order to define nutritional management strategy (10) (11).

Three undernutrition or nutritional risk assessment scores: NICE criteria, NUTRIC, NRS 2002, assess the patient's nutritional status from different angles (19) (20) (21) (22). Their ability to predict early hypophosphatemia in a surgical and trauma intensive care population remains to be defined.

The detection of predictive factors of early hypophosphatemia (such as nutritional scores and/or urinary biomarkers) should prompt the clinician to early supplementation of phosphate in order to avoid caloric deficit in intensive care patients.

The main objective was to determine predictive factors of early hypophosphatemia, such as nutritional scoring systems or augmented renal clearance during ICU stay. The secondary objective of our study was to investigate the outcome of patients with and without early hypophosphatemia in terms of caloric intake and energy deficit.

MATERIAL AND METHODS

1. Study design, population, and settings

This study is a retrospective analysis of our local database (declared to the French Data Protection Authority: declaration number 2166637v0) prospectively collected over a 12-month period (January 2021 to December 2021) in every adult patient consecutively admitted in a 25-bed Surgical and Trauma Intensive Care Unit (ICU). Study participants had to have an ICU length of stay ≥ 5 days and no contraindication for artificial nutritional support within 5 days after ICU admission. Patients were excluded if they presented hypophosphatemia before ICU admission, if they were transferred from another hospital, if they had not benefited from the nutritional evaluation or if they underwent less than 3 urinary biochemical analyses over the first 5 days after ICU admission.

The study protocol was declared to the Data Protection Officer in accordance with the French legislation. The observational character of the study was confirmed by the Institutional Review Board, exempting the need for specific written consent. The patients and/or next of kin were informed about the potential inclusion of their anonymized data for retrospective studies, and none expressed opposition.

2. Management of artificial nutritional support

Management of medical nutrition therapy was consistent with the up-to-date recommendations (11). Briefly, enteral nutrition (EN) was introduced as soon as possible in presence of viable and functional gastrointestinal tract after hemodynamic stabilization. The caloric delivery was progressively increased up to 80-100% of estimated needs, determined by adjusted weight-based predictive equations. Caloric intakes (including calories from propofol or glucose infusion), were monitored daily in every patient. A theoretical target ≥ 25 kcal/kg/day was considered adequate during the acute phase (i.e., achieved within five to seven days) following ICU admission. Parenteral nutrition (PN) was implemented when enteral feeding was contraindicated, if patients did not tolerate EN or when patients did not meet their nutritional targets within five to seven days. The caloric

targets were updated by our dedicated dietician nutritionist, depending on adjusted body weight, previous nutritional status and ICU-related medical conditions.

The caloric targets were lowered and increased progressively in patients at risk of refeeding syndrome (RFS) (11) (10). For this purpose, were collected prospectively in each patient a "Nutrition quiz" including: weight loss during the last 6 months, intake during the last week before hospitalization, presence of an alteration of the general state, chronic alcohol consumption and the patient's lifestyle allowing to determine undernutrition or frailty scores (NICE criteria, NRS 2002, NUTRIC score, Clinical Fragility score, see Appendix). This "Nutrition quiz" was carried out in person or by phone with the patient if he/she was able to answer it or with his/her trusted person during the patient's hospitalization, by the dietician or by a doctor/intern of the service.

In case of suspected RFS with severe hypophosphatemia and/or hypokalemia and/or hypomagnesemia, artificial nutrition was stopped until biochemical supplementation was achieved. Phosphorus supplementation was usually performed using intravenous administration of Phocytan® (1 ampoule / 10 mL = 6.6 mmol of phosphorus) or oral administration of Phosphoneuros® (10 drops = 2.5 mmol of phosphorus).

3. Data collection and study endpoints

Our local database included clinical, biochemical and nutritional parameters prospectively collected as part of a standard care in every patient.

The primary endpoint was hypophosphatemia within 5 days of admission to the ICU. Hypophosphatemia was considered absolute when $P < 0.8$ mmol/L and was considered severe when $P < 0.65$ mmol/L. Phosphate intake and phosphate balance were also recorded daily, according to the following formula: Phosphate intake (mmol/day) - (Urine volume (L/day) x Urine phosphate (mmol/L)).

Urinary biochemical parameters included fractional excretion of sodium (FE_{Na} , normal range $< 1\%$), urate (FE_{urate} , normal ranges $< 11\%$) and phosphate ($FE_{phosphate}$, normal ranges $< 20\%$), calculated with standard formulas. Measured urinary creatinine clearance (CL_{CR}) was also calculated as follows:

$\frac{24\text{-hr urinary volume (ml/day)} \times \text{urinary creatinine (mmol/L)}}{\text{plasma creatinine } (\mu\text{mol/L})}$, converted in ml/min and normalized to a body surface area of 1.73 m² (Dubois formula). Augmented renal clearance was considered in patients who presented a mean CL_{CR} > 130 ml/min/1.73m² over the five first days after ICU admission (23).

Other covariables of interest were retrospectively collected in the ICU medical record: demographic data, body mass index (BMI) and adjusted body weight (ABW), comorbidities (including Charlson comorbidity index and Frailty score), poor nutritional status before admission (BMI < 18 – 20 kg/m², weight loss > 10% within 3 – 6 months, starving or poor nutritional intake within 5 – 10 days), reason for admission, time between hospital and ICU admission, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) at ICU admission, clinical data over the five first days in ICU (mean SOFA score, need for mechanical ventilation, vasopressors, continuous renal replacement therapy [CRRT], insulin therapy) and patient's outcome (duration under mechanical ventilation, ICU length of stay, death during ICU stay).

4. Statistical analysis

Results are expressed as mean ± standard deviation or median (25% to 75% interquartile range) for continuous variables and as absolute or relative frequencies for categorical variables. The data distribution was analyzed by a Kolmogorov-Smirnov test. Non-paired analysis of continuous variables was performed using the Student t test or the Mann–Whitney test as appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate.

For the main study endpoint, multivariable logistic regression was used to test the association between nutritional scores (NICE criteria, NRS 2002, NUTRIC score) and occurrence of hypophosphatemia, adjusting for covariates selected on an a priori basis: age, Charlson comorbidity index, alcohol abuse, SAPS 2, reason for admission and ARC. The covariates included in the model were known to be clinically relevant and particular attention was paid to interactions and multicollinearity (24). A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess the performance of nutritional scores (NRS 2002, NUTRIC score) in predicting the occurrence of

hypophosphatemia. Linear regression was also used to assess the association between pooled values of CL_{CR} and urinary phosphate excretion over the study period.

For the secondary study endpoint, caloric intakes were compared in patients who presented or not at least one episode of hypophosphatemia during the five first days after ICU admission. Mean percentage of energy target achievement and cumulative energy deficit were calculated according to a theoretical target ≥ 25 kcal/kg/day.

A sample size of 160 patients was needed to limit potential sparse-data bias, assuming an incidence of hypophosphatemia $> 60\%$ with at least 10 dichotomous covariates incorporated in the model (including the 3 scores of interest) (25). A p value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) and XLSTAT 2018 for Windows (Addinsoft Paris, France).

RESULTS

Over the study period, 166 patients were analyzed; 120 (72%) presented at least one episode of absolute hypophosphatemia and 81 (49%) presented at least one episode of severe hypophosphatemia over the five first days after ICU admission. The characteristics of the population are described [Table 1](#).

Incidence of hypophosphatemia and severe hypophosphatemia over the five first days after ICU admission is depicted in [Figure 1](#).

1. Predictive factors of early hypophosphatemia.

Surprisingly, low values of NRS and NUTRIC scores were associated with the occurrence of hypophosphatemia ([Table 2](#)). The ROC curves are depicted in [Figure 2](#).

In multivariable analysis, none of the three nutritional score (NRS, nutric or NICE) was associated with the occurrence of hypophosphatemia, with adjusted OR = 0.81 [95%CI: 0.56 – 1.16], 0.95 [95%CI: 0.65 – 1.40] and 2.4 [95%CI: 0.85 – 6.76] respectively.

In our cohort of patients, augmented renal clearance was strongly associated with the occurrence of hypophosphatemia, with an adjusted OR = 3.60 [95%CI: 1.29 – 10.07], $p = 0.015$ in multivariate analysis. Association between pooled measures of 24 – hr CL_{CR} (ml/min/1.73m²) and 24 – hr phosphate urinary loss (mmol/day) is depicted in [Figure 3](#).

Also, no significant association was found between early hypophosphatemia and doses of norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p = 0,369$) or insulin (UI/j, $p = 0,545$) administered in ICU.

2. Association between hypophosphatemia and caloric intake or caloric deficit.

Daily caloric intake in patients with absolute hypophosphatemia and severe hypophosphatemia were compared in [Figure 4](#).

Overall, there was no statistical difference regarding the caloric intake and/or percentage of caloric target attainment at day 5 between patients who presented or not at least one episode of hypophosphatemia (**Table 2**). Severe hypophosphatemia was associated with lower caloric intake over the five first days during ICU LOS (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/day, $p = 0.048$).

However, there was no statistical difference regarding the cumulative energy deficit at Day 5 compared in patients who presented or not at least one episode of absolute hypophosphatemia or severe hypophosphatemia (5127 ± 2717 kcal vs. 4831 ± 2911 , $p = 0.796$ and 5370 ± 2929 kcal vs. 4744 ± 2599 kcal, $p = 0.249$ respectively).

DISCUSSION

Our work shows a prevalence of hypophosphatemia of 72% (**Table 1**). Hypophosphatemia occurs mainly during the first 2 days of the patient in the ICU. (**Figure 1**). In this context, the identification of risk factors for hypophosphatemia therefore becomes essential for clinical practice in our population.

1. NICE criteria, NRS 2002 score, NUTRIC score not predictive of early hypophosphatemia in our population

In the univariate analysis, no difference was found for the NICE criteria (**Table 2**). However, surprisingly, low values of the NRS 2002 and NUTRIC scores were associated with the occurrence of hypophosphatemia in the univariate analysis. (3 vs 4 $p=0.038$, and 3 vs 4 $p=0.036$ respectively, **Table 2**). In the multivariate analysis, none of the three nutritional scores (NRS, NUTRIC or NICE criteria) was associated with the occurrence of hypophosphatemia. ROC curves confirm the lack of predictivity of these scores on early hypophosphatemia in our population. (**Figure 2**)

The significant difference in the univariate analysis found for the NRS score and the NUTRIC score between patients with and without an episode of hypophosphatemia can be explained by the presence of the "age" component in the calculation of these scores (see Appendix). Indeed, patients with early hypophosphatemia tend to be younger ($p=0.07$) than non-hypophosphatemia patients, their nutritional status being similar (**Table 1**)

Prospective collection of undernutrition or nutritional risk assessment scores avoided memory bias in the calculation of these scores. However, many of our patients were unable to answer the questionnaire (intubated patients, confusion, neurological disorders), in this case the trusted person was privileged, the answers to the questionnaires could be therefore less precise.

The lack of association of these scores with early hypophosphatemia in surgical and trauma intensive care, raises the fact that in our population hypophosphatemia does not seem to be attributable to undernutrition-induced refeeding syndrome (RFS), but other etiology must be considered.

2. Augmented renal clearance (ARC) in the polytrauma patient: primary risk factor

In our study, the 2 main risk factors associated with the occurrence of hypophosphatemia in the first 5 days in the surgical and trauma intensive care unit were: admission for traumatic surgery (69% vs. 37%,

p=0.0001, in the univariate analysis (**Table 1**) and augmented renal clearance (ARC) with an adjusted OR = 3.60 [95%CI: 1.29 - 10.07], p = 0.015.

The association between polytrauma patients and ARC has already been clearly demonstrated, as well as the association between ARC and young patients (26) (27) (28).

No study to our knowledge has explored the association between hypophosphatemia in the ICU and ARC. In our work, an association between increased CL_{CR} and increased phosphaturia was found ($R^2=0.166$). (**Figure 3**)

These results suggest a renal phosphate leakage favored by ARC. However, this study does not explain the pathophysiological mechanisms involved in this phosphorus leakage. This may be related to impaired tubular function. This impairment of tubular function was demonstrated by *Uly et al.* in ARC (29). In our population, we do not find any significant difference between the two populations concerning the markers of the tubular function which are: FE_{urate} and $FE_{phosphate}$. (**Table 1**). These results could call into question the hypothesis of a phosphorus leakage due to tubular dysfunction. However, there was a significant loss of urinary data in our study. Compared to the prescribed workup, we collected 60% urinary urate and urinary phosphate at day 1, 50% at day 3, 40% at day 5.

3. Impact in terms of caloric deficit of hypophosphatemia

The systematic and routine daily collection of caloric intakes in all patients by trained paramedical staff makes the methodology of our work rigorous in terms of calculating the various sources of caloric intake, whether obvious by artificial nutrition or hidden by glucose solutions and propofol.

Severe hypophosphatemia was associated with lower caloric intake during the first five days in the ICU (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/day, p = 0.048) but surprisingly, no statistical difference was found in terms of cumulative energy deficit on day 5 between patients with or without at least one episode of absolute or severe hypophosphatemia.

The surprising and discordant results in terms of caloric intake, especially in patients with severe hypophosphatemia, can be explained by a number of patients in the control group too small to show a difference (only 46 patients did not develop hypophosphatemia), by the primordial importance of cofactors

influencing caloric intake more greatly than hypophosphatemia (hemodynamic instability, digestive intolerance, successive cessation of nutrition for resumption in the operating room), and by a progressive caloric intake during the first days of stay as recommended by the learned societies (11).

4. Limitations and perspectives

A. Limitations of the study

The large number of patients included, the prospective collection of undernutrition scores and the systematic daily collection of caloric intakes, already mentioned, are all strong points of our study.

However, our work has several limitations. The high percentage of missing urinary data (phosphate/uric acid) has already been discussed.

On the other hand, the estimation of renal function by CL_{CR} , measured over 24 hours, is hampered by the fact that this technique tends to overestimate the glomerular filtration rate (GFR) with a strong relationship between urinary creatinine excretion and muscle mass (30) (31). Although previous work has shown a good correlation between CL_{CR} and inulin clearance in resuscitation patients (30).

The calculation of phosphorus intakes was carried out only with direct phosphorus intakes (Phocytan[®], Phosphoneuros[®]), the hidden intakes being considered negligible (artificial nutrition etc.). Finally, the conclusions of our study and the risk factors for hypophosphatemia found in it are not transposable to all intensive care units. Indeed, our population is mainly made up of trauma patients (61%), most of whom are serious, due to the centralization of the heaviest patients at the Bordeaux hospital center.

B. Supplementation of patients at risk for ARC

Early supplementation of patients at risk of ARC could avoid the occurrence of early hypophosphatemia and would thus avoid the risk of caloric deficit although not demonstrated in this study.

According to *Bilbao-Meseguer et al.* younger age, polytrauma, and lower severity disease are the main risk factors for ARC (26). *Baptista et al.* finds male gender as one of the risk factors for ARC (27). Therefore, patients with the above criteria may benefit from early supplementation with clinical and biological monitoring (phosphate, calcium, potassium).

CONCLUSION

No score or marker of undernutrition seems to be associated with early hypophosphatemia in our study population, which was essentially traumatological (61%). Augmented renal clearance in trauma patients seems to be the main risk factor, and an associated urinary phosphate loss has been demonstrated, but the mechanism remains to be clarified.

In clinical practice, early supplementation of patients at risk of ARC according to already known risk factors (young patient, polytrauma, lower severity disease) could prevent the occurrence of early hypophosphatemia and thus avoid the discontinuation of artificial nutrition and the risk of caloric deficit.

Table 1. Characteristics of the population

	Overall population N = 166	Hypophosphatemia N = 120 (72)	Control N = 46 (28)	<i>p</i>
Demographic and anthropometric data				
- Male sex	127 (77)	91 (76)	36 (78)	0.741
- Age (years)	58 [42 – 70]	57 [39 – 68]	67 [49 – 71]	0.071
- Total Body Weight (kg)	82 [69 – 95]	80 [68 – 92]	85 [73 – 97]	0.247
- BMI (kg/m ²)	27 [24 – 32]	26 [24 – 30]	29 [23 – 33]	0.178
Medical history				
- Cardiovascular comorbidities ¹	20 (12)	10 (8)	10 (22)	0.020
- Chronic renal failure ²	4 (2)	1 (1)	3 (7)	0.034
- Ongoing oncologic disease	15 (9)	9 (8)	6 (13)	0.280
- Diabetes	24 (14)	19 (16)	5 (11)	0.394
- Alcohol abuse ³	34 (20)	29 (25)	5 (11)	0.052
- Charlson Index	2 [0 – 4]	1 [0 – 3]	3 [1 – 5]	0.021
- Frailty score	3 [2 – 4]	3 [2 – 4]	3 [2 – 4]	0.344
Clinical data at ICU admission				
- Reason for admission:				
o Trauma	101 (61)	82 (69)	17 (37)	0.0001
o Non traumatic surgery	52 (31)	28 (24)	24 (52)	0.0004
o Medicine	13 (8)	8 (7)	5 (11)	0.384
- Time between hospital and ICU admission (hours)	13 [7 – 26]	10 [7 – 24]	24 [8 – 96]	0.008
- IGS 2	44 [34 – 57]	45 [34 – 57]	41 [32 – 55]	0.346
Clinical data over the five first days in ICU				
- Mean SOFA score	6 [4 – 8]	6 [4 – 8]	7 [4 – 10]	0.105
- Need for mechanical ventilation	147 (89)	109 (91)	38 (83)	0.136
- Need for vasopressors	134 (81)	99 (83)	35 (76)	0.349
- Need for CRRT	15 (9)	1 (1)	14 (30)	<0.0001
- Need for insulin therapy	76 (46)	53 (44)	23 (50)	0.500
Biochemical data over the five first days in ICU				
- Mean 24 – hr phosphate urinary loss (mmol/day)	18 [12 – 25]	18 [12 – 25]	18 [12 – 27]	0.931
- Mean Phosphate Balance (mmol/day)	-13 [-25 – -5]	-15 [-24 – -5]	-10 [-28 – 0]	0.779
- Mean 24 – hr CL _{CR} Values (ml/min)	140 [96 – 184]	145 [103 – 187]	116 [44 – 150]	0.005
- Mean 24 – hr natriuresis (mmol/day)	425 [270 – 716]	454 [274 – 740]	346 [228 – 602]	0.106
- Mean 24 – hr urinary nitrogen loss (g/day)	16 [10 – 20]	16 [10 – 20]	17 [11 – 20]	0.951
- Mean FeNa (%)	0.8 [0.5 – 1]	0.8 [0.5 – 1]	0.9 [0.8 – 1.1]	0.043
- Mean FeP (%)	19 [13 – 26]	19 [14 – 25]	21 [10 – 29]	0.473
- Mean FeUA (%)	16 [12 – 22]	15 [11 – 21]	17 [14 – 27]	0.137
Patients' outcome				
- Duration under mechanical ventilation	8 [3 – 13]	8 [3 – 13]	7 [3 – 14]	0.997
- ICU length of stay	15 [9 – 25]	16 [9 – 24]	15 [9 – 29]	0.682
- Death during ICU stay	18 (11)	13 (11)	5 (11)	0.995

Results expressed as numbers (percentages) or median [25 – 75 interquartile].

BMI: Body mass index; IGS 2: simplified gravity index; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy; ICU: Intensive care unit

¹: Cardiovascular comorbidities are defined by myocardial infarction, congestive heart failure, obliterating arterial disease of the lower limbs, stroke

²: Chronic renal failure is defined by a GFR before admission estimated at less than 30 mL/min.

³: Alcohol abuse is defined in accordance with WHO criteria by: > 2 glasses of alcohol a day for women, > 3 glasses of alcohol a day for man, and at least one day of abstinence per week.

Table 2. Nutritional status and nutritional management in patients with or without hypophosphatemia

	Overall population N = 166	Hypophosphatemia N = 120 (72)	Control N = 46 (28)	<i>p</i>
Nutritional status at ICU admission				
- NRS	3 [3 – 5]	3 [3 – 4]	4 [3 – 5]	0.038
- Nutric	4 (2 – 5)	3 [2 – 5]	4 [2 – 6]	0.036
- Nice ¹	54 (34)	41 (34)	13 (28)	0.467
o BMI < 18,5 kg/m ²	6 (4)	3 (3)	3 (7)	0.223
o Unintentional weight loss ≥ 10% within 3–6 months	22 (13)	16 (14)	6 (13)	0.931
o Starving or poor nutritional intake within 5 – 10 days	34 (20)	24 (20)	10 (22)	0.842
- Albumin level at ICU admission (g/L)	27 [24 – 31]	28 [24 – 31]	26 [22 – 30]	0.241
- CRP at ICU admission	150 [85 – 232]	164 [90 – 242]	135 [83 – 197]	0.283
Nutritional data over the five first days in ICU				
- Need for enteral nutritional support	129 (78)	103 (86)	26 (57)	< 0.0001
- Need for parenteral nutritional support	84 (51)	47 (39)	37 (80)	< 0.0001
- Mean Caloric Intake (kcal/kg/day)	13 [9 – 17]	13 [9 – 16]	13 [10 – 17]	0.284
- Mean Protein Intake (g/kg/day)	0.6 [0.4 – 0.8]	0.5 [0.4 – 0.7]	0.6 [0.4 – 0.8]	0.468
- Energy Target Achievement at Day 5 (25 kCal/kg/day)	35 (21)	25 (21)	10 (22)	0.898
- Protein Target Achievement at Day 5 (1.2 g/kg/day)	36 (22)	28 (23)	8 (17)	0.406

NRS: Nutrition Risk Screening; NUTRIC: Nutrition Risk in Critically ill; BMI: Body Mass Index; ICU: Intensive care unit

¹: at least one major criterion or two minor criteria

Figure 1. Incidence of hypophosphatemia and severe hypophosphatemia over the five first days after ICU admission.

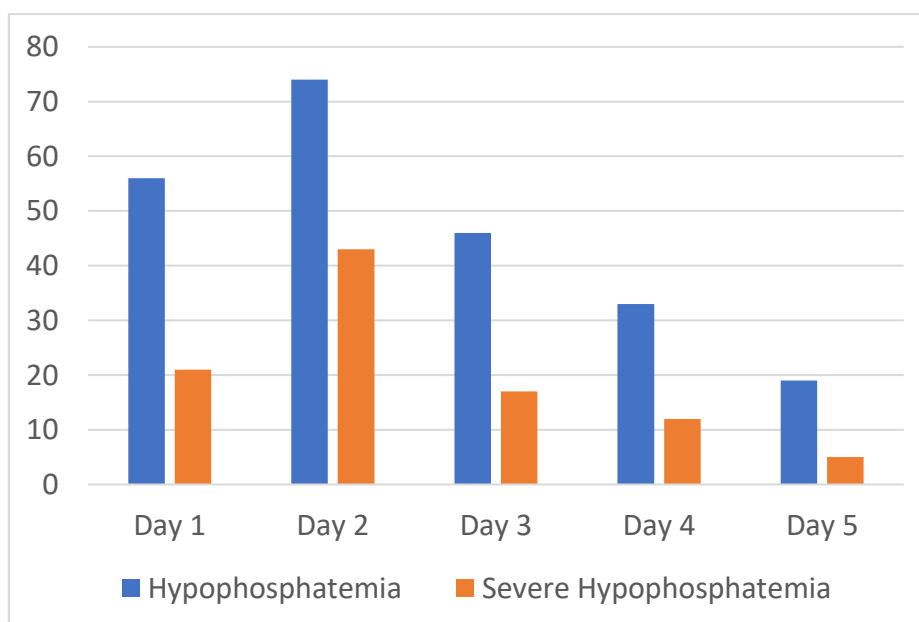


Figure 2. Ability of the NRS and NUTRIC scores to predict the occurrence of absolute hypophosphatemia (A) and severe hypophosphatemia (B) over the five first days after ICU admission.

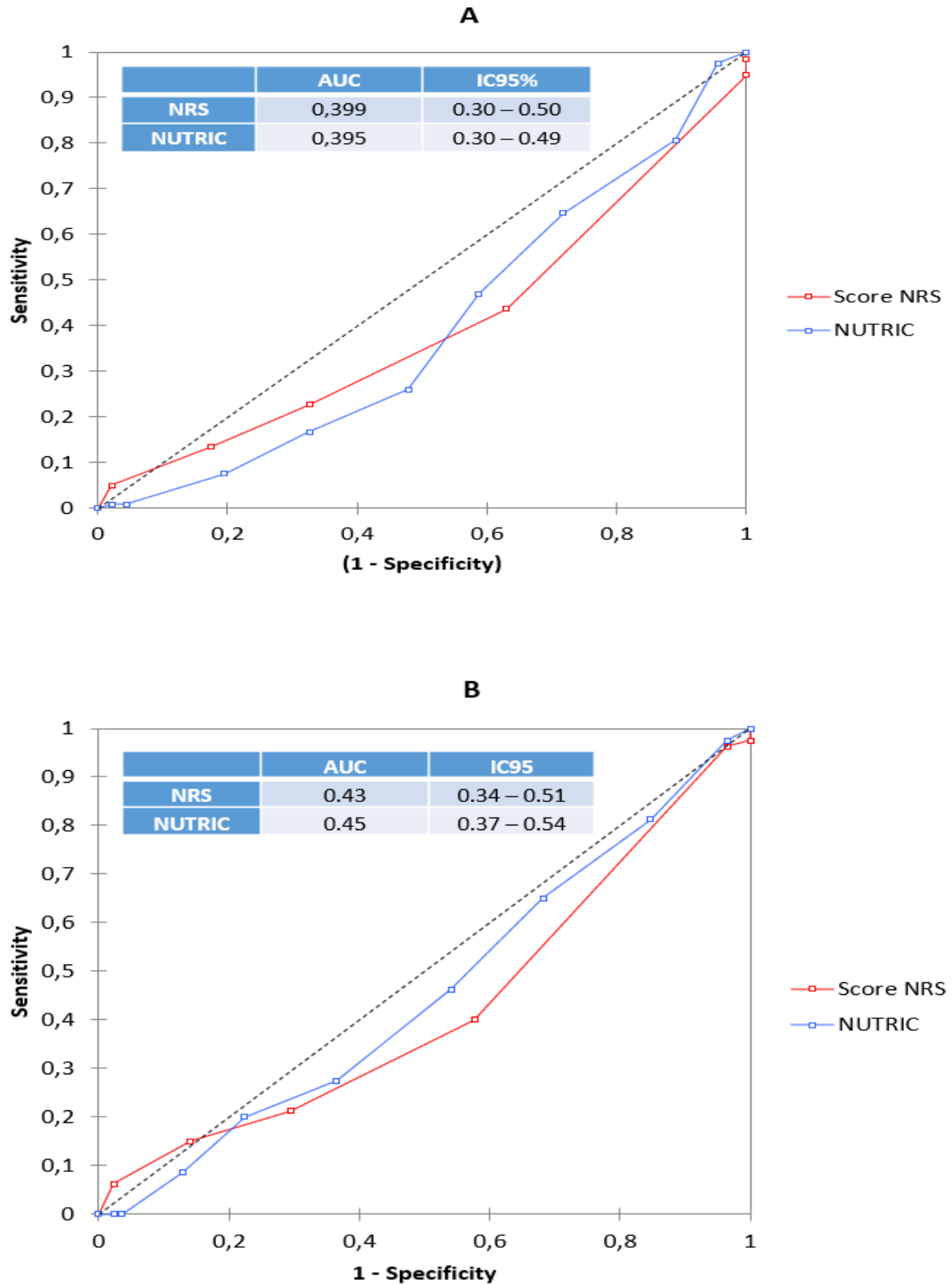


Figure 3: Association between pooled measures of 24 – hr CL_{CR} (ml/min/1.73m²) and 24 – hr phosphate urinary loss (mmol/day). ($R^2 = 0.166$)

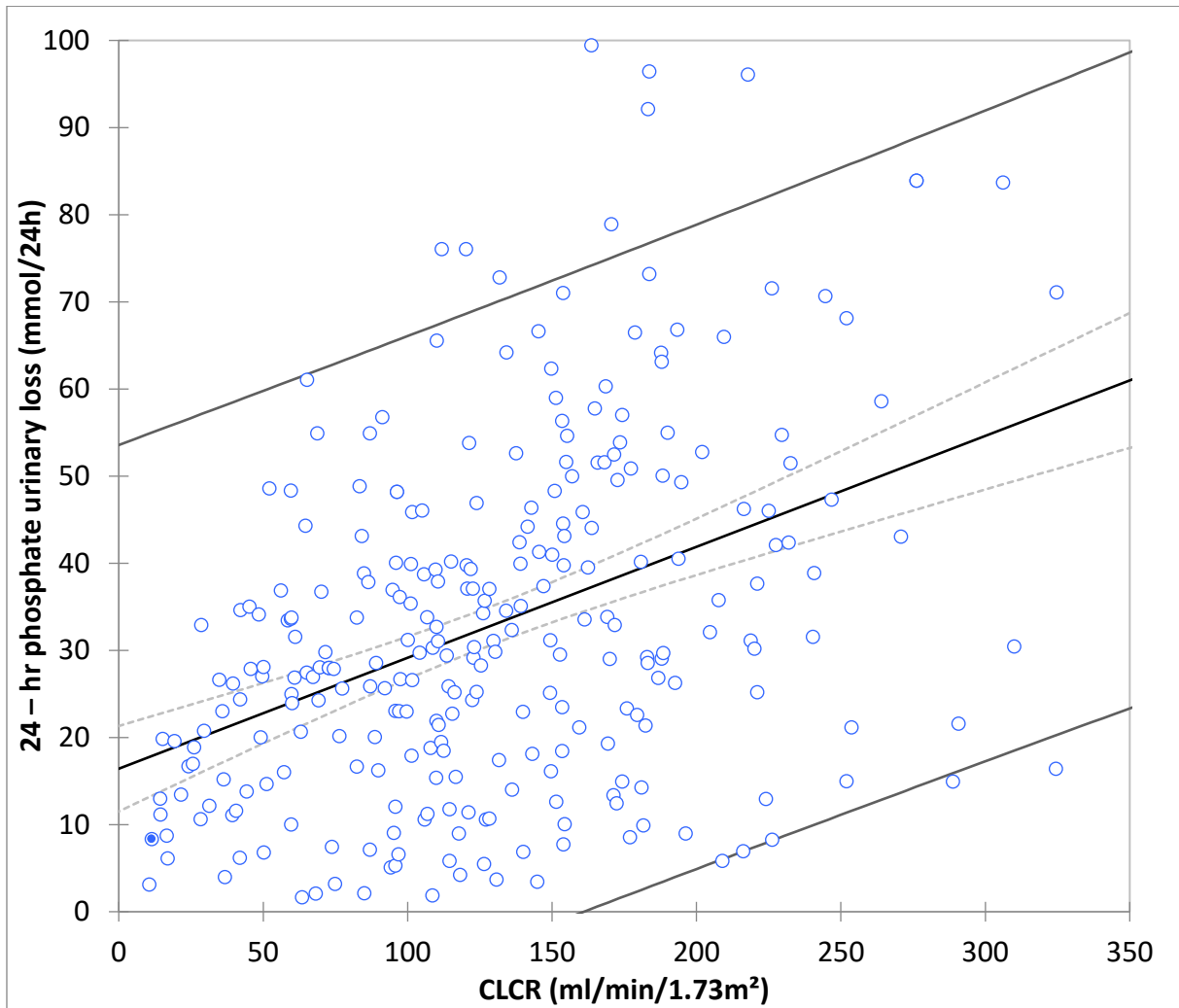
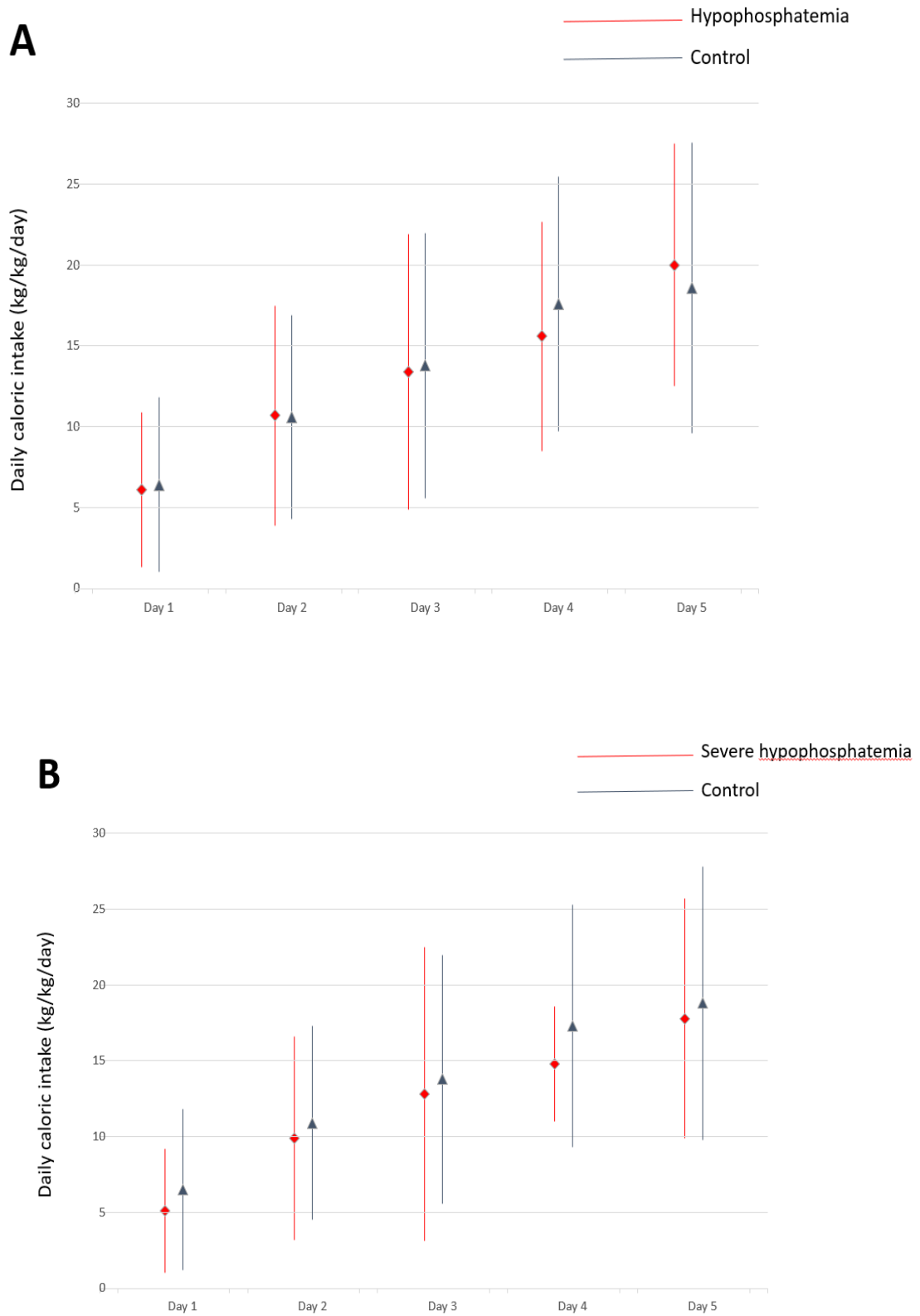


Figure 4. Comparison of daily caloric intake in patient with absolute hypophosphatemia (A) and severe hypophosphatemia (B).



REFERENCES

1. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care*. **2013** Aug;28(4):536.e9-19.
2. Hong Y, Wang X-H, Xiong Y-T, Li J, Liu C. Association between admission serum phosphate level and all-cause mortality among patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *RMHP*. **2021** Sep;14:3739–46.
3. Wang L, Xiao C, Chen L, Zhang X, Kou Q. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. **2019** May 24;19(1):86.
4. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. *Clinical Science*. **2000** May 1;98(5):619.
5. Dickerson RN, Gervasio JM, Sherman JJ, Kudsk KA, Hickerson WL, Brown RO. A comparison of renal phosphorus regulation in thermally injured and multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **2001** May;25(3):152–9.
6. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Luisetto G, Menon F, Merkel C, et al. Hypophosphatemia and renal tubular dysfunction in alcoholics. *Gastroenterology*. **1991** Feb;100(2):502–12.
7. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ. Hypophosphatemia—Incidence, etiology, and prevention in the trauma patient. *Critical Care Medicine*. **1990** Nov;18(11):1210–4.
8. Barras-Moret A-C, Guex E, Coti Bertrand P. Le syndrome de renutrition inappropriée : la clé du traitement est la prévention. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **2011** Jun;25(2):86–90.
9. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition*. **2014** Nov;30(11–12):1448–55.
10. Lefrant J-Y, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser J-C, Tamion F. Nutrition artificielle en réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. **2014** Mar;33(3):202–18.
11. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. **2019** Feb;38(1):48–79.
12. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clinical Nutrition*. **2018** Oct;37(5):1609–17.
13. Reintam Blaser A, van Zanten ARH. Electrolyte disorders during the initiation of nutrition therapy in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. **2021** Mar 1;24(2):151–8.
14. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. **2015** Dec;3(12):943–52.
15. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard J-F, Abboud I, Tadie J-M, et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr*. **2009** Apr;101(7):1079–87.
16. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res*. **2002** Mar;103(1):89–95.

17. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux RN M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. **2005** Aug;24(4):502–9.
18. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. **2003** May;46(5):653–60.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Guidance and guidelines; **2017**.
20. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. **2011**;15(6):R268.
21. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. **2003** Jun;22(3):321–36.
22. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*. **2003** Aug;22(4):415–21.
23. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med*. **2014** Mar;42(3):520–7.
24. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosomatic Medicine*. **2004** May 1;66(3):411–21.
25. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. **1996** Dec;49(12):1373–9.
26. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. **2018** Sep;57(9):1107–21.
27. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, Pimentel JM. Prevalence and risk factors for augmented renal clearance in a population of critically ill patients. *J Intensive Care Med*. **2020** Oct;35(10):1044–52.
28. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EA. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. **2015** Oct;81(10):1079–85.
29. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care*. **2014** Nov 29;18(6):657.
30. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. **2015** Mar;41(3):427–35.
31. Hessels L, Koopmans N, Gomes Neto AW, Volbeda M, Koeze J, Lansink-Hartgring AO, et al. Urinary creatinine excretion is related to short-term and long-term mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. **2018** Oct;44(10):1699–708.

APPENDIX

Appendix 1: NICE Risk Factors for refeeding syndrome

NICE criteria - High risk of refeeding syndrome
<i>One or more of the following:</i>
BMI < 16 kg/m ²
Unintentional weight loss of > 15% in the previous 3-6 months
Little or no nutritional intake for > 10 days
Low levels of potassium, phosphorus or magnesium before refeeding
or
<i>Two or more of the following:</i>
BMI < 18.5 kg/m ²
Unintentional weight loss of > 10% in the previous 3-6 months
Little or no nutritional intake for > 5 days
History of alcohol abuse or drugs including insulin, chemotherapy, antacids or diuretics

Appendix 2: NRS 2002 score by Kondrup et al.

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)



<p>Nutritional status</p> <p>None ○</p> <p>Mild ●</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weight loss > 5% in 3 months <u>or</u> - 50 - 75% of the normal food intake in the last week <p>Moderate ●●</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weight loss > 5% in 2 months <u>or</u> - BMI 18.5 - 20.5 kg/m² and reduced general conditions <u>or</u> - 25 - 50% of the normal food intake in the last week <p>Severe ●●●</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weight loss > 5% in 1 month (>15% in 3 months) <u>or</u> - BMI < 18.5 kg/m² and reduced general conditions <u>or</u> - 0 - 25% of the normal food intake in the last week 	<p>Severity of the disease (stress metabolism)</p> <p>None ○</p> <p>Mild ●</p> <p>Hip fracture, chronic disease especially with complications, e.g. liver cirrhosis, COPD, diabetes, cancer, chronic hemodialysis</p> <p>Moderate ●●</p> <p>e.g. stroke, hematologic malignancy, severe pneumonia, extended abdominal surgery</p> <p>Severe ●●●</p> <p>e.g. head traumas, hematopoietic stem cell transplantation, intensive care patients (APACHE-II > 10)</p>
<p>Advanced age ● Age ≥ 70 years</p>	
<p>0 - 2 points</p> <p>Repeat screening weekly.</p>	<p>3 - 7 points</p> <p>Patient is at nutritional risk. Nutritional care plan should be set up.</p>

NUTRIC Score¹

The NUTRIC Score is designed to quantify the risk of critically ill patients developing adverse events that may be modified by aggressive nutrition therapy. The score, of 1-10, is based on 6 variables that are explained below in Table 1. The scoring system is shown in Tables 2 and 3.

Table 1: NUTRIC Score variables

Variable	Range	Points
Age	<50	0
	50 - <75	1
	≥75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	≥10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	≥2	1
Days from hospital to ICU admission	0 - <1	0
	≥1	1
IL-6	0 - <400	0
	≥ 400	1

Table 2: NUTRIC Score scoring system: if IL-6 available

Sum of points	Category	Explanation
6-10	High Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-5	Low Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ These patients have a low malnutrition risk.

Table 3. NUTRIC Score scoring system: If no IL-6 available*

Sum of points	Category	Explanation
5-9	High Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-4	Low Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ These patients have a low malnutrition risk.

*It is acceptable to not include IL-6 data when it is not routinely available; it was shown to contribute very little to the overall prediction of the NUTRIC score.²

Appendix 4: Clinical Frailty Score

Clinical Frailty Scale*



1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.



3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.



5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9. Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

© 2007-2009. Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.

DISCUSSION

Notre travail retrouve une prévalence d'hypophosphatémie dans les 5 jours après admission en réanimation chirurgicale et traumatologique de 72%. Elle est élevée en comparaison à d'autres études, cependant beaucoup d'entre elles s'intéressent à l'hypophosphatémie à l'admission (8) (7), ou à l'hypophosphatémie après nutrition artificielle afin de diagnostiquer un SRI (36) (47) (38) (76), mais aucune étude à notre connaissance ne s'intéresse aux hypophosphatémies précoces de réanimation comme définies dans notre travail.

Dans notre population, l'hypophosphatémie se produit principalement au cours des 2 premiers jours du patient en réanimation. (cf. Figure 1)

Dans ce contexte, la détermination des facteurs de risque d'hypophosphatémie devient donc essentielle pour la pratique clinique dans notre population.

1. Critères de NICE, Score NRS 2002, NUTRIC score non prédictifs d'hypophosphatémie précoce dans notre population :

Dans notre population, les différents scores de dénutrition ou d'évaluation du risque nutritionnel ne sont pas associés à la survenue d'hypophosphatémie à la phase aigüe de la réanimation.

Dans l'analyse univariée, aucune différence n'est retrouvée pour les critères de NICE. En revanche, de manière surprenante, les faibles valeurs des scores NRS 2002 et NUTRIC étaient associées à la survenue d'une hypophosphatémie dans l'analyse univariée. (3 vs 4 $p=0,038$, et 3 vs 4 $p=0,036$ respectivement, cf. Table 2).

Dans l'analyse multivariée, aucun des trois scores nutritionnels (NRS, NUTRIC ou les critères de NICE) n'était associé à la survenue d'une hypophosphatémie, avec un OR ajusté de 0,81 [95%CI : 0,56 - 1,16], 0,95 [95%CI : 0,65 - 1,40] et 2,4 [95%CI : 0,85 - 6,76] respectivement.

La capacité des scores NRS et NUTRIC à prédire l'apparition d'une hypophosphatémie absolue/sévère au cours des cinq premiers jours suivant l'admission en soins intensifs a été étudiée par la création de courbe ROC pour chacun de ces scores.

Les résultats appuient le manque de fiabilité des deux tests avec des Aire Sous la Courbe (AUC), respectivement à 0,399 et à 0,395 pour le score NRS et le score NUTRIC pour la survenue d'hypophosphatémie absolue, et respectivement à 0,426 et à 0,455 pour le score NRS et le score NUTRIC pour la survenue d'hypophosphatémie sévère. (cf. Figure 2)

Le recueil prospectif des scores de dénutrition ou d'évaluation du risque nutritionnel permettait de s'affranchir du biais de mémorisation pour le calcul de ces scores. Cependant, nombreux de nos patients n'ont pu répondre au questionnaire (patient intubé, confusion, troubles neurologiques post traumatisme crânien), dans ce cas la personne de confiance était privilégiée, les réponses aux questionnaires étaient de ce fait moins précises. Néanmoins, ces conditions révèlent la réalité des conditions d'obtention de ces informations.

La différence significative dans l'analyse univariée retrouvée pour le score NRS et le score NUTRIC entre les patients présentant un épisode d'hypophosphatémie ou non, peut s'expliquer par la présence dans le calcul de ces scores de la composante « âge » (cf. Annexe). En effet les patients faisant des hypophosphatémies précoces ont tendance à être plus jeunes ($p=0,07$), leur état nutritionnel étant similaire (cf. Table1).

D'autre part, même si notre étude n'est pas méthodologiquement construite pour rechercher un syndrome de renutrition inappropriée (SRI) définie dans la plupart des études comme une perte de $P < 0,16$ mmol/L ou un $P < 0,65$ mmol/L dans les 72h après le début d'une nutrition artificielle (47) (36) (38) (54). Le manque de fiabilité de ces tests pour prédire l'hypophosphatémie précoce est à mettre en relation avec les résultats de l'étude de *Walmsley et coll.* qui retrouvait les critères de NICE imparfaits pour prédire le SRI. *Olthof et coll.* chez des patients d'USI d'origine médicale (60%), ne retrouvent également pas d'association entre les scores NUTRIC, APACHE, SOFA, et l'albuminémie à l'admission pour prédire le SRI.

Cependant, l'absence d'association de ces scores avec l'hypophosphatémie précoce en réanimation chirurgicale et traumatologique, soulève le fait que dans notre population

l'hypophosphatémie ne semble pas imputable au SRI induit par une dénutrition, mais qu'une autre étiologie est prépondérante.

2. Augmentation de la clairance rénale du patient polytraumatisé : facteur de risque principal.

Dans notre étude, les 2 facteurs de risques principaux associés à la survenue d'une hypophosphatémie dans les 5 premiers jours en réanimation chirurgicale et traumatologique sont : l'admission pour une chirurgie traumatique (69% vs 37%, $p=0,0001$, dans l'analyse univariée, cf. Table 1) et l'augmentation de la clairance rénale (ACR).

Dans notre cohorte de patients, l'augmentation de la clairance rénale sur les 5 premiers jours de réanimation était fortement associée à la survenue d'une hypophosphatémie, avec un OR ajusté = 3,60 [95%CI : 1,29 - 10,07], $p = 0,015$ dans l'analyse multivariée.

L'association entre les patients polytraumatisés et l'ACR a déjà été clairement démontrée (17) (77) , tout comme l'association entre ACR et patient(e) jeune (78) (17) (77). Cette dernière variable n'est pas statistiquement significative ($p=0,07$, cf. Table 1) dans notre cohorte, toutefois une tendance semble se dégager.

Aucune étude à notre connaissance n'a exploré l'association entre hypophosphatémie en réanimation et ACR.

Dans notre travail, une association entre l'augmentation de la CL_{CR} et l'augmentation de la phosphaturie a été retrouvée ($R^2=0,166$) (cf. Figure 3).

Ces résultats suggèrent une fuite rénale en phosphate favorisée par l'ACR. Cependant cette étude ne permet pas d'expliquer les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette fuite phosphorée.

L'hypophosphatémie retrouvée chez les patients présentant une ACR pourrait être en lien avec une altération de la fonction tubulaire.

Cette altération de la fonction tubulaire a été démontrée par *Uly et coll.* (18) dans l'ACR. D'autres études ont mis en évidence des dysfonctions tubulaires chez le neuro-lésé (79) et

plus particulièrement chez les patients présentant des syndromes de perte en sel, une entité semblant partager les mêmes mécanismes physiopathologiques que l'ACR (19) (20).

Lannou et coll. ont retrouvé une association entre des valeurs de FeUrate élevées et une excrétion urinaire de sodium accrue chez des patients neuro-lésés.(19) Ces résultats venant conforter les données de *Maesaka et coll.* qui retrouvaient un trouble de la réabsorption proximale, avec augmentation des fractions excrétées d'urate, de lithium ainsi que de phosphate chez des patients atteints de syndrome de perte en sel (20).

Dans notre population, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux populations concernant les marqueurs de la fonction tubulaire que sont : FeUrate et FePhosphate. (cf. Table 1). Ces résultats pourraient remettre en cause l'hypothèse d'une fuite phosphorée par dysfonction tubulaire. Cependant, une importante perte des données urinaires est à relever. En comparaison au bilan prescrit, nous n'avons recueilli que 60% des dosages d'urate et de phosphate urinaire à J1, 50% à J3, 40% à J5.

A noter cependant une différence significative d'acide urique sanguine entre les patients présentant une hypophosphatémie ou non (144 vs 218, $p=0,015$ dans l'analyse univariée). Cette différence pourrait être directement liée à une perte tubulaire d'urate, mais également à l'association syndrome métabolique-acide urique élevée dans une population de chirurgie non traumatique qui fait moins d'ACR et donc moins d'hypophosphatémie (80).

3. Impact en termes de déficit calorique et de morbi/mortalité de l'hypophosphatémie :

Le recueil quotidien systématique et routinier des apports caloriques chez tous les patients par du personnel paramédical formé, rend la méthodologie de notre travail rigoureuse en termes de calcul des diverses sources d'apports caloriques, qu'elles soient évidentes par la nutrition artificielle ou cachées par les solutés glucosés et le propofol.

Il n'a pas été objectivé de différences statistiques concernant l'apport calorique et/ou le pourcentage d'atteinte de l'objectif calorique au 5^{ème} jour entre les patients ayant présenté ou non au moins un épisode d'hypophosphatémie absolue. (cf. tableau 2 et figure 4)

Dans ce sens, le déficit énergétique cumulé au 5^{ème} jour n'est pas statistiquement différent entre les patients ayant présenté ou non au moins un épisode d'hypophosphatémie absolue. (cf. tableau 2)

L'hypophosphatémie sévère a été associée à un apport calorique plus faible au cours des cinq premiers jours en USI (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/jour, $p = 0,048$) mais aucune différence statistique n'a été retrouvée en termes de déficit énergétique cumulé au 5^{ème} jour entre les patients ayant présenté ou non au moins un épisode d'hypophosphatémie sévère.

Le protocole de service est basé sur les dernières recommandations internationales en vigueur (60) (56). La gestion de la nutrition artificielle impliquait l'arrêt de celle-ci, en présence d'éléments évocateurs de SRI, comme une hypophosphatémie sévère, une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie. La reprise était réalisée progressivement après supplémentation (ionique et vitaminique) et contrôle du bilan biologique.

Les résultats discordants en termes d'apport calorique, surtout chez les patients ayant présenté une hypophosphatémie sévère, peuvent être expliqués :

- Par un effectif trop faible du groupe contrôle pour mettre en évidence une différence (seulement 46 patients n'ont pas fait d'hypophosphatémie)
- Par d'autres cofacteurs, non pris en compte dans notre recueil, influençant plus grandement l'apport calorique que l'hypophosphatémie (instabilité hémodynamique, intolérance digestive, arrêt successif la nutrition pour reprise au bloc opératoire),
- Par la progressivité des apports caloriques au cours des premiers jours de réanimations comme le recommande les sociétés savantes. (60)

D'autre part, aucune différence en termes de durée de séjour, durée de ventilation et mortalité à l'USI n'a été mise en évidence, contrairement à certaines études antérieures sur l'hypophosphatémie à l'admission (7) (8) ou dans le cadre d'un SRI (47) (37).

Ceci peut s'expliquer, par le fait que bon nombre d'études sont rétrospectives avec un plus grand nombre de patients analysés et étudient la mortalité à plus long terme (1 à 6 mois) (8)

(7) (37), et par le fait que certaines études comme celles de *Marik et coll.* ou *Xiong et coll.* n'ont pas protocolisé une restriction de l'apport calorique en cas de diagnostic de SRI avec hypophosphatémie. Aux vues des dernières recommandations internationales, ceci est un biais important dans l'analyse de la morbi/mortalité de ces 2 études (47) (37).

4. Autres facteurs de risque :

La consommation d'alcool chronique, définie selon la définition de l'OMS (> 2 verres d'alcool par jour pour les femmes, > 3 verres d'alcool par jour pour les hommes, et au moins un jour d'abstinence par semaine) semble également être associée à l'hypophosphatémie précoce en réanimation dans l'analyse univariée, bien que non significative ($p=0,052$, cf. Table1). La consommation d'alcool chronique étant similaire dans le groupe chirurgie traumatique et chirurgie non traumatique (20%), la consommation d'alcool pourrait être un facteur de risque indépendant d'hypophosphatémie précoce.

D'après l'étude d'*Angelis et coll.* un $TmPO_4/DFG$ (rapport de la capacité maximale de réabsorption du phosphate rénal ($TmPO_4$) au débit de filtration glomérulaire (DFG)) réduit est impliqué dans la pathogenèse de l'hypophosphatémie chez les alcooliques. Un dysfonctionnement tubulaire proximal semble être responsable de la réduction de $TmPO_4/DFG$. L'altération de la fonction hépatique n'est pas requise pour l'expression de ce dysfonctionnement tubulaire (11).

On retrouve une différence significative entre les deux groupes sur le mode de nutrition artificielle, la nutrition entérale étant associée à l'hypophosphatémie (86% vs 57%, $p=0,0001$, cf. Table2), et la nutrition parentérale non (39% vs 80%, $p=0,0001$ dans l'analyse univariée, cf. Table 2). Bien que l'effet incrétine de l'administration du glucose, stimulant la sécrétion d'insuline, puisse être avancé ; la différence entre les deux modes de nutrition artificielle semble directement liée à la nature de l'admission.

En effet, les patients de traumatologie reçoivent plus de nutrition entérale que les patients de chirurgie non traumatique (25% de chirurgie digestive, 10% de chirurgie urinaire et de 35%

chirurgie vasculaire dans notre population de chirurgie non traumatique) qui eux reçoivent en proportion plus de nutrition parentérale.

Le même raisonnement semble s'appliquer pour les covariables suivantes : score de Charlson, IRC, comorbidités cardiovasculaires (caractéristiques des patients de chirurgie lourde nécessitant de la réanimation ou de chirurgie vasculaire).

D'autres part, parmi les causes d'hypophosphatémie de transfert, aucune association significative n'a été trouvée entre l'hypophosphatémie précoce et les doses de noradrénaline ou d'insuline administrées en soins intensifs (respectivement, $p=0,369$ et $p= 0,545$). La valeur de pH, moyenné sur la journée, n'était également pas associé à l'hypophosphatémie précoce.

5. Limites et perspectives de l'étude :

A. Limites de l'étude :

Le nombre important de patients inclus, le recueil prospectif des scores de dénutrition et le recueil systématique et quotidien des apports caloriques, déjà évoqués, sont autant de points forts de notre étude.

Cependant, notre travail présente plusieurs limites. Le fort pourcentage de données urinaires (phosphate/acide urique urinaire) manquantes a déjà été abordé.

D'autre part, l'estimation de la fonction rénale par la CL_{CR} , mesurée sur 24h, se heurte au fait que cette technique a tendance à surestimer le DFG avec une forte relation entre l'excrétion de créatinine urinaire et la masse musculaire (81) (82). Même si des travaux antérieurs ont montré une bonne corrélation entre CL_{CR} et clairance de l'inuline chez des patients de réanimation (81).

Le calcul des apports phosphorés a été réalisé uniquement avec les apports directs en phosphore (Phocytan[®], Phosphoneuros[®]), les apports cachés étant considérés comme négligeables (nutrition artificielle etc.).

Enfin, les conclusions de notre étude et les facteurs de risque d'hypophosphatémie qui y sont retrouvés ne sont pas transposables à toutes les réanimations. En effet, notre population est

principalement constituée de patients traumatisés (61%) pour la plupart graves, en raison d'une centralisation des patients les plus lourds au centre-hospitalier de Bordeaux.

B. Supplémentation des patients à risque d'ACR :

La supplémentation précoce des patients à risque d'ACR pourrait éviter la survenue d'hypophosphatémie précoce et permettrait donc de s'affranchir du risque de déficit calorique bien que non démontré dans cette étude.

Des études observationnelles montrent que l'ACR est présente chez 20 à 65% des patients gravement malades et que cette entité semble plus fréquente dans certaines conditions, telles que les lésions cérébrales traumatiques (85%), les hémorragies sous-arachnoïdiennes (100%) et les brûlures (65%) (17).

D'après *Bilbao-Meseguer et coll.* le plus jeune âge, le polytraumatisme et les maladies de gravité plus faible sont les principaux facteurs de risque de l'ACR (17). *Baptista et coll.* retrouvent le sexe masculin comme un des facteurs de risque d'ACR (77).

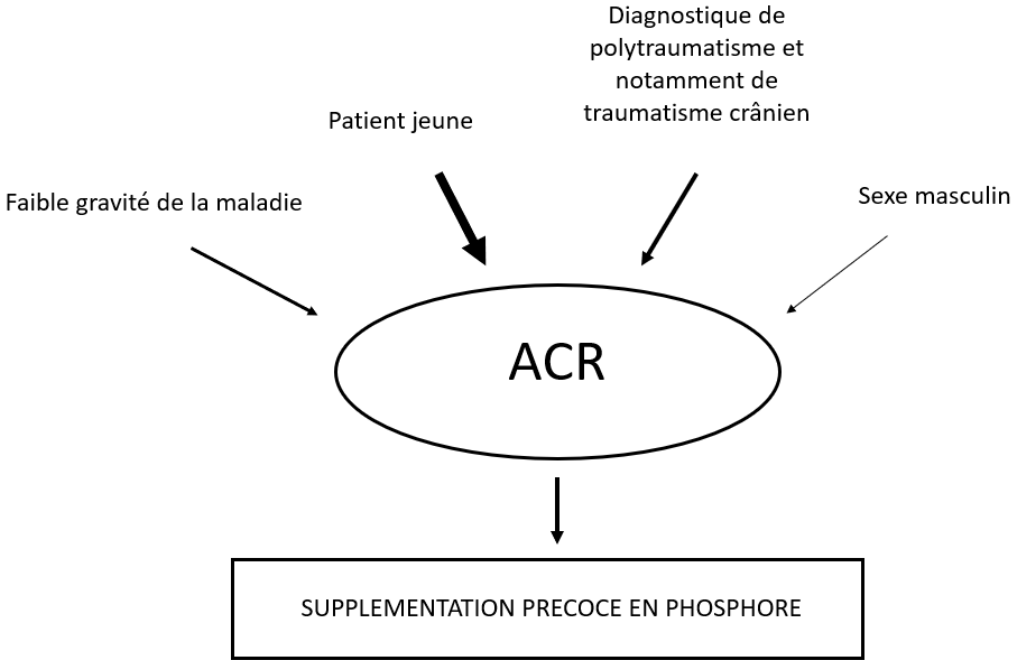
Les patients présentant les critères susmentionnés pourraient donc bénéficier d'une supplémentation précoce.

En outre, le développement d'un score à partir de ces facteurs de risque, par le biais d'études méthodologiquement bien conduites, pourrait être pertinent dans la pratique clinique.

D'après *Geerse et coll.* qui ont effectué une revue de la littérature médicale, de multiples études confirment l'efficacité et la sécurité de l'administration de phosphate par voie intraveineuse en cas d'hypophosphatémie (83). Comme mentionné dans l'introduction, les principaux risques bien que peu fréquents sont les arythmies, le développement d'hypocalcémie (précipitation avec le phosphore) et d'hyperkaliémie (pour les solutions associant phosphate et potassium).

Une supplémentation précoce/prophylactique en phosphore des patients à risque d'ACR, avec une surveillance clinique et biologique accrue (dosage du phosphate, calcium, potassium) pourrait être opportune chez ces patients.

Figure D : Caractéristiques des patients à risque d'ACR selon *Bilbao-Meseguer et coll* qui pourraient bénéficier d'une supplémentation phosphorée.



CONCLUSION

Aucun score ou marqueur de dénutrition ne semble être associé à l'hypophosphatémie précoce dans notre population étudiée, essentiellement traumatologique (61%). L'augmentation de la clairance rénale du patient traumatisé semble être le principal facteur de risque, une perte urinaire en phosphate associée a été mise en évidence mais le mécanisme reste à élucider.

En pratique clinique, une supplémentation précoce des patients à risque d'ACR selon les facteurs de risque déjà connus pourrait prévenir la survenue d'hypophosphatémie précoce et ainsi éviter l'arrêt de la nutrition artificielle et le risque de déficit calorique.

La création d'un score, à partir des facteurs de risque déjà connus d'ACR, pourrait être un axe de recherche pour de futures études.

REFERENCES

1. Thomas C, Fourrier F. Hypophosphorémies en réanimation. *Réanimation*. juin 2003;12(4):280-7.
2. Marks J. The role of SLC34A2 in intestinal phosphate absorption and phosphate homeostasis. *Pflugers Arch*. janv 2019;471(1):165-73.
3. Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2012;79(4):203-9.
4. Benesch R, Benesch RE. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. janv 1967;26(2):162-7.
5. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. janv 1988;148(1):153-5.
6. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care*. août 2013;28(4):536.e9-19.
7. Hong Y, Wang X-H, Xiong Y-T, Li J, Liu C. Association Between Admission Serum Phosphate Level and All-Cause Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *RMHP*. sept 2021;14:3739-46.
8. Wang L, Xiao C, Chen L, Zhang X, Kou Q. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. mai 2019;19(1):86.
9. Brautbar N, Leibovici H, Massry SG. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. *Miner Electrolyte Metab*. févr 1983;9(1):45-50.
10. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. *Clinical Science*. mai 2000;98(5):619.
11. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Luisetto G, Menon F, Merkel C, et al. Hypophosphatemia and renal tubular dysfunction in alcoholics. *Gastroenterology*. févr 1991;100(2):502-12.
12. Riedler GF, Scheitlin WA. Hypophosphataemia in septicaemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. *Br Med J*. mars 1969;1(5646):753-6.
13. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med*. janv 1998;104(1):40-7.
14. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury: *Critical Care Medicine*. juin 2000;28(6):2022-5.

15. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ. Hypophosphatemia—Incidence, etiology, and prevention in the trauma patient: *Critical Care Medicine*. nov 1990;18(11):1210-4.
16. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med*. mars 2014;42(3):520-7.
17. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. sept 2018;57(9):1107-21.
18. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care*. 29 nov 2014;18(6):657.
19. Lannou A, Carrie C, Rubin S, Cane G, Cottenceau V, Petit L, et al. Salt wasting syndrome in brain trauma patients: a pathophysiologic approach using sodium balance and urinary biochemical analysis. *BMC Neurol*. 16 mai 2020;20(1):190.
20. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney International*. nov 2009;76(9):934-8.
21. Dickerson RN, Gervasio JM, Sherman JJ, Kudsk KA, Hickerson WL, Brown RO. A comparison of renal phosphorus regulation in thermally injured and multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. mai 2001;25(3):152-9.
22. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 15 août 1985;313(7):420-4.
23. Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical Reports*. avr 2016;4(4):413-6.
24. Saglikes Y, Massry SG, Iseki K, Brautbar N, Barndt R, Brunton LL, et al. Effect of phosphate depletion on blood pressure and vascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in the rat. *Am J Physiol*. janv 1985;248(1 Pt 2):F93-99.
25. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med*. 27 oct 1977;297(17):901-3.
26. Darsee JR. Reversible severe congestive cardiomyopathy in three cases of hypophosphatemia. *Ann Intern Med*. déc 1978;89(6):867.
27. Young JA, Lichtman MA, Cohen J, Murphy M. Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery. *Circulation*. juin 1973;47(6):1313-8.
28. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction: a complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med*. 20 juin 1974;290(25):1403-7.
29. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):67-72.

30. Brotfain E, Schwartz A, Boniel A, Koyfman L, Boyko M, Kutz R, et al. Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(5):294-9.
31. Clark CL, Sacks GS, Dickerson RN, Kudsk KA, Brown RO. Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduated dosing scheme: Results from a prospective clinical trial. *Critical Care Medicine.* sept 1995;23(9):1504-11.
32. Barras-Moret A-C, Guex E, Coti Bertrand P. Le syndrome de renutrition inappropriée : la clé du traitement est la prévention. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* juin 2011;25(2):86-90.
33. Brozek J. Drastic food restriction: effect on cardiovascular dynamics in normotensive and hypertensive conditions. *JAMA.* août 1948;137(18):1569.
34. Burger GCE, Sandstead HR, Drummond J. Starvation in western holland : 1945. *The Lancet.* sept 1945;246(6366):282-3.
35. Crook MA. Refeeding syndrome: Problems with definition and management. *Nutrition.* nov 2014;30(11-12):1448-55.
36. Wong GJY, Pang JGT, Li YY, Lew CCH. Refeeding hypophosphatemia in patients receiving parenteral nutrition: prevalence, risk factors, and predicting its occurrence. *Nutr Clin Pract.* juin 2021;36(3):679-88.
37. Xiong R, Huang H, Wu Y, Wang S, Wang D, Ji Z, et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. *Clin Nutr.* mars 2021;40(3):1071-6.
38. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clinical Nutrition.* oct 2018;37(5):1609-17.
39. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiology in Review.* sept 2006;14(5):227-31.
40. Maiorana A, Vergine G, Coletti V, Luciani M, Rizzo C, Emma F, et al. Acute thiamine deficiency and refeeding syndrome: Similar findings but different pathogenesis. *Nutrition.* juill 2014;30(7-8):948-52.
41. Thiessen SE, Derde S, Derese I, Dufour T, Vega CA, Langouche L, et al. Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2017;196(9):1131-43.
42. Koekkoek WAC, Van Zanten ARH. Is refeeding syndrome relevant for critically ill patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mars 2018;21(2):130-7.
43. Parrish C. Much ado about refeeding. *Pract Gastroenterol.* 2005;28(12):26-44.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Guidance and guidelines; 2017.
45. Walmsley RS. Refeeding syndrome: Screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition: Refeeding syndrome in parenteral feeding. *J Gastroenterol Hepatol.* déc 2013;28:113-7.

46. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. févr 2010;26(2):156-67.
47. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg*. oct 1996;131(10):1043-7.
48. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. mars 2018;47:13-20.
49. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr*. juin 2011;30(3):365-8.
50. Inoue T, Doi T, Beppu K, Sasaki Y, Takeda S, Watanabe C, et al. Warning to refeeding syndrome, torsades de pointes and ventricular tachyarrhythmia with marked QT prolongation induced by acute glucose injection: Report of two cases. *International Journal of Cardiology*. avr 2012;156(2):222-4.
51. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition*. mars 2009;25(3):364-7.
52. Buzzi M, Limonta A, Pichard C, Stirnemann J. Refeeding syndrome: practical issues. *Rev Med Suisse*. oct 2015;11(490):1886, 1888-91.
53. Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hähni F, Leuenberger M, et al. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition*. mai 2014;30(5):524-30.
54. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. déc 2015;3(12):943-52.
55. Reintam Blaser A, van Zanten ARH. Electrolyte disorders during the initiation of nutrition therapy in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mars 2021;24(2):151-8.
56. Lefrant J-Y, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser J-C, Tamion F. Nutrition artificielle en réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mars 2014;33(3):202-18.
57. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. déc 2009;35(12):2018-27.
58. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*. déc 2001;29(12):2264-70.
59. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. mai 1992;215(5):503-11; discussion 511-513.
60. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. févr 2019;38(1):48-79.

61. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. déc 2016;20(1):367.
62. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard J-F, Abboud I, Tadie J-M, et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr*. avr 2009;101(7):1079-87.
63. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revely J-P, Cayeux RN M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. août 2005;24(4):502-9.
64. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. mai 2003;46(5):653-60.
65. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 28 juin 2008;336(7659):1495-8.
66. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr*. juin 2011;30(3):365-8.
67. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):268.
68. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. *Clinical Nutrition*. févr 2016;35(1):158-62.
69. Iwuchukwu C, O’Keefe GE, Day AG, Jiang X, Heyland DK. Application of the modified Nutrition Risk in Critically Ill score to nutritional risk stratification of trauma victims: A multicenter observational study. *J Trauma Acute Care Surg*. déc 2020;89(6):1143-8.
70. Sim J, Hong J, Na EM, Doo S, Jung YT. Early supplemental parenteral nutrition is associated with reduced mortality in critically ill surgical patients with high nutritional risk. *Clinical Nutrition*. déc 2021;40(12):5678-83.
71. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*. août 2003;22(4):415-21.
72. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. juin 2003;22(3):321-36.
73. Canales C, Elsayes A, Yeh DD, Belcher D, Nakayama A, McCarthy CM, et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: are they comparable for assessing risk of malnutrition in critically ill patients? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. janv 2019;43(1):81-7.
74. Coruja MK, Cobalchini Y, Wentzel C, Fink J da S. Nutrition Risk Screening in intensive care units: agreement between NUTRIC and NRS 2002 Tools. *Nutrition in Clinical Practice*. juin 2020;35(3):567-71.

75. Chapple L-AS, Deane AM, Heyland DK, Lange K, Kranz AJ, Williams LT, et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr.* déc 2016;35(6):1315-22.
76. Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, et al. Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit: common but unrelated to timing of initiation or aggressiveness of nutrition delivery. *Nutr Clin Pract.* avr 2017;32(2):252-7.
77. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, Pimentel JM. Prevalence and risk factors for augmented renal clearance in a population of critically ill patients. *J Intensive Care Med.* oct 2020;35(10):1044-52.
78. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EA. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol.* oct 2015;81(10):1079-85.
79. Civiletti F, Assenzio B, Mazzeo AT, Medica D, Giaretta F, Deambrosis I, et al. Acute tubular Injury is associated with severe traumatic brain injury: in vitro study on human tubular epithelial cells. *Sci Rep.* avr 2019;9(1):6090.
80. Schlienger J-L. Hyperuricémie chronique : Facteur ou marqueur de risque cardio-métabolique ? *Médecine des Maladies Métaboliques.* mai 2016;10(3):280-4.
81. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* mars 2015;41(3):427-35.
82. Hessels L, Koopmans N, Gomes Neto AW, Volbeda M, Koeze J, Lansink-Hartgring AO, et al. Urinary creatinine excretion is related to short-term and long-term mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* oct 2018;44(10):1699-708.
83. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010;14(4):R147.

ANNEXES

Annexe 1 : Facteurs principaux modifiant le métabolisme du phosphore d'après *C.Thomas et coll.*

Tableau 1
Facteurs principaux modifiant le métabolisme du phosphore

Circonstances	Réabsorption tubulaire de Pi	Principaux mécanismes
Carence d'apports en P	Augmentée	Baisse de la charge filtrée Augmentation de la densité membranaire des NaPi
Hypercalcémie sévère	Augmentée	Baisse de la charge filtrée Baisse du DFG Effets tubulaires directs
Hypervolémie	Diminuée	Baisse de la PTH Augmentation de la charge filtrée Baisse de la réabsorption hydrosodée au TCP
Hypovolémie	Augmentée	Baisse de la concentration luminale de Pi Effets opposés à ceux de l'hypervolémie
Acidose métabolique	Diminuée	Modifications du transit membranaire des NaPi
Alcalose métabolique	Augmentée	
Acidose respiratoire	Diminuée	Variations de la phosphorémie par mouvements intracellulaires
Alcalose respiratoire	Augmentée	
Glucose	Diminuée	Diurèse osmotique Effet tubulaire direct
Insuline	Augmentée (effet modéré)	Transfert intracellulaire du P et diminution de la charge filtrée
Glucagon	Diminuée	Stimulation de la néoglucogenèse, augmentation du P intracellulaire
Parathormone	Diminuée (effet majeur)	Endocytose des NaPi du TCP Inhibition de la Na/K ATPase
Vitamine D	Diminuée	Charge filtrée augmentée par augmentation de l'absorption digestive
Administration chronique		
Administration aiguë	Indéterminée	
Glucocorticoïdes	Diminuée	Diminution de la réabsorption proximale dépendante du sodium

Annexe 2 : Rôle de la vitamine B1 dans le métabolisme du glucose d'après A.-C. Barras-Moret et coll.

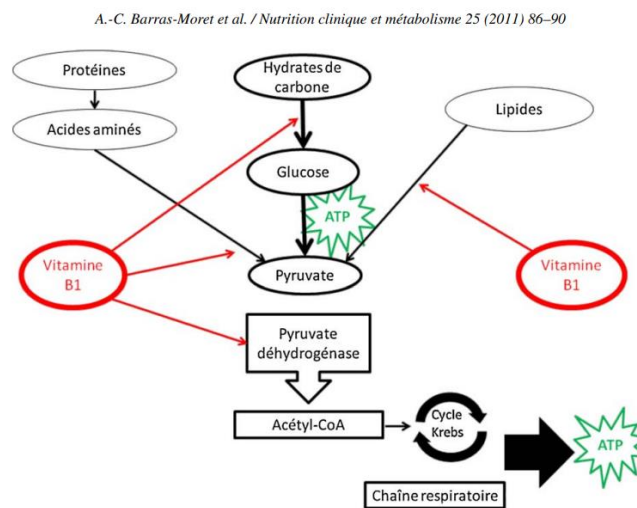


Fig. 1. Rôle de la vitamine B1 dans le métabolisme du glucose.

Annexe 3 : Facteurs de risque de SRI selon NICE

Tableau I
Critères NICE

(National Institute of Health and Clinical Excellence)

Critères majeurs (un seul suffit) :

Indice de masse corporelle < 16 kg/m²
 Perte non intentionnelle de poids > 15 % en 3 à 6 mois
 Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 10 jours
 Hypokaliémie, hypophosphatémie ou hypomagnésémie

Critères mineurs (au moins 2) :

Indice de masse corporelle < 18,5 kg/m²
 Perte non intentionnelle de poids > 10 % en 3 à 6 mois
 Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 5 jours
 Alcoolisme
 Traitements (insuline, chimiothérapie, diurétique)

Annexe 4 : Score NRS 2002 selon Kondrup et coll.

A – Péjoration de l'état nutritionnel	Pts	B – Gravité de la maladie (stress)	Pts
Pas de détérioration	0	Pas de stress	0
Degré 1 (léger) * perte de poids > 5% en 3 mois ou * a mangé un peu moins au cours de la dernière semaine (entre 50 et 75% des apports usuels)	1	Degré 1 (léger) * Fracture de la hanche, patients chroniques et présentant des complications aiguës : cirrhose, BPCO, dialyse, diabète, tumeurs malignes	1
Degré 2 (modéré) * perte de poids >5% en 2 mois ou * BMI entre 18.5 et 20.5 + détérioration de l'état général ou * a mangé moins de la moitié de sa ration au cours de la dernière semaine (entre 25 et 50 % des apports usuels)	2	Degré 2 (modéré) Opérations importantes de l'abdomen, accident vasculaire cérébral, pneumonies sévères	2
Degré 3 (sévère) * perte de poids >5% en 1 mois ou * BMI < 18.5 + détérioration de l'état général ou * n'a pratiquement rien mangé au cours de la dernière semaine (entre 0 et 25% des repas usuels)	3	Degré 3 (sévère) Traumatisme crano-cérébral, polytraumatisme, brûlures graves, transplantation de moelle (allogreffe), patients de soins intensifs (score Apache>10)	3
C – Age du patient : si > 70 ans	1		
Total des points : A+B+C			

Annexe 5 : Score NUTRIC selon Heyland et coll.

Table 1: NUTRIC Score variables

Variable	Range	Points
Age	<50	0
	50 - <75	1
	>75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	>10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	>2	1
Days from hospital to ICU admission	0 - <1	0
	≥1	1
IL-6	0 - <400	0
	≥ 400	1

Table 2: NUTRIC Score scoring system: if IL-6 available

Sum of points	Category	Explanation
6-10	High Score	➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-5	Low Score	➤ These patients have a low malnutrition risk.

Table 3. NUTRIC Score scoring system: If no IL-6 available*

Sum of points	Category	Explanation
5-9	High Score	➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-4	Low Score	➤ These patients have a low malnutrition risk.

*It is acceptable to not include IL-6 data when it is not routinely available; it was shown to contribute very little to the overall prediction of the NUTRIC score.


Annexe 6 : Fiche de prescription type

Etiquette patient	J0 (Entrée)	J1	J2	J3	J4	J5	J6													
Date																				
CHIMIE																				
ST: Standard		X	X	X	X	X														
Phosphore/Mg		X	X	X	X	X														
HE: Hépatique																				
Bilirubine/Acide urique		X		X		X														
CK/CKMB																				
T: Triglycérides																				
AMY/LIP																				
MC: Tropo,MyoC																				
Bilan urinaire classique		X	X	X	X	X	X													
Urate/Phosphore urinaire (9h)			X		X		X													
Albumine/Préalbumine		X																		
CRP		X																		
HEMATO																				
NFS		X	X	X	X	X														
TP/TCA/FIBRI																				
AntiXa																				
PHARMACO																				
Barbitémie																				
Vancocinémie																				
GAZOMETRIE																				
		X	X	X	X	X														
Médecin prescripteur																				


Annexe 7 : Score de fragilité clinique

Score de Fragilité Clinique


1 Très en forme - Personnes qui sont robustes, actives, énergiques et motivées. Ces personnes font de l'exercice régulièrement. Ils sont parmi les plus en forme de leur âge.




7 Sévèrement fragile - Totalement dépendantes pour les soins personnels, quelle que soit la cause (physique ou cognitive). Malgré tout, elles semblent stables et n'ont pas un risque élevé de décéder (dans les prochains 6 mois).




2 Bien - Personnes qui ne présentent **aucun symptôme de maladie active** mais sont moins en forme que la catégorie 1. Font souvent, des exercices ou sont très **actives par période**. (par exemple des variations saisonnières).




8 Très sévèrement fragile - Totalement dépendantes, la fin de vie approche. Typiquement, elles ne pourraient pas récupérer même d'une maladie mineure/ maladie légère.




3 Assez bien - Personnes dont les **problèmes médicaux sont bien contrôlés**, mais ne sont **pas régulièrement actives** au-delà de la marche quotidienne.



9 En phase terminale - Approchant la fin de vie. Cette catégorie concerne les personnes ayant une **espérance de vie < 6 mois**, qui **sinon ne sont pas fragiles de façon évidente**.




4 Vulnérable - Sans être dépendantes des autres pour l'aide quotidienne, souvent leurs **symptômes limitent leurs activités**. Une plainte fréquente est d'être ralentie et/ou d'être fatiguée pendant la journée.




Classification de la fragilité des personnes atteintes de démence.
Le degré de fragilité correspond au degré de démence.

5 Légèrement fragile - Personnes qui ont souvent un **ralentissement plus évident**, et ont besoin d'aide dans les **activités d'ordre élevé de la vie quotidienne** (finances, transport, grosses tâches ménagères, médicaments). Généralement, la fragilité légère empêche progressivement de faire les courses, de marcher seul dehors, de préparer les repas et de faire le ménage.



Les **symptômes courants de démence légère** inclus : l'oubli des détails d'un événement récent mais le souvenir que l'événement a eu lieu, la répétition de la même question / histoire et le retrait social.

6 Modérément fragile - Personnes qui ont besoin d'aide pour **toutes les activités à l'extérieur** et pour **l'entretien de la maison**. A l'intérieur, elles ont souvent des problèmes pour monter/descendre les escaliers, ont besoin d'aide pour **prendre un bain** et pourraient avoir besoin d'une aide minimale (être à côté) pour s'habiller.



Dans la **démence modérée**, la mémoire récente est très altérée, même si les personnes peuvent bien se rappeler des événements de leur vie passée. Ils peuvent faire des soins personnels avec incitation.

Dans la **démence grave**, elles ne peuvent pas faire les soins personnels sans aide.

Annexe 8 : Questionnaire nutrition

ETIQUETTE PATIENT

QUESTIONNAIRE NUTRITION

- Avez-vous perdu du poids de façon non intentionnelle sur les 6 derniers mois ? Si oui, combien ?

Perte de poids en pourcentage :%

- Durant la semaine précédant votre admission, avez-vous diminué vos apports nutritionnels ? Si oui, à combien estimez-vous vos apports lors de la dernière semaine ? (apports habituels = 100%, demandez au patient un pourcentage en 0 et 100%)

Apports lors de la dernière semaine en pourcentage :%

- Depuis combien de temps considérez vous que vous mangez de très faibles quantités (autrement dit que vos apports sont négligeables) ? jours

- Présentez-vous une altération de l'état général (anorexie, asthénie, amaigrissement, fatigue inhabituelle) ?

- Buvez-vous de l'alcool ?
Si oui, combien de verres par jour ?
Y a-t-il un jour où vous ne buvez pas d'alcool ?

- Vivez-vous en institution ?
Faites-vous du sport ? Si oui, à définir (quantité, périodicité)

.....
Etes-vous autonome pour les actes de la vie quotidienne ?
(ménage, bricolage, cuisine, courses, transport) A définir :

.....
Comment vous déplacez-vous ? Marche ? Périmètre de marche restreint ? Canne ? Déambulateur ? Fauteuil roulant ? (à définir)

.....
Avez-vous des aides à domicile (aide ménagère ou IDE) ?

.....
Êtes-vous autonome pour vous habiller, pour vous laver ?
.....

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Facteurs de risque et impact nutritionnel de l'hypophosphatémie précoce en réanimation chirurgicale et traumatologique

Introduction : L'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs de l'hypophosphatémie précoce en réanimation, tels que les scores d'évaluation du risque nutritionnel et de dénutrition (Critères de NICE, NRS 2002, et NUTRIC score) ou une clairance rénale accrue durant le séjour en réanimation.

Méthodes : Nous avons effectué une analyse rétrospective d'une base de données locales de 166 patients, hospitalisés en réanimation chirurgicale et traumatologique, pour une durée de minimum 5 jours et ayant bénéficié d'une nutrition artificielle. Nous avons recueilli de manière prospective un "Questionnaire nutrition" permettant d'établir pour chaque patient les scores d'évaluation du risque nutritionnel et de dénutrition, ainsi que leurs paramètres nutritionnels et les analyses biochimiques urinaires sur 24 heures. L'ACR a été définie par une clairance de la créatinine (CL_{CR}) moyenne > 130 ml/min/1,73m². Le critère d'évaluation principal était l'hypophosphatémie survenant lors des cinq premiers jours. L'hypophosphatémie était considérée comme absolue lorsque phosphore (P) $< 0,8$ mmol/L et sévère si P $< 0,65$ mmol/L.

Résultats : Dans l'analyse multivariée, aucun des trois scores nutritionnels (NRS 2002, NUTRIC, Critères de NICE) n'était associé à la survenue d'hypophosphatémie, avec un OR ajusté de 0,81 [95 % IC : 0,56 - 1,16], 0,95 [95 % IC : 0,65 - 1,40] et 2,4 [95 % IC : 0,85 - 6,76] respectivement. Dans notre cohorte de patients, l'ACR était fortement associée à la survenue d'une hypophosphatémie, avec un OR ajusté = 3,60 [95%CI : 1,29 - 10,07], $p = 0,015$. Une régression linéaire a montré une faible association entre la CL_{CR} et la perte urinaire de phosphate sur 24h. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence significative concernant l'apport calorique entre les patients ayant présenté ou non au moins un épisode d'hypophosphatémie (sévère ou absolue). Des résultats similaires étaient retrouvés concernant le pourcentage d'atteinte de l'objectif calorique et le déficit calorique au 5^{ème} jour. En revanche, l'hypophosphatémie sévère était associée à un apport calorique plus faible au cours des cinq premiers jours (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/jour, $p = 0,048$).

Conclusion : Dans notre population étudiée, l'ACR du patient traumatisé semble être le principal facteur de risque d'hypophosphatémie précoce. Une perte urinaire en phosphate associée a également été mise en évidence. La supplémentation précoce des patients à risque d'ACR pourrait prévenir la survenue d'hypophosphatémie précoce et ainsi éviter l'apparition d'un déficit calorique non démontré dans notre étude.

Risk factors and nutritional impact for early hypophosphatemia in the surgical and trauma intensive care unit

Introduction: The main objective was to determine predictors of early hypophosphatemia in ICU, such as nutritional risk and undernutrition assessment scores or augmented renal clearance (ARC) during the ICU stay.

Methods: We performed a retrospective analysis of a local database of 166 patients, hospitalized in surgical and trauma intensive care units, for a minimum of 5 days and who received artificial nutrition. We prospectively collected a "Nutrition Quiz" allowing us to establish for each patient the assessment scores of nutritional risk and undernutrition (NUTRIC, NRS 2002, NICE criteria). Nutritional parameters and 24-hour biochemical urinalysis were collected prospectively. ARC was defined by a mean creatinine clearance (CL_{CR}) >130 ml/min/1.73m² during the first 5 days after their admission to the ICU. The primary end point was hypophosphatemia within 5 days of ICU admission. Hypophosphatemia was considered absolute when phosphorus (P) < 0.8 mmol/L and was considered severe when P < 0.65 mmol/L.

Results: In multivariate analysis, none of the three nutritional scores (NRS 2002, NUTRIC, or NICE Criteria) was associated with the occurrence of hypophosphatemia, with an adjusted OR of 0.81 [95% CI: 0.56 - 1.16], 0.95 [95% CI: 0.65 - 1.40], and 2.4 [95% CI: 0.85 - 6.76], respectively. In our patient cohort, ARC was strongly associated with the occurrence of hypophosphatemia, with an adjusted OR = 3.60 [95%CI: 1.29 - 10.07], $p = 0.015$. Linear regression showed an association between CL_{CR} and 24-hour urinary phosphate loss. Overall, there was no significant difference in caloric intake between patients with and without at least one episode of hypophosphatemia (severe or absolute). Similar results were found for the percentage of caloric goal attainment and the caloric deficit at day 5. In contrast, severe hypophosphatemia was associated with lower caloric intake during the first 5 days (12 ± 5 vs. 14 ± 5 kcal/kg/day, $p = 0.048$).

Conclusion: In our study population, ARC of the trauma patient seems to be the main risk factor for early hypophosphatemia, an associated urinary phosphate loss was demonstrated. Early supplementation of patients at risk of ARC could prevent the occurrence of early hypophosphatemia and thus avoid the development of a caloric deficit not demonstrated in our study

Thèse de doctorat en médecine

Spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots clés : hypophosphatémie, syndrome de renutrition inappropriée, augmentation de la clairance rénale, réanimation

Keywords : hypophosphatemia, refeeding syndrome, augmented renal clearance, intensive care.

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex