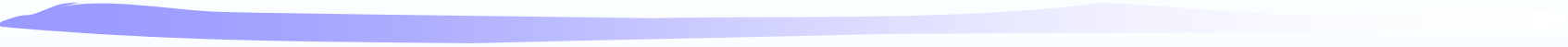


Nutrition du malade agressé

Michel Hasselmann

Réanimation médicale



- 
1. L'agression modifie le métabolisme intermédiaire des nutriments
 2. Quels besoins pour le malade agressé ?
 3. Peut on moduler l'inflammation par les nutriments ?



I

L'agression modifie le métabolisme
intermédiaire des nutriments

Médiateurs de l'adaptation métabolique lors de l'agression

- 1 Effets spécifiques des cytokines :
Hyperthermie, frissons, anorexie, apathie
- 2 élévation des taux périphériques et locaux de :
Catécholamines, ACTH, cortisol, glucagon, GH, insuline
- 3 Métabolismes des substrats *Energie ; G ; L ; P :*
Modifiés +++ par le nouvel équilibre hormonal

Les réserves et leur utilisation



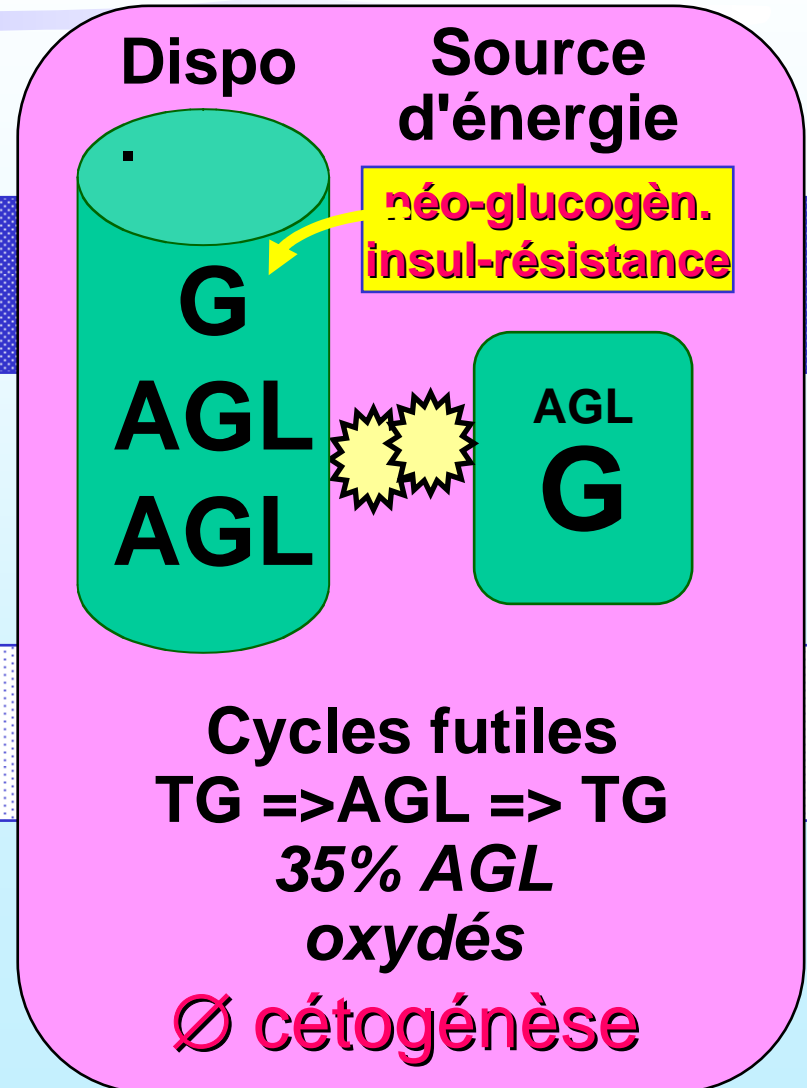
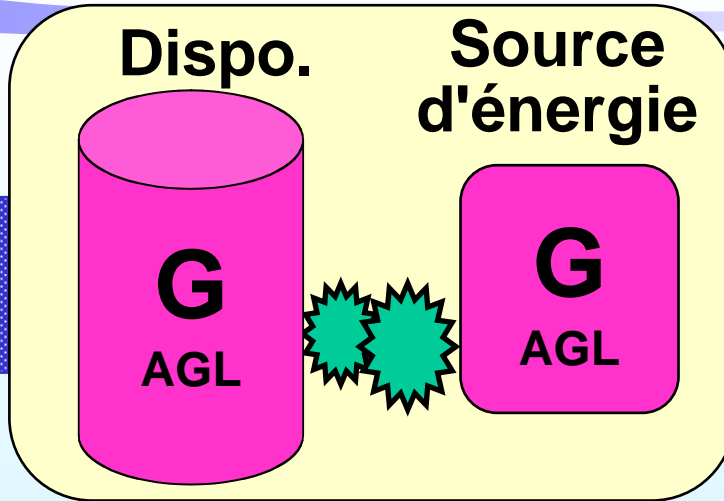
Lors d'une affection aiguë, le métabolisme énergétique est réorienté comme en témoigne l'hypermétabolisme et l'hypercatabolisme constants au cours de l'agression.

Adaptation métabolique au stress

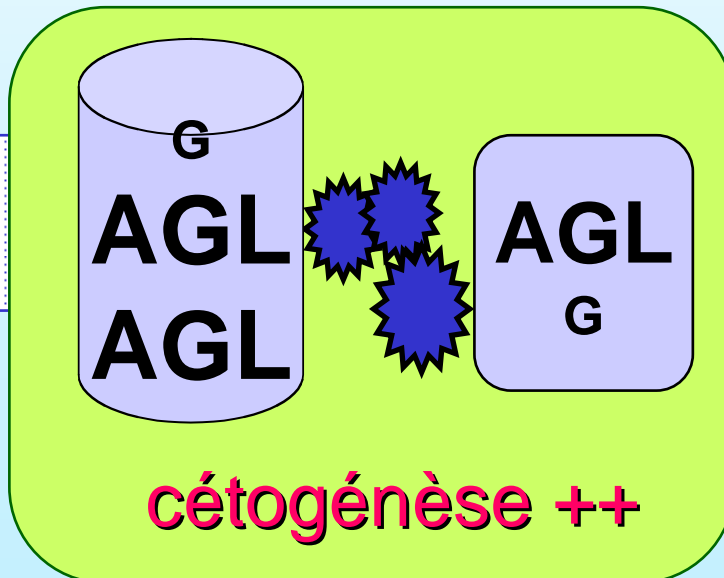
Sujet sain

Agression

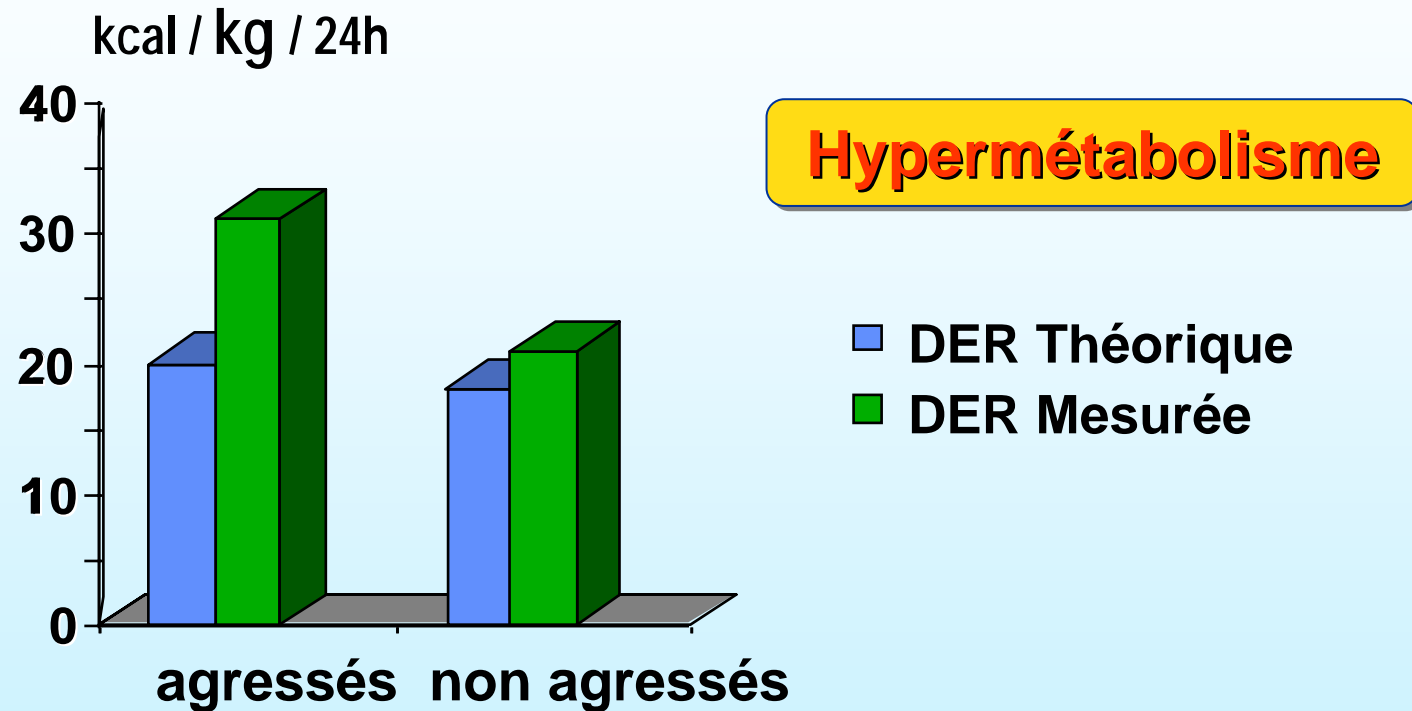
Nourri



Jeûne



Elévation de la dépense énergétique dans l'agression



Dépense énergétique de repos mesurée et théorique
(selon Harris et Benedict)

Modifications du métabolisme des **glucides**

- Augmentation de la production endogène de glucose
- Augmentation du turn-over du glucose
- Production de lactate très augmentée
- Insuline très élevée mais peu efficace
- L'infusion de glucose ne freine plus la production endogène

Modifications du métabolisme des **lipides**

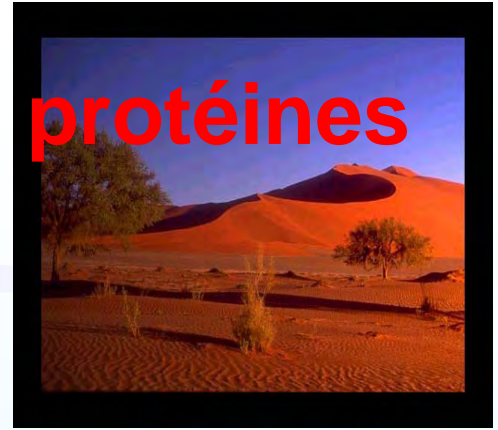
① élévation des catécholamines

- ☞ Augmentation de la lipolyse adipocytaire
- ☞ Augmentation de l'oxydation des acides gras
- ☞ Cétogénèse faible car hyperinsulinisme

② Cytokines (TNF) = inhibition de la LPL

***Au total** : au cours du stress, les réserves lipidiques sont mobilisées mais leur utilisation est limitée*

Modifications du métabolisme des protéines

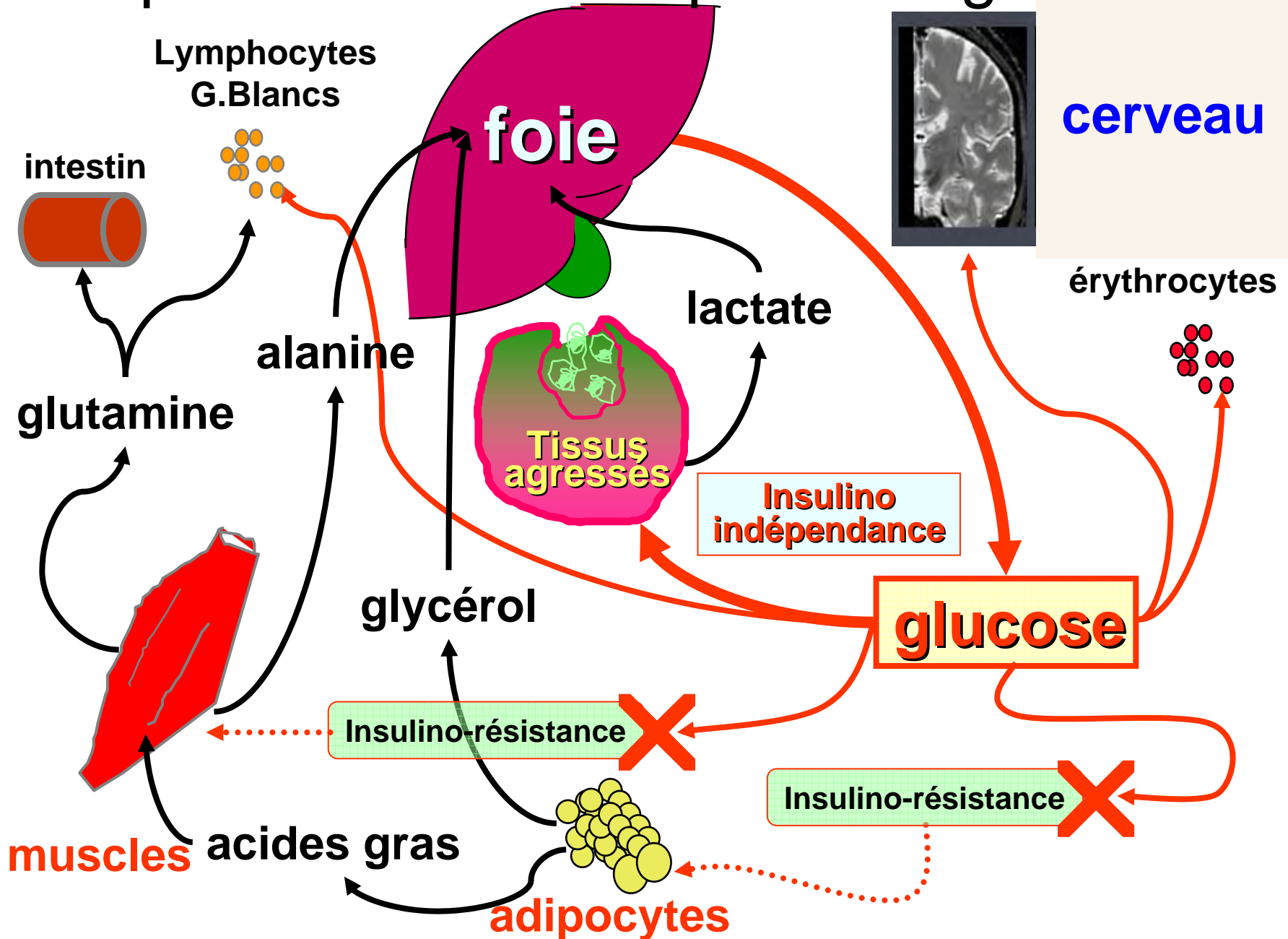


- ✓ Augmentation de certaines synthèses
 - ☞ *albumine*
 - ☞ *protéines de la réponse de phase aiguë*
 - ☞ *protéines de l'immunité*
- ✓ Balance protéolyse / synthèse protéique toujours négative en phase aiguë

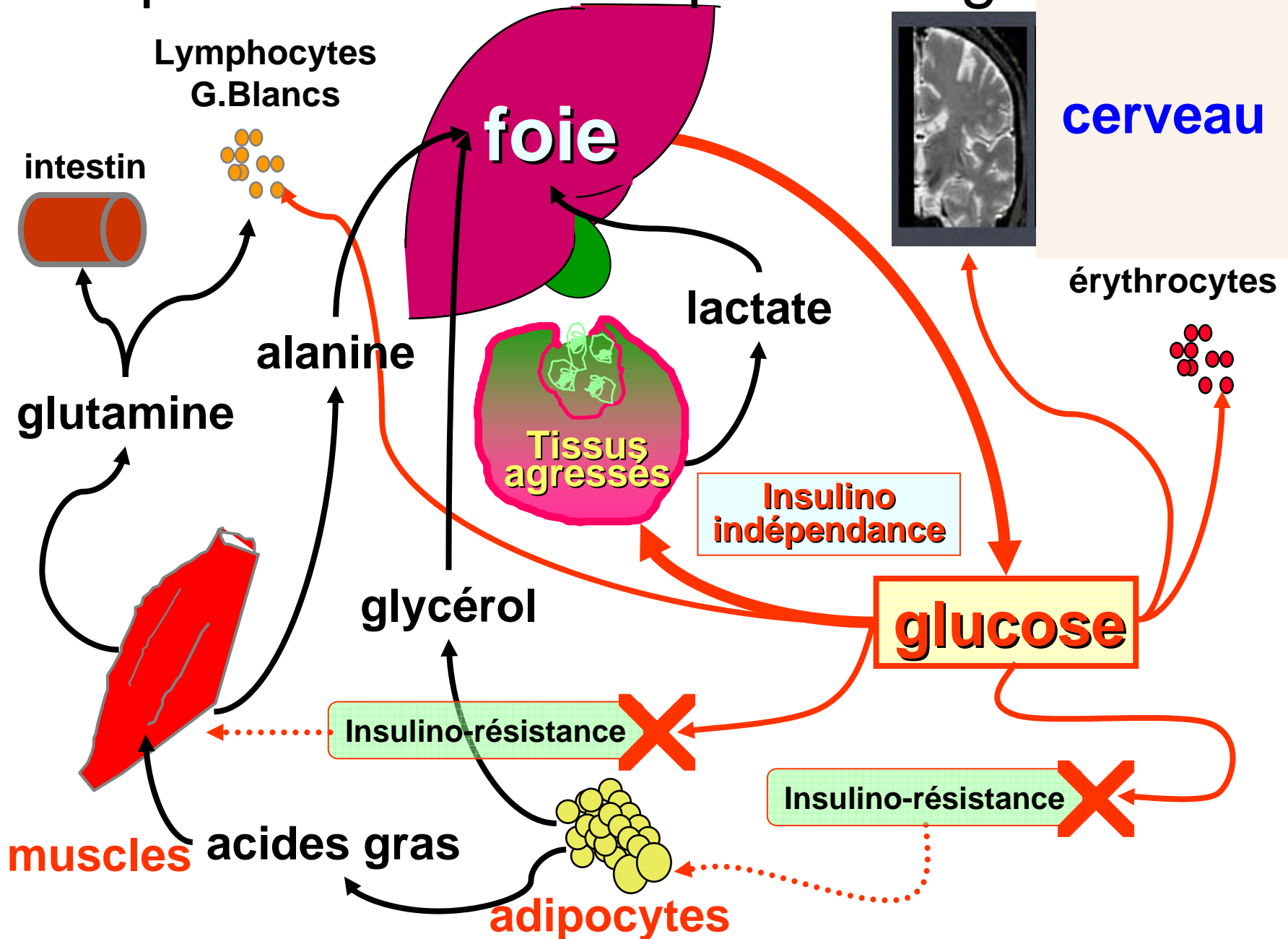
hypercatabolisme



Adaptations métaboliques à l'agression



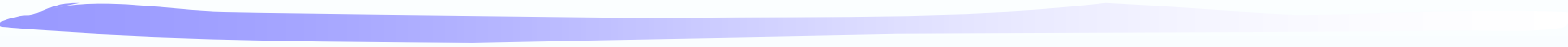
Adaptations métaboliques à l'agression





II

Quels besoins nutritionnels pour le malade
agressé ?



Donner "les moyens métaboliques" de la
guérison

Apports énergétiques

DER et facteurs de correction

Formule de Harris et Benedict

$$F : DER = 655,10 + 9,56 P + 1,85 T - 4,68 A$$

$$H : DER = 66,47 + 13,75 P + 5,00 T - 6,76 A$$

| Niveau d'agression | Facteurs de correction | |
|--------------------|------------------------|---------|
| Postopératoire | DER X | 1 1,6 |
| Fractures | DER X | 1,1 1,3 |
| Infection sévère | DER X | 1,3 1,6 |
| Brûlures | DER x | 1,5 2 |

Si apports supérieurs : Dépôt de lipides
40 à 100% des Lipides en excès sont déposés
Hydrates de carbone = substrat privilégié

Besoins énergétiques des patients agressés

Calories glucido-lipidiques

| | |
|----------------------|-------------------|
| Malade agressé | 21 à 26 kcal/kg/j |
| Chirurgie Programmée | 30 kcal/kg/j |

Répartition glucides-lipides

Glucides : 65 - 70 %

15 - 18 kcal/kg/j soit 3,8 - 4,5 g/Kg/j

ne pas dépasser 5 mg/kg/min

Lipides : 30 - 35 %

6 - 8 kcal/kg/j soit 0,7 à 0,9 g/kg/j

Émulsions lipidiques

LIPIDES : *surveillance*

TG > 6,5 → EL contre-indiquées

TG 4h après le fin de la perfusion

- **< 2,1** ➔ ***même débit***
- **2,2 < TG < 2,8** ➔ ***réduire***
- **> 2,9** ➔ ***arrêt***

Besoins protéiques

En NA, l'énergie protéique ne doit pas être comptabilisée

Malade non dénutri au préalable :

N = 200 - 250 mg/kg/j

Malade dénutri et/ou hypercatabolique :

N = 350 mg/kg/j



Micronutriments

Déficit en micronutriments

Les déficits en micronutriments sont fréquents chez les malades agressés, mais il est difficile d'en quantifier l'ampleur

Les stocks sont rapidement épuisés :

- **Zinc**

- *cicatrisation, anabolisme, fonction thyroïdienne*
- *défenses immunitaires*

- **Sélénium**

- *défenses anti-oxydantes*

- **Vitamines du groupe B**

- *la carence expose aux neuropathies et à l'encéphalopathie carentielles.*



III

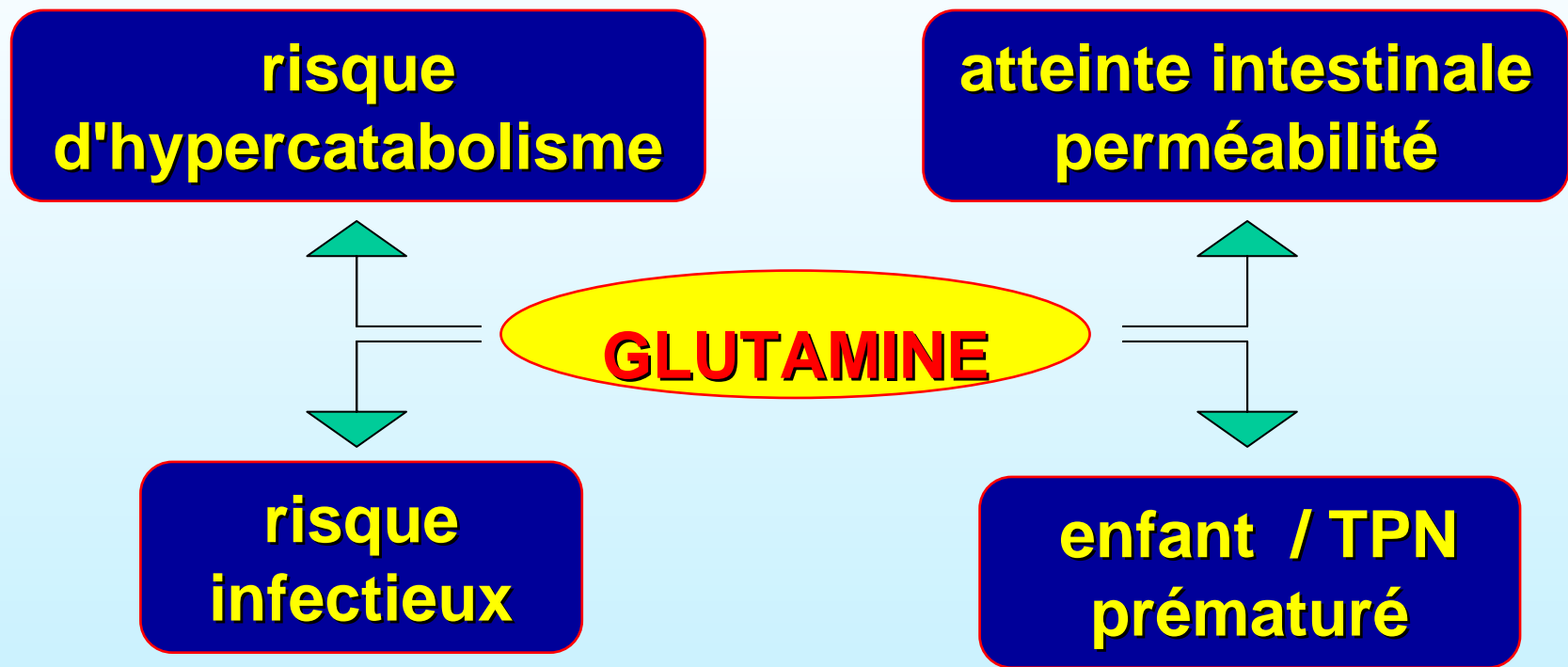
Peut on moduler l'inflammation par les
nutriments ?



Glutamine

Glutamine

proposée dans diverses situations



➔ opéré, réanimation, cancer, pédiatrie

Glutamine

dose

IV : 0,13 - 0,57 g / kg / j
AMM : 0,3 - 0,4 g / kg / j de Dipeptiven°
soit : 0,20 - 0,27 g Gln / kg / j

Total des AA :
1,2 + 0,3 à 1,6 + 0,4 g / kg / j

Glutamine en réanimation

survie à 6 mois

| Décès | NP + Gln n = 42 | Contrôle n = 42 |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| En USI | 17 | 22 |
| Hôpital post USI | 1 | 3 |
| Après sortie | 0 | 3 |
| Total décès à 6 mois | 18 [*] | 28 |

^{*} P < 0,05

Glutamine en chirurgie

étude multicentrique française

- 16 centres, 1996-2000
- 104 patients en état d'agression sévère
- NPT continue / 24 h pendant 5 à 10 jours 37,5 kcal/kg/j
Aminomix 1[®] + Lipoven 20 %[®] ; 0,33 g N /kg/j
- Supplémentation
 - Gr A : 0,5 g/kg/j dipeptide Ala-Glu
 - Gr B : 0,5 g/kg/j dipeptide Ala-Pro

Glutamine en chirurgie

étude multicentrique française

Evolution clinique et complications

| | Ala-Glu | Ala-Pro | p |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| TOTAL COMPLICATIONS | 20 (38,5 %) | 33 (63,5 %) | p < 0,02 |
| Infections nosocomiales | 19 (36,5 %) | 31 (59,6 %) | p < 0,02 |
| <i>pneumopathies</i> | 10 | 19 | p < 0,05 |
| Episodes inf. / patient | 0,4 | 0,75 | p < 0,01 |
| Retard cicatrisation | 1 (1,9 %) | 1 (1,9 %) | ns |
| Décès pendant l'étude | 1 (1,9 %) | 2 (3,8 %) | ns |

Glutamine en chirurgie

étude multicentrique française

- Survie à 6 mois comparable dans les 2 groupes :
78 % vs 82 %

- Décès

Causes infectieuses vs non infectieuses :

Ala-Glu : 2 % vs 15 %

Ala-Pro : 11 % vs 5 %

Glutamine en chirurgie

autres études

- Méta analyse * : 14 études, 751 patients
- RR mortalité : 0,78
- RR complications infectieuses : 0,81
(7 études, 326 patients)
- DMS : - 2,6 j
(10 études, 541 patients)

* Novak F. Glutamine supplementation in serious illness : a systematic review of the evidence; Crit Care Med 2002 ; 30 : 2022-2029.

Glutamine en chirurgie

Novak, analyse des sous-groupes*

- **Chirurgie** :
 - complications infectieuses
 - durée d'hospitalisation (- 3,5 j)
- **Réanimation** :
 - complications infectieuses
 - mortalité (RR : 0,77)
- **Administration** : dose > 0,2 g/kg/j (RR : 0,72)
voie parentérale (RR 0,71)

* Novak F. Glutamine supplementation in serious illness : a systematic review of the evidence; Crit Care Med 2002 ; 30 : 2022-2029.

Glutamine et ALI au cours du sepsis

expression des heat shock protein



Model de rat septique

Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: Role of enhanced heat shock protein expression

Kristen D. Singleton, BS; Natalie Serkova, PhD;
Virginia E. Beckey, MS; Paul E. Wischmeyer, MD

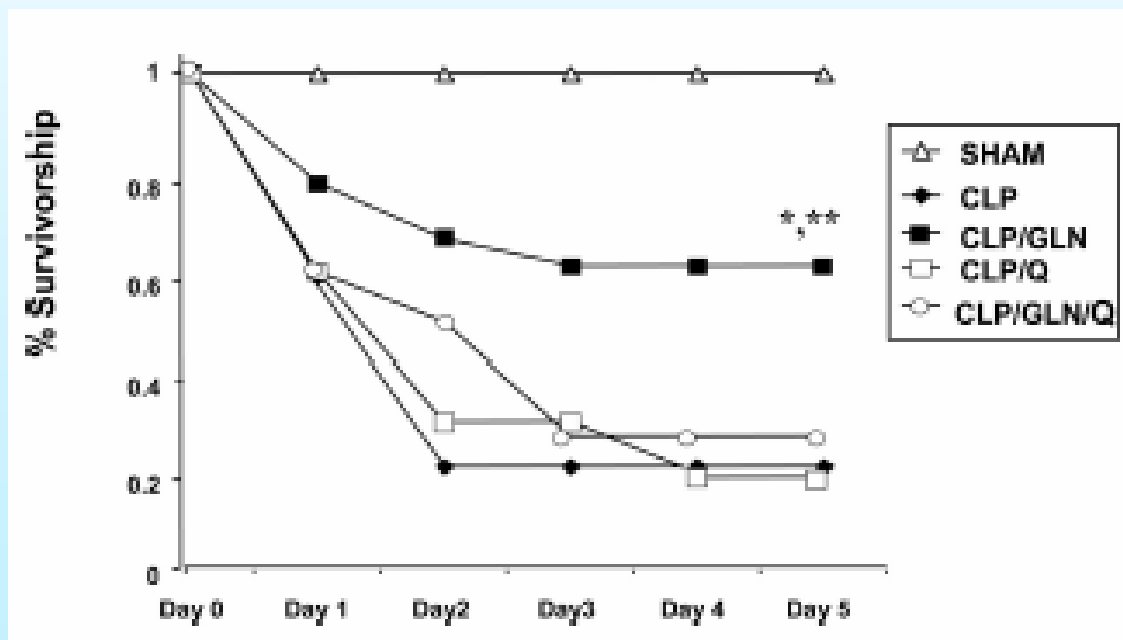
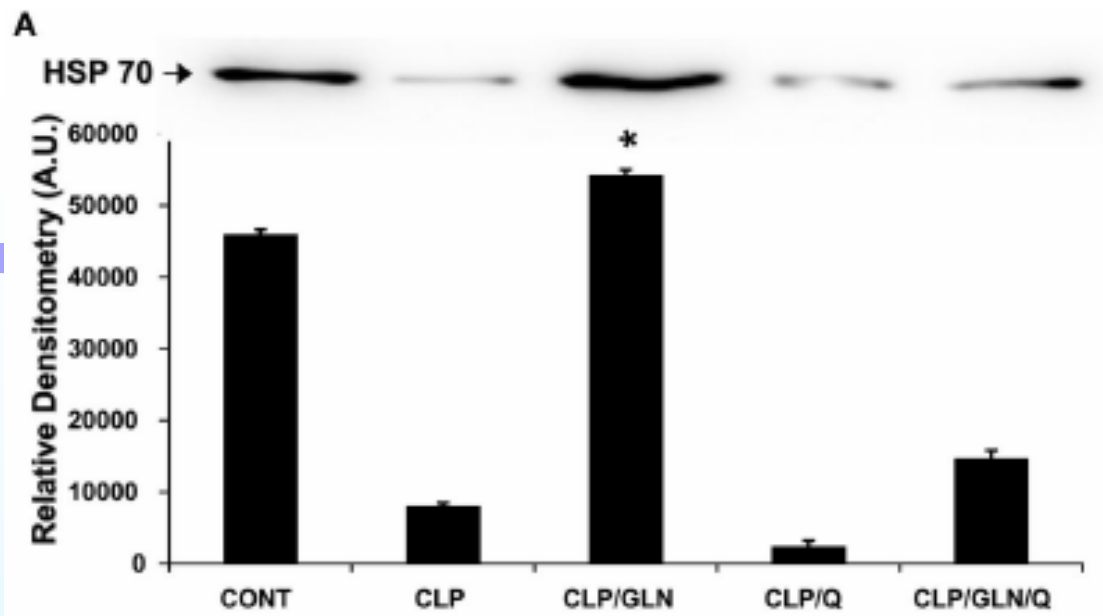
Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 6.

Glutamine et ALI au cours du sepsis

expression des heat shock protein

Model de rat septique

- Ligature cæcale et ponction septique
- Injection IV de GLN 0,75 g/kg (Ala-Glu) ou de salé 1 h après la ligature
- Analyses :
 - *HSP-70 et HSP-25 en Western blot.*
 - *Métabolisme tissulaire par résonance magnétique*
 - *Histologie pulmonaire*
 - *Inhibiteur (quercetine) de l'expression des HSP*

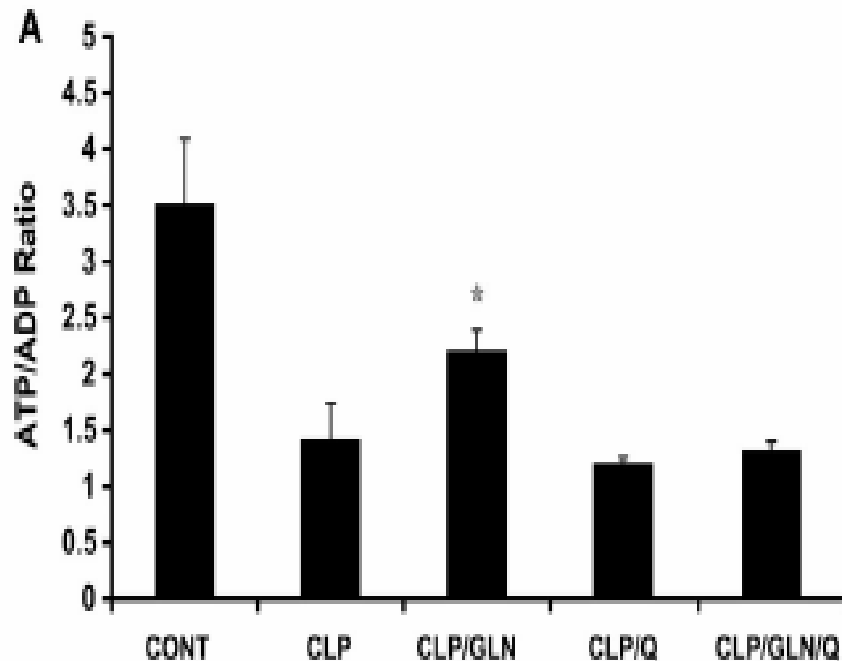


Kristen D. et al . Crit Care Med 2005; 33:1206 –1213.

Glutamine et ALI au cours du sepsis

expression des heat shock protein

Comment ça marche ?



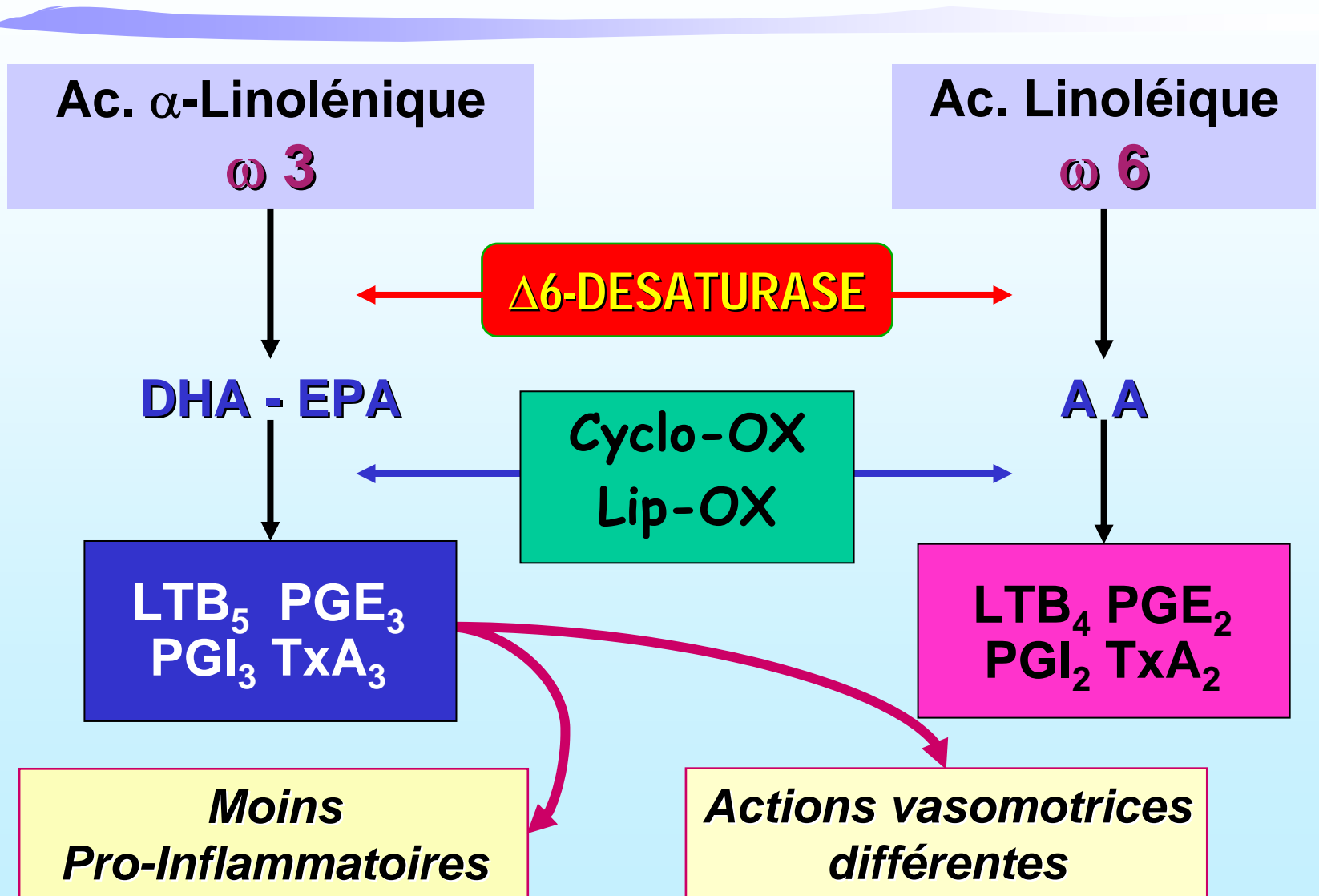
- La réduction du rapport ATP/ADP et associée à une augmentation de mortalité
- L'administration de GLN après le début du sepsis améliore ATP/ADP et le taux de NAD dans le poumon.
- Amélioration de la fonction oxydative mitochondriale



Huiles de Poissons

- 
- A stylized illustration of a dolphin leaping from the water. The dolphin is depicted in dark blue and white, with its body curved in mid-air. The water is represented by dark blue, jagged shapes at the bottom. The background is a light blue gradient. A horizontal purple line is visible at the top of the image.
- Mélange d'huiles de poissons d'eaux froides
 - Riches en **AGPI n-3 : DHA et EPA**

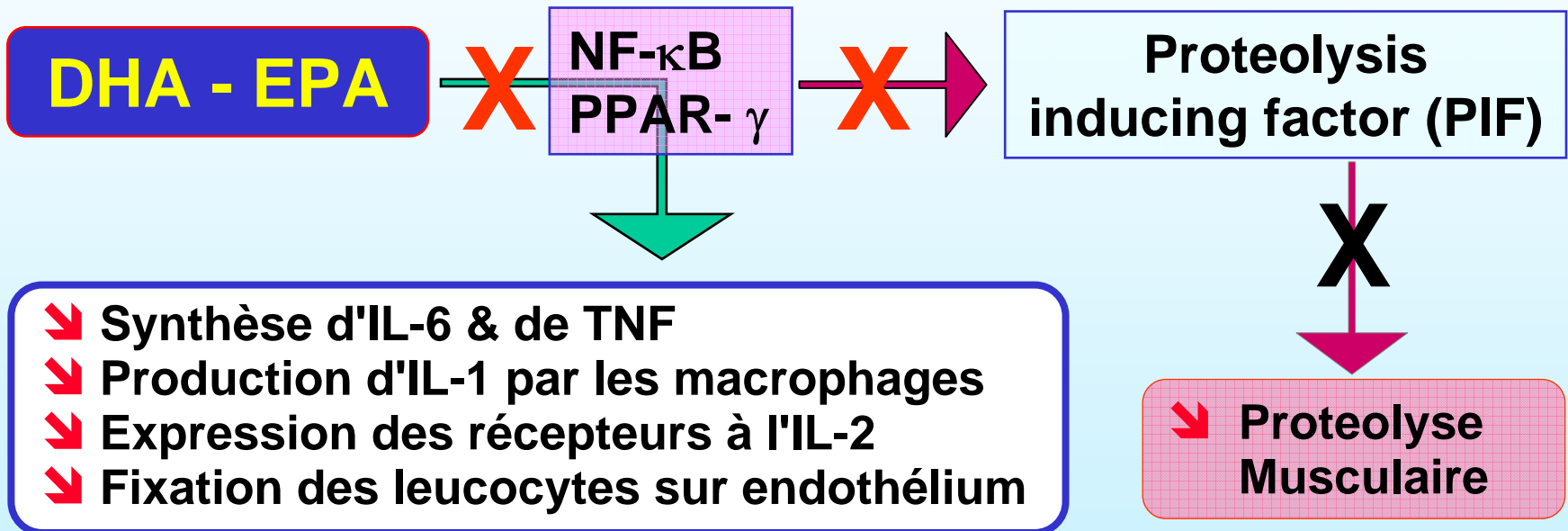
AGPI et synthèse des eicosanoïdes



Huiles de Poissons

Effets anti-inflammatoires

Interférences avec les Cytokines



S. Endres Biochem. Soc. Trans., 1995

R. De Caterina Prosta. Leukot. Essent. Fatty Acids 1995

ML Kielar Transplantation 2000

QN Diep Hypertention, 2000

AS Whitehouse Br J Cancer 2003

Particules lipidiques et endotoxine

- ❶ Les particules riches en TG inactivent l'endotoxine des bacilles à Gram négatif
- ❷ Les particules riches en TG augmentent la clairance hépatique des endotoxines
- ❸ Le foie tient une place centrale dans l'action anti-endotoxinique des particules riches en TG

Ces résultats témoignent d'une captation accrue de LPS par les hépatocytes et faible par les cellules de Kupffer

- 1 - Read TE et al., J Exp Med 1995 ; 182 : 267-72
- 2 - Read TE et al., Surgery 1995 ; 117 : 62-7
- 3 - Harris HW et al. Hepatology 1998 ; 27 : 1341- 8



Données cliniques

Omega-3 et agression aiguë

Homme brûlé :

n=37 ; surface brûlée > 20 % ; NE dans les 24h post

G1 : => L = 35% énergie par des lipides

G2 : => L = 15% énergie par des lipides

G3 : => L = 35% dont 50% Huile poissons

Résultats :

↗ IL-6 dans 3 groupes, plus dans G1 de j13 à 28

↘ IGF-1 dans les 3 groupes pendant les 28 j mais plus élevée dans G3 (p<0,05)

↗ IGF-BP-3 dans les 3 groupes

Omega-3 et agression aiguë

Chirurgie lourde :

n=42 ; chirurgie digestive

NPT 5j enrichie en AGPI n-3 vs standard

Analyse : production leukotriènes par lymphocytes stimulés

Résultats :

Groupe traité : ↗ LTB5 ; ↘ LTB4 vs contrôle **

↘ IL1-beta, IL-6, IL-10 TNF- α systémiques *

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery

E. Tsekosa et al. Clinical Nutrition (2004) 23, 325–330

Within the **first year**, the patients (n = 110; **group I**) received **postoperative parenteral nutrition** : 1.5 g/kg BW amino acids/peptides given by standard amino acid solution (10%) with addition of **glutamine dipeptide** (Dipeptivens 20%, 20 g L-alanyl-L-glutamine/d), 0.6 g/kg BW lipids (20% emulsion, LCT:MCT 1:1), and 4 g/kg BW glucose (20%, ratio glucose:lipid 2:1).

Second year, only the nutrition protocol was modified by considering **fish oil supplementation** (Omegavens 10%) either **only postoperatively** (n = 86; **group II**) by replacing part of the standard lipid emulsion (20% emulsion, LCT:MCT 1:1) or also **2–3 days preoperatively** (max. 200 ml standard lipid emulsion plus max. 100 ml fish oil, n = 53; **group III**). Preoperative lipids were given by a peripheral vein in addition to the normal oral diet.

Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery

E. Tsekosa et al. Clinical Nutrition (2004) 23, 325–330

Table 3 Effects of treatment of secondary end points (mean \pm SD).

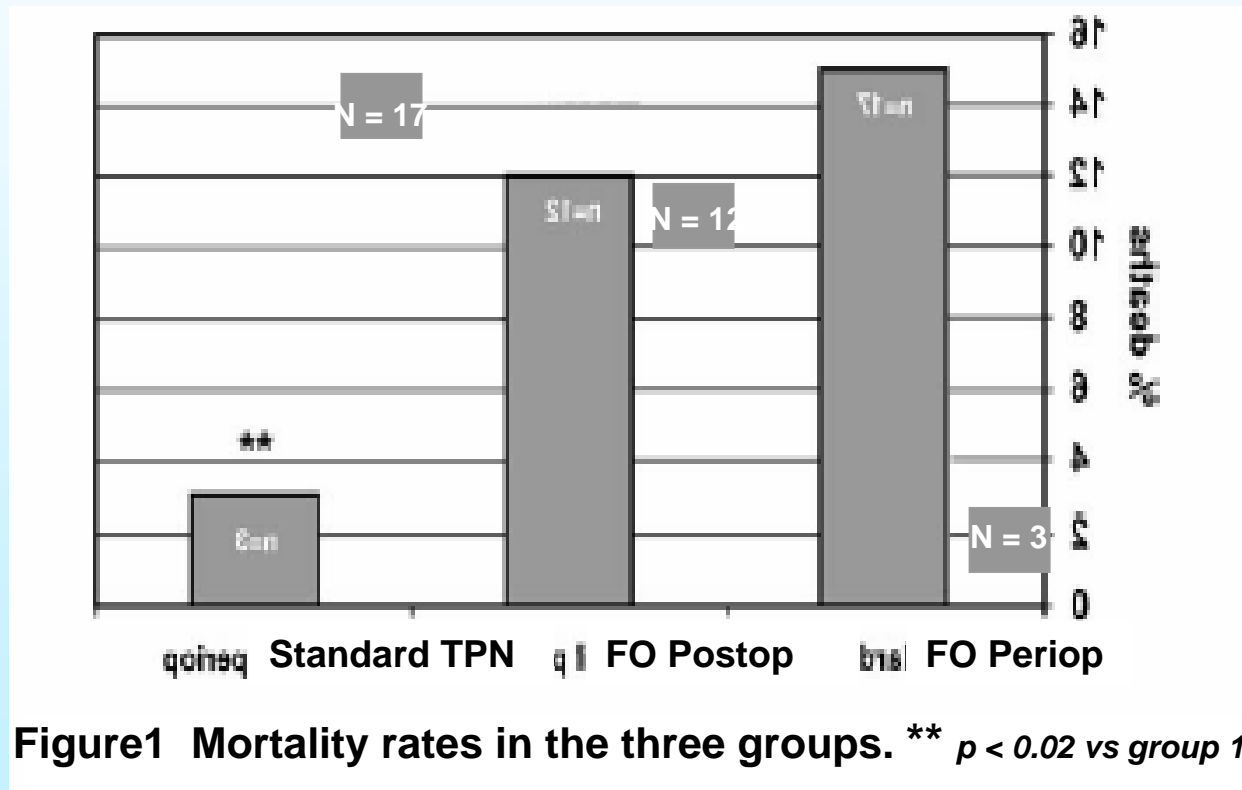
| | Standard diet <i>n</i> = 110 | FO Postop <i>n</i> = 86 | FO Periop <i>n</i> = 53 |
|---|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Days on TPN | 5.5 \pm 10.7 | 6.2 \pm 9.5 | 5.3 \pm 7.3 |
| Patients on mechanical ventilation (<i>n</i> /%) | 34/31 | 34/40 | 10/17* |
| Wound infection (<i>n</i> %) | 12/11 | 5/6 | 4/7 |
| Days ICU | 7.6 \pm 10.4 | 7.0 \pm 10.7 | 7.3 \pm 10.8 |
| Length of hospital stay (d) | 29.2 \pm 38.4 | 24.9 \pm 24.6 | 22.2 \pm 16.3* |
| Readmission to ICU (<i>n</i> /%) | 19/17 | 4/5* | 3/5* |

Group I: postoperative TPN without fish oil. Group II: postoperative TPN with fish oil. Group III: preoperative fish oil supplements and postoperative TPN with fish oil.

**P* < 0.05 vs group I.

Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery

E. Tsekosa et al. Clinical Nutrition (2004) 23, 325–330



SDRA et EPA + GLA

Protocole :

- **146 patients** atteints de SDRA infectieux, post-traumatique ou inhalation bronchique
- Alimentation 4 jours (1,3 x DER).
- 2 groupes :
 - Contrôle
 - EPA + GLA

| Composition | Contr TM le | EPA + GLA |
|------------------|------------------------|--|
| Protéines % | 16,7 | 16,7 |
| HCO % | 28,1 | 28,1 |
| Lipides % | 55,2 | 55,2 |
| huiles % | maïs 96,8 | canola 32 MCT 25 burrache 20 poisson 20 |
| Vit E UI/l | 47,6 | 317 |
| Vit C mg/l | 317 | 844 |
| B-carotène mg/l | 0 | 5 |
| Taurine mg/l | 0 | 316 |
| L-carnitine mg/l | 0 | 181 |

Rapport PaO₂/FiO₂

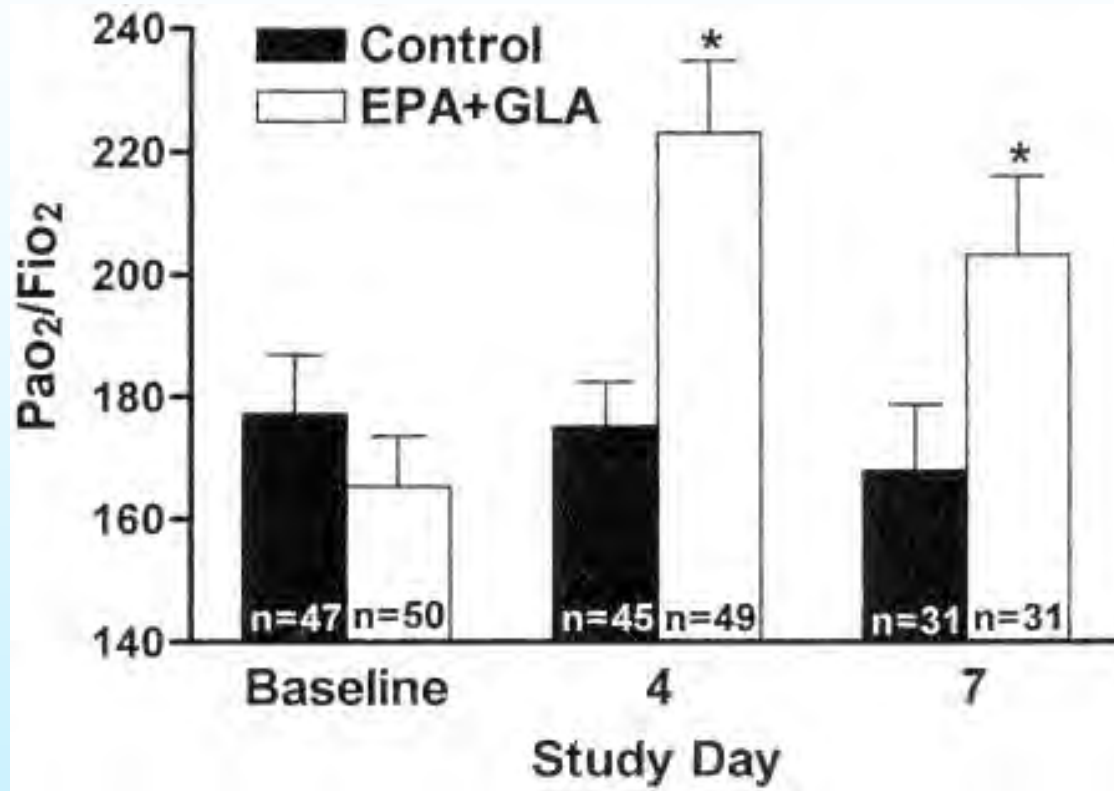


Figure 2. PaO₂ to FiO₂ in patients fed control or eicosapentaenoic acid plus gamma-linolenic acid (EPA + GLA) diet.

Durées de ventilation et de séjour

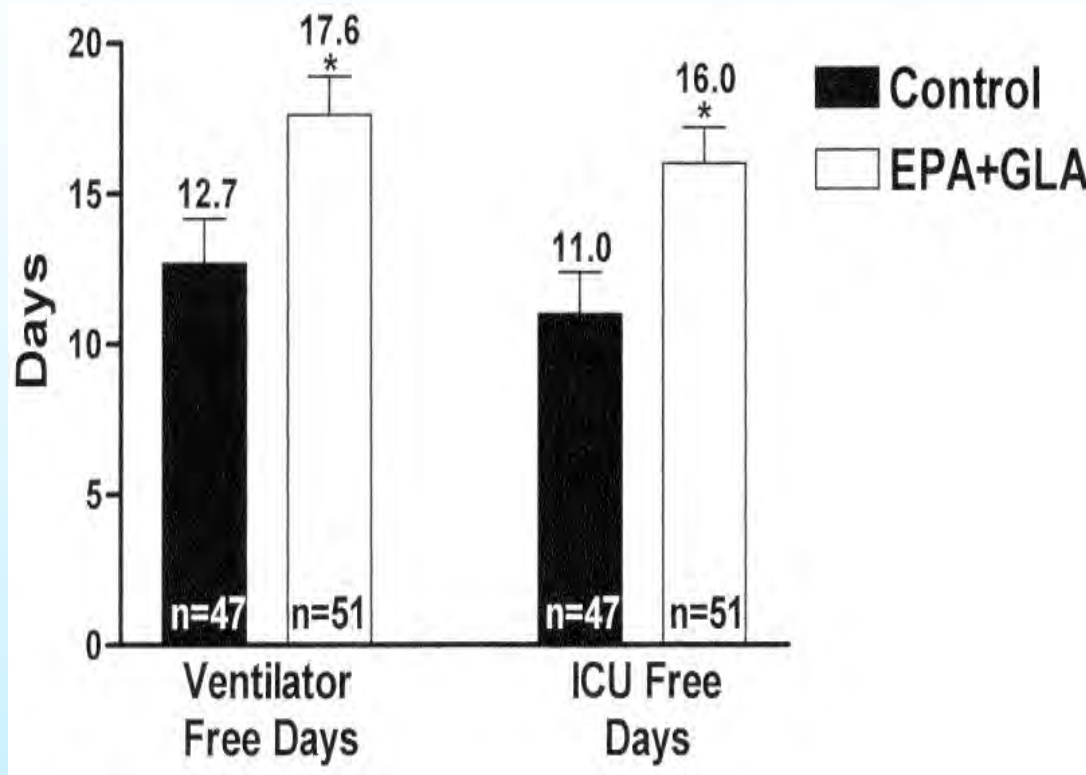
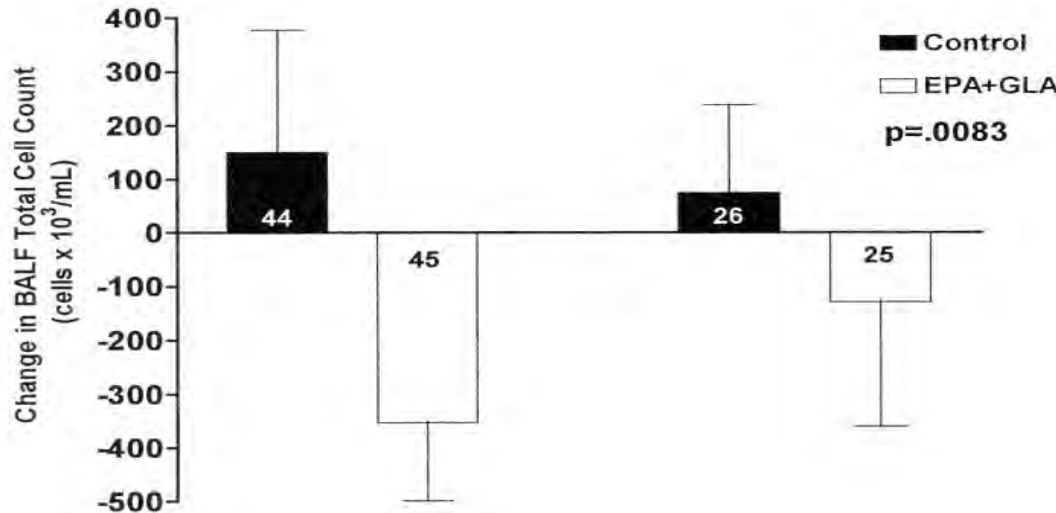


Figure 3. Patients fed the eicosapentaenoic acid plus gamma-linolenic acid (EPA + GLA) diet had 4.9 more ventilator-free days ($p = .02$) and 4.0 more ICU-free days ($p = .01$) compared with patients fed the control diet.

Cellularité du LBA

Cellules



PNN

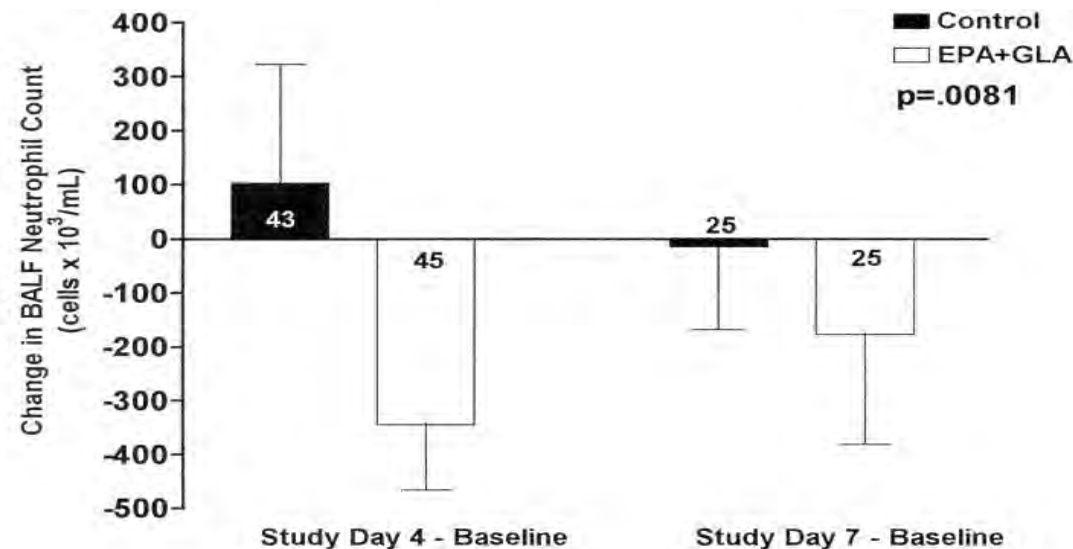
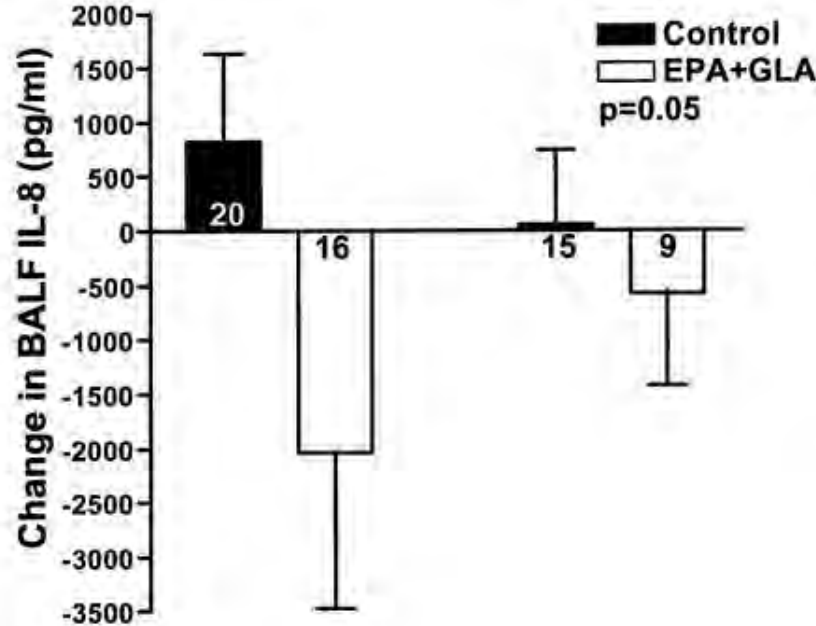


Figure 1. Changes on study days 4 and 7 from baseline in bronchoalveolar lavage fluid total cell and neutrophil count.

Cytokines du LBA

IL-8



LTB4

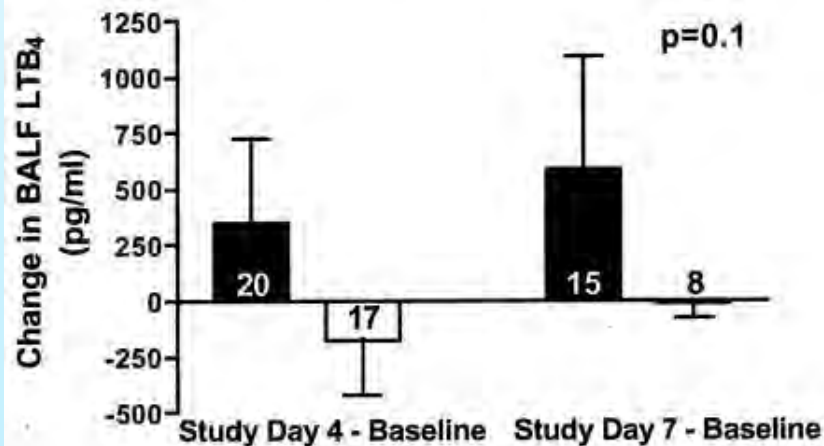


Figure 2. Changes on study days 4 and 7 from baseline in the absolute amounts of bronchoalveolar lavage fluid (*BLAF*) interleukin-8 (IL-8) and leukotriene B4 (LTB4).

Omega-3 et *SDRA*

Résultats groupe traité :

- complications intercurrentes 8% vs 28%
- amélioration de PaO₂/FiO₂
- besoins ventilatoires moindres
- réduction de la durée de VA et de séjour en réanimation
- réduction des taux d'IL-8, de LTB₄ et de PNN dans le LBA

Omega-3 et *choc septique*

Les AGPI n-3 pourraient améliorer l'évolution du choc septique.

Par modification :

- *De la synthèse de médiateurs de l'inflammation*
- *Du métabolisme des polynucléaires neutrophiles*
- *Du profil des cytokines*

Omega-3 et *choc septique*

Dans le choc septique nécessitant une nutrition parentérale, une alimentation enrichie en acides gras omega 3 induit :

- EPA et DHA dans les membranes des leucocytes et des monocytes.
- des acides gras libres plasmatiques
 - Une inversion du rapport omega 3/omega 6
- 30% de la production d'IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha

Omega-3 et *choc septique*

10 patients en choc septique, randomisés pour recevoir une NP riche en n-3 vs n-6 pendant 10 j

Dans le groupe n-3 :

- Diminution de la CRP et de la leucocytose
- Augmentation de la synthèse de PAF et du ratio TxA3/A2
- Modulation de la synthèse des médiateurs de l'inflammation et de la fonction des neutrophiles

déterminants majeurs du pronostic du choc septique

Immunonutrition *et réanimation*

Méta-analyse de Heyland

Suggère un excès de mortalité chez les patients en choc septique recevant une immunonutrition entérale contenant arginine, n-3 et nucléotides.

Etude de Bertolini

- étude randomisée
- n = 237 patients septiques
- nutrition entérale avec arginine, n-3 et nucléotides, vs nutrition parentérale

⇒ *mortalité trois fois supérieure dans le groupe immunonutrition*

Heyland DK et al. JAMA 2001, 286 ; 944-953

Bartolini G. et al. Intens Care Med 2003, 29 : 834-840