

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE**

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 5 octobre 2011

par M. Julien L'HIRONDEL

Conformément aux dispositions du décret du 23 janvier 2003 tient lieu de :

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Intérêt du suivi de la cholestérolémie**  
**en réanimation chirurgicale**

---

**Président du jury :**

M. Jean-Marie BARD, PU-PH Biochimie – Pharmacie

**Directeur de thèse :**

Mme Edith BIGOT-CORBEL, MCU-PH Biochimie – Pharmacie

**Membres du jury :**

M. Yvonnick BLANLOEIL, PU-PH Anesthésie-Réanimation – Médecine

Mme Odile DELAROCHE, Praticien Hospitalier, Biochimie

M. Claude CHABBERT, Praticien Hospitalier, Anesthésie-Réanimation

## Table des matières

1.	Introduction.....	11
2.	Généralités .....	12
2.1	Le cholestérol .....	12
2.1.1	Structure et propriétés physico-chimiques.....	12
2.1.2	Homéostasie du cholestérol.....	13
2.1.3	Métabolisme.....	14
2.1.3.1	Biosynthèse du cholestérol .....	14
2.1.3.2	Les lipoprotéines .....	15
2.1.4	Rôles physiologiques .....	20
2.1.4.1	Propriétés structurelles.....	20
2.1.4.2	Rôles métaboliques .....	22
2.1.4.2.1	Les stéroïdes hormonaux .....	22
2.1.4.2.2	Les acides biliaires .....	24
2.1.4.2.3	La vitamine D.....	25
2.2	Métabolisme des patients de réanimation chirurgicale .....	26
2.2.1	Réponse de phase aigüe.....	26
2.2.2	Métabolisme énergétique.....	28
2.2.3	Désordres endocriniens.....	29
2.3	L'hypocholestérolémie en réanimation .....	30
2.3.1	Valeur seuil .....	30
2.3.2	Physiopathologie .....	32
2.3.2.1	Hypocholestérolémie « artéfactuelle ».....	32
2.3.2.2	Consommation excessive.....	33
2.3.2.3	Défaut d'apports et de synthèse.....	33
2.3.3	Influence de l'hypocholestérolémie sur le séjour en réanimation chirurgicale.....	35
2.3.3.1	Propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses.....	35
2.3.3.2	Fonction surrénalienne .....	37
2.3.3.3	Synthèse cellulaire et tissulaire .....	37
2.3.3.4	Morbi-mortalité.....	38
2.3.4	Prise en charge .....	40
3.	Etude du suivi de la cholestérolémie au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale.	41
3.1	Matériels et méthodes.....	41
3.2	Objectifs.....	42

3.3	Cadre de l'étude .....	42
3.3.1	Mode de recueil et critères d'inclusion.....	42
3.3.2	Critères d'exclusion .....	43
3.4	Paramètres étudiés .....	45
3.4.1	Biologiques .....	45
3.4.1.1	Le cholestérol .....	45
3.4.1.1.1	Le cholestérol total.....	45
3.4.1.1.2	Le cholestérol HDL.....	46
3.4.1.2	La protéine C-réactive (CRP).....	46
3.4.2	Cliniques .....	46
3.4.3	Thérapeutiques .....	47
3.5	Tests statistiques .....	48
4.	Résultats .....	48
4.1	Paramètres cliniques .....	49
4.1.1	Données épidémiologiques et pré-opératoires .....	49
4.1.2	Données opératoires .....	49
4.1.3	Données post-opératoires de réanimation chirurgicale .....	50
4.2	Paramètres biologiques.....	50
4.3	Influence de l'acte chirurgical sur la cholestérolémie.....	51
4.3.1	Critères de gravité opératoire .....	51
4.3.2	Impact sur les paramètres biologiques .....	53
4.3.2.1	Impact sur la CRP.....	55
4.3.2.2	Impact sur la cholestérolémie totale.....	55
4.3.2.3	Impact sur la cholestérolémie HDL.....	55
4.3.3	Analyse cinétique sur la première semaine post-opératoire .....	56
4.4	Influence de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale sur la cholestérolémie .....	58
4.4.1	Critères de gravité .....	58
4.4.2	Données biologiques .....	61
4.4.2.1	Valeurs moyennes .....	61
4.4.3	Influence de la discipline chirurgicale .....	65
4.4.4	Contexte infectieux .....	66
4.5	Caractéristiques des patients sévèrement hypocholestérolémiques .....	69
4.6	Cholestérolémie et survie .....	72
4.7	Analyse cinétique .....	78

4.7.1	Evolution de la CRP .....	79
4.7.2	Evolution de la cholestérolémie totale .....	79
4.7.3	Evolution de la cholestérolémie HDL .....	80
4.7.4	Evolution des fractions non-HDL du cholestérol .....	82
4.7.5	En fonction de l'issue.....	84
5.	Discussion .....	87
5.1	Prévalence de l'hypocholestérolémie en réanimation chirurgicale.....	87
5.2	Influence des conditions opératoires.....	88
5.3	Valeur de l'hypocholestérolémie au cours de l'hospitalisation .....	89
5.3.1	Influence de la discipline chirurgicale .....	91
5.3.2	Influence du contexte septique et inflammatoire.....	92
5.3.3	Influence de l'hypocholestérolémie sur la fonction surrénalienne .....	93
5.3.4	Impact de l'hypocholestérolémie sur la morbi-mortalité de réanimation chirurgicale	94
5.4	Intérêt des statines en réanimation .....	95
5.5	Intérêt de la cholestérolémie en réanimation .....	96
6.	Conclusion .....	99
8.	Annexes .....	106
8.1	Lettre au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé.....	106
<b>EVALUATION DE L'HYPOPHOSPHOREMIE ET DE L'HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION .....</b>		<b>106</b>
<b>1.</b>	<b>Préambule.....</b>	<b>106</b>
<b>2.</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>106</b>
<b>3.</b>	<b>Protocole.....</b>	<b>107</b>
8.2	Lettre d'information patient .....	108
<b>EVALUATION DE L'HYPOPHOSPHOREMIE ET DE L'HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION .....</b>		<b>109</b>
8.3	Lettre à Roche Diagnostics® .....	111
<b>EVALUATION DE L'HYPOPHOSPHOREMIE ET DE L'HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION .....</b>		<b>111</b>
<b>1.</b>	<b>Préambule.....</b>	<b>111</b>
<b>2.</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>111</b>
<b>3.</b>	<b>Protocole.....</b>	<b>112</b>

## Liste des abréviations

1,25(OH)D3	1,25-dihydroxycholécalférol
25(OH)D3	25-hydroxycholécalférol
ACAT	Acyl cholesterol transferase
ACTH	Adrenocorticotrop hormone
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
APACHE III	Acute physiology and chronic health evaluation (3 <sup>ème</sup> version)
Apo	Apolipoprotéine
ASA	American society of anesthesiologist
CARS	Compensatory antiinflammatory response syndrome
CD	Cluster of differentiation
CEC	Circulation extra-corporelle
CETP	Cholesterol ester transfer protein
CG	Culot globulaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CP	Culot plaquettaire
CRP	Protéine C-réactive
CTCV	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DHEA	Dehydroépiandrostérone
DMV	Défaillance multi-viscérale
DVE	Dérivation ventriculaire externe
eNOS	Endothélial nitric oxyde synthase
g	Accélération relative
GH	Growth hormone
GNEDS	Groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé
HDL	High density lipoprotein
HGRL	Hôpital Guillaume et René Laënnec
HGTL	Hepatic triacylglycerol lipase (ou lipase hépatique)
HMGCoA	Hydroxymethyl glutaryl co-enzyme A
IC	Intervalle de confiance
IDL	Intermediate density lipoprotein
IGS2	Index de gravité simplifié (2 <sup>ème</sup> version)
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
iNOS	Inductible nitric oxyde Synthase
KW	Kruskal-Wallis
LCAT	Lecithin cholesterol acyl transferase
LDL	Low density lipoprotein
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen 1
LPL	Lipoprotéine lipase
LH	Lutheal hormone
LPS	Lipopolysaccharide
LPSBP	Lipopolysaccharide binding protein
LR	Likelihood ratio (rapport de vraisemblance)

LTh	Lymphocyte T helper
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogramme par mètre carré
m ± ET	Moyenne ± écart-type
mg/dL	Milligramme par décilitre
MIRS	Mixed inflammatory response syndrome
MODS	Multiple organ dysfunction score
NFκB	Nuclear factor kappa B
NS	Non-significatif
p	p-value
PFC	Plasma frais congelé
Q1 – Q3	25 <sup>ème</sup> percentile – 75 <sup>ème</sup> percentile
r	Coefficient de corrélation
ROC	Receiver operating characteristic
rHDL	HDL recombinant
RPA	Réponse de phase aigüe
RR	Risque relatif
Spp	Sous-espèce
SR-B1	Scavenger receptor B1
SRIS	Systemic response Inflammation syndrome
TCR	T cell receptor
TLR	Toll like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Thyroid stimulating hormon
UF	Unité fonctionnelle
USI	Unité de soins intensifs
UVB	Ultraviolet B
VLDL	Very low density lipoprotein
vs	Versus

## Liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Structure moléculaire du cholestérol .....	13
<b>Figure 2</b> : Voie de biosynthèse et devenir du cholestérol.....	15
<b>Figure 3</b> : Structure générale d'une lipoprotéine .....	16
<b>Figure 4</b> : Métabolisme des lipoprotéines.....	17
<b>Figure 5</b> : Structure de la membrane cellulaire.....	20
<b>Figure 6</b> : Stéroïdogénèse, voie de synthèse des hormones stéroïdiennes .....	23
<b>Figure 7</b> : Inhibition par le cholestérol HDL des voies inflammatoires induites par le LPS.....	36
<b>Figure 8</b> : Constitution de la population d'intérêt.....	44
<b>Figure 9</b> : Valeurs moyennes de cholestérolémie totale, HDL et de CRP sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire.....	54
<b>Figure 10</b> : Evolution post-opératoire sur une semaine des paramètres biologiques retenus en fonction du score opératoire. (*p <0,05).....	57
<b>Figure 11</b> : Valeurs biologiques moyennes sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation.....	63
<b>Figure 12</b> : Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP observés au cours de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation. ....	63
<b>Figure 13</b> : Valeurs biologiques moyennes en fonction de la discipline chirurgicale .....	66
<b>Figure 14</b> : Cholestérolémie totale et HDL moyenne et CRP moyenne en fonction du contexte infectieux. ....	68
<b>Figure 15</b> : Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP, en fonction du contexte infectieux. ....	68
<b>Figure 16</b> : Persistance de l'hypocholestérolémie HDL en fonction du nombre de critères de gravités observé au cours de l'hospitalisation en réanimation.....	72
<b>Figure 17</b> : Cholestérolémie totale et HDL moyenne, et CRP moyenne en fonction de la survie à 30 jours. ....	75
<b>Figure 18</b> : Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP en fonction de la survie à 30 jours. ....	76
<b>Figure 19</b> : Courbe ROC de survie à 30 jours en fonction des nadirs de cholestérol total (figure A) et cholestérol HDL (figure B). ....	77
<b>Figure 20</b> : Courbe de Kaplan-Meier : Survie post-opératoire à J30 en fonction de l'apparition au cours de cette période d'une hypocholestérolémie HDL inférieure à 0,518 mmol/L.....	78
<b>Figure 21</b> : Evolution post-opératoire de la CRP moyenne en fonction du score de réanimation (*p <0,05). ....	79
<b>Figure 22</b> : Evolution post-opératoire de la cholestérolémie totale moyenne en fonction du score de réanimation (*p <0,05). ....	80
<b>Figure 23</b> : Evolution post-opératoire de la cholestérolémie HDL moyenne en fonction du score de réanimation (*p <0,05) .....	81

<b>Figure 24</b> : Evolution relative post-opératoire de la cholestérolémie totale et HDL en fonction de leur valeur initiale (J0) .....	82
<b>Figure 25</b> : Evolution post-opératoire du ratio cholestérol HDL / cholestérol total en fonction du score de réanimation (*p <0,05) .....	83
<b>Figure 26</b> : Evolution post-opératoire de la cholestérolémie totale moyenne en fonction de l'issue (*p <0,05).....	84
<b>Figure 27</b> : Evolution post-opératoire de la cholestérolémie HDL moyenne en fonction de l'issue (*p <0,05).....	85
<b>Figure 28</b> : Evolution post-opératoire de la CRP moyenne en fonction de l'issue (*p <0,05) ..	86

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines.....	16
<b>Tableau 2</b> : *Système de classification du statut physique de l'American Society of Anesthesiologist. ....	47
<b>Tableau 3</b> : Données chirurgicales des patients hospitalisés en réanimation en fonction de leur score opératoire .....	52
<b>Tableau 4</b> : Valeurs moyennes de cholestérolémie totale, HDL et de CRP sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire.....	54
<b>Tableau 5</b> : Données cliniques des patients hospitalisés en fonction de leur score de réanimation. ....	60
<b>Tableau 6</b> : Valeurs biologiques moyennes et extrêmes observées sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation. ....	62
<b>Tableau 7</b> : Valeurs biologiques moyennes en fonction de la discipline chirurgicale .....	65
<b>Tableau 8</b> : Valeurs biologiques moyennes et extrêmes en fonction du contexte infectieux..	67
<b>Tableau 9</b> : Données cliniques selon la survenue d'un épisode hypocholestérolémique inférieur à 0,518 mmol/L.....	70
<b>Tableau 10</b> : Données cliniques en fonction de la survie à 30 jours de l'acte chirurgical.....	73
<b>Tableau 11</b> : Valeurs biologiques moyennes et extrêmes en fonction de la survie à 30 jours du bloc opératoire. ....	74
<b>Tableau 12</b> : Données cliniques détaillée des 6 populations opératoires .....	114
<b>Tableau 13</b> : Cholestérolémie totale et HDL moyennes et CRP moyenne sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire.....	115
<b>Tableau 14</b> : Données cliniques détaillées des 10 populations formées à partir de leur score de réanimation .....	117
<b>Tableau 15</b> : Données biologiques détaillées des 10 populations formées à partir de leur score de réanimation .....	118
<b>Tableau 16</b> : Topographie infectieuse et indentification des germes bactériens et fongiques impliqués .....	119
<b>Tableau 17</b> : Biologie des patients ayant présenté au moins une valeur de cholestérol HDL inférieure à 0,518 mmol/L.....	120
<b>Tableau 18</b> : Analyse cinétique de la cholestérolémie totale au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.....	121
<b>Tableau 19</b> : Analyse cinétique de la cholestérolémie HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.....	122
<b>Tableau 20</b> : Analyse cinétique de la CRP au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.....	123
<b>Tableau 21</b> : Analyse cinétique de la cholestérolémie totale au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue. ....	125

<b>Tableau 22</b> : Analyse cinétique de la cholestérolémie HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue. ....	126
<b>Tableau 23</b> : Analyse cinétique de la CRP au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue. ....	127
<b>Tableau 24</b> : Evolution post-opératoire sur une semaine de la cholestérolémie totale en fonction du score bloc. ....	129
<b>Tableau 25</b> : Evolution post-opératoire sur une semaine de la cholestérolémie HDL en fonction du score de bloc.....	129
<b>Tableau 26</b> : Evolution post-opératoire sur une semaine de la CRP en fonction du score de bloc. ....	129
<b>Tableau 27</b> : Corrélations entre les valeurs biologique et les critères de gravité de bloc et de réanimation. ....	130

## 1. Introduction

Le cholestérol est un élément métabolique et structurel essentiel. Comme en atteste la littérature, l'hypercholestérolémie cristallise l'intérêt du cholestérol en se focalisant sur la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant, l'hypocholestérolémie n'est pas rare et concernerait 2 à 5% de la population générale [1]. L'observation répétée au laboratoire d'hypocholestérolémies profondes, notamment en réanimation chirurgicale, soulève de nombreuses interrogations quant à leurs natures et leurs implications physiopathologiques. L'hypocholestérolémie se caractérise par un important polymorphisme étiologique, mais sa valeur diagnostique n'est pas clairement définie. Les patients de réanimation chirurgicale, en raison de l'influence opératoire et de la survenue d'éventuelles complications post-opératoires, septique ou multiviscérale, sont particulièrement enclins aux variations du cholestérol plasmatique.

Ce travail se propose d'évaluer l'intérêt du suivi de la cholestérolémie totale et HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale, d'en décrire le cadre et le rythme, et de cibler les patients susceptibles d'en bénéficier. Cette étude s'attache également à déterminer l'influence de l'acte chirurgical, du processus inflammatoire et des conditions d'hospitalisation sur la cholestérolémie post-opératoire, et cherche à évaluer l'impact d'épisodes hypocholestérolémiques sur la morbi-mortalité des patients de réanimation.

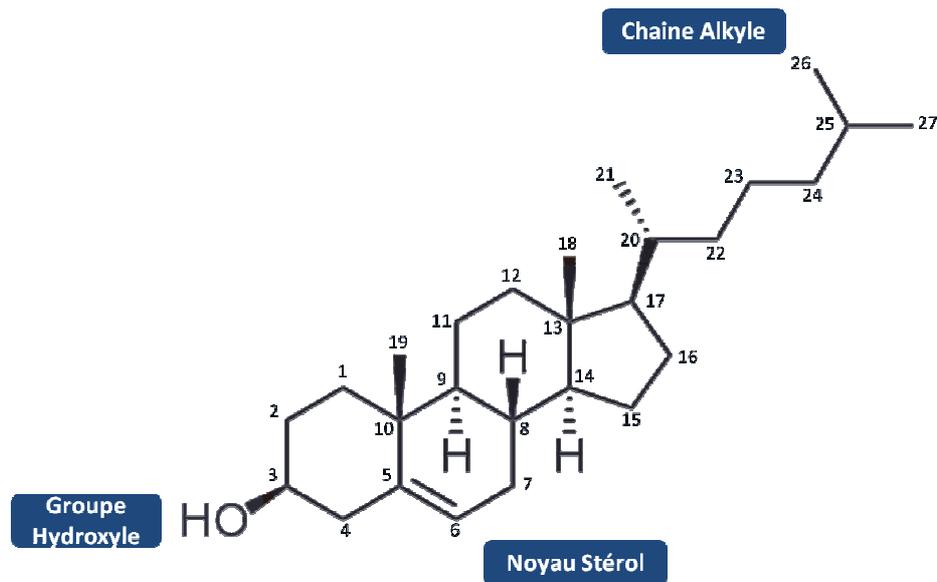
## 2. Généralités

### 2.1 Le cholestérol

#### 2.1.1 Structure et propriétés physico-chimiques

Le cholestérol ( $C_{27}H_{46}O$ , MM = 386,65 g/mol) est un dérivé triterpène de 27 carbones, formé d'un noyau stérol tétracyclique, substitué par une chaîne iso-octyle flexible en position 17, et une fonction alcool en position 3 (Figure 1). Les jonctions de cycles sont disposées en « trans » lui conférant une structure plane et rigide [2]. Les deux groupements méthyles 18 et 19, attachés respectivement aux carbones 10 et 13, sont du même côté, donnant ainsi une asymétrie à la structure. La face plane, sans substituant, est appelée face  $\alpha$ , alors que la face  $\beta$  comporte les deux fonctions méthyles. Cette structure plane permet au cholestérol une interaction hydrophobe très favorable avec les phospholipides membranaires de chaque cellule, et lui confie la majorité de ses caractéristiques fonctionnelles [3]. Le cholestérol est une molécule hydrophobe ( $\log P = 7,6$ ), à l'exception de son groupe hydroxyle en  $3\beta$  qui lui confère son caractère amphiphile.

**Figure 1 :** Structure moléculaire du cholestérol



### 2.1.2 Homéostasie du cholestérol

Le cholestérol possède deux sources, exogène via l'alimentation, et endogène par biosynthèse in-vivo. Schématiquement, un tiers du cholestérol provient d'apports exogènes et deux tiers de la synthèse endogène. L'alimentation constitue un apport de 300 à 500 mg par jour, alors que l'organisme est capable de synthétiser quotidiennement de 600 à 900 mg de cholestérol. La synthèse hépatique représente plus de la moitié de la production in-vivo. La grande majorité des cellules possède l'arsenal enzymatique nécessaire à la synthèse du cholestérol à partir d'acétyl co-A, et bien que la synthèse hépatique soit prépondérante, d'autres tissus tels que l'intestin, la peau et les glandes surrénales participent également à la production de cholestérol. Sur ces 1200 mg de cholestérol acquis chaque jour, entre 400 et 600 mg sont dégradés en acides biliaires, 600 mg sont sécrétés dans la bile, 85 mg sont utiles au renouvellement des membranes cellulaires et 50 mg à la synthèse d'hormones stéroïdiennes. Physiologiquement, la balance entre apport et utilisation est équilibrée. Le cholestérol peut être stocké sous forme estérifiée au niveau des tissus producteurs de lipoprotéines et d'hormones stéroïdiennes. La formation intracellulaire d'esters de cholestérol a pour objectifs de limiter le taux de cholestérol libre cellulaire et de constituer au sein de gouttelettes lipidiques des stocks de cholestérol rapidement mobilisables pour la

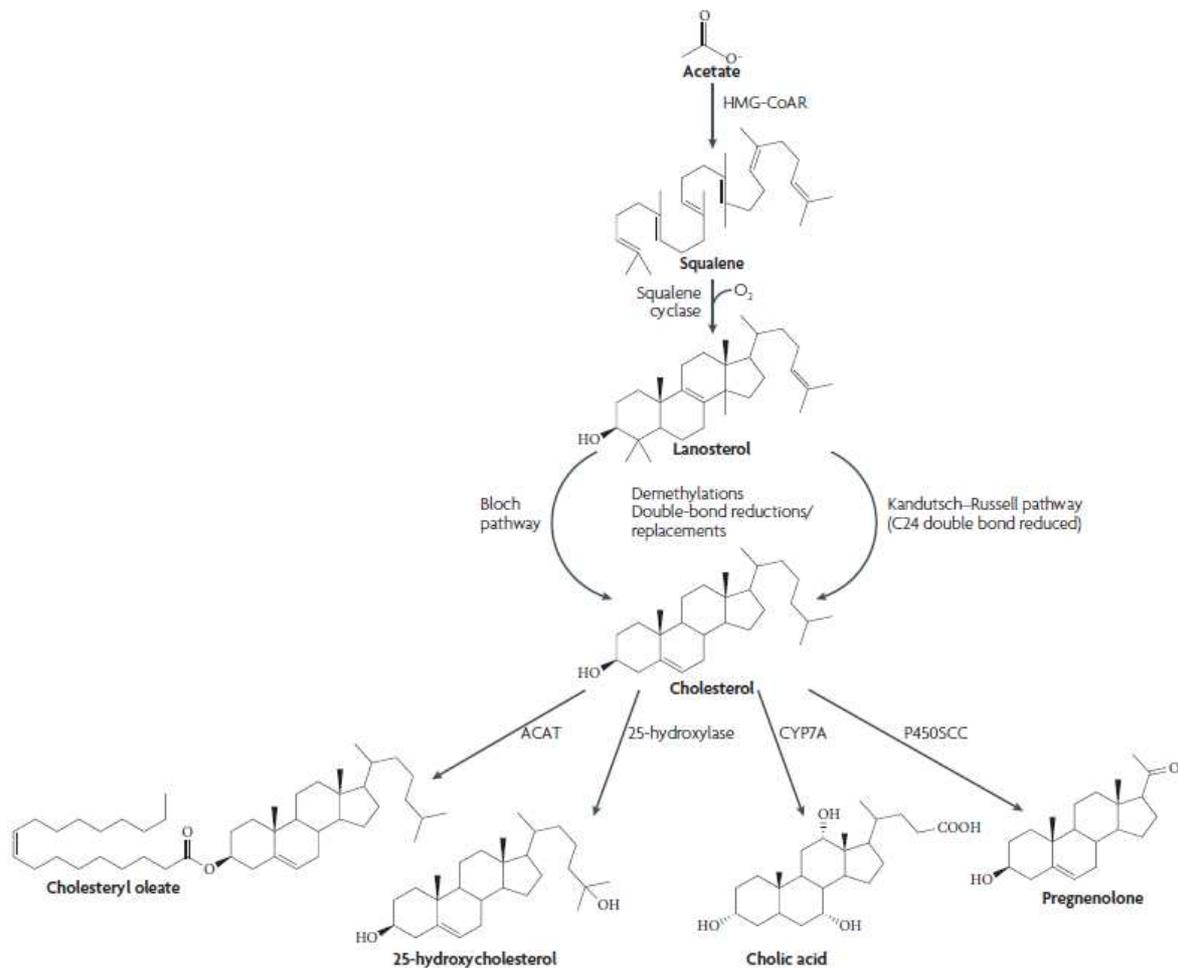
synthèse membranaire. Au niveau cellulaire, 65 à 95% du cholestérol libre est retrouvé au sein de la membrane et 5 à 10% sous forme d'esters de cholestérol dans les gouttelettes lipidiques. Au niveau des tissus périphériques, la concentration intracellulaire de cholestérol est régulée d'une part par la balance entre apport et efflux, respectivement via le LDL et l'HDL, et d'autre part par la régulation de sa synthèse endogène, principalement au niveau de l'HMGCoA réductase.

### 2.1.3 Métabolisme

#### 2.1.3.1 Biosynthèse du cholestérol

La biosynthèse du cholestérol implique une succession de réactions enzymatiques dont l'étape limitante est la synthèse de mévalonate par la 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoenzymeA réductase ou HMGCoA réductase [4]. Certaines de ces enzymes impliquées dans cette biosynthèse sont influencées par les conditions environnementales telles que l'oxygénation tissulaire, l'hypoperfusion gastrique, le sepsis et son relargage cytokinique [5]. La synthèse du cholestérol est classiquement scindée en deux phases majeures autour du lanostérol, premier intermédiaire cyclique du cholestérol et de fait premier stérol. La phase pré-lanostérol, après formation du mévalonate, est une série de condensations destinées à la formation du farnésyl-phosphate, composé clé ouvrant à la fois les voies de synthèse du cholestérol et des dolichols [6]. L'association de deux farnésyl-phosphates par la squalène synthase permet la formation de squalène qui est ensuite époxydé par la squalène oxydase puis cyclisé en lanostérol par la 2,3-oxidosqualène cyclase. Ce lanostérol, via les voies parallèles de *Bloch et de Kandutsch-Russell*, conduit à la formation de cholestérol, véritable carrefour physiologique, précurseur commun des acides biliaires, de la vitamine D et des hormones stéroïdiennes (Figure 2).

**Figure 2 : Voie de biosynthèse et devenir du cholestérol**



D'après Ikonen, E., *Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008. 9(2): p. 125-38 [7].

### 2.1.3.2 Les lipoprotéines

Le cholestérol est véhiculé à travers les différents compartiments extracellulaires au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines. Les lipoprotéines constituent une vaste famille subdivisée en plusieurs sous groupes sur la base de leurs propriétés physicochimiques. Classiquement, six populations plasmatiques de lipoprotéines sont ainsi décrites (Tableau 1), de densité et de taille différentes, mais également de composition lipidique, notamment du cœur hydrophobe. Ainsi, les VLDL contiennent principalement des triglycérides, alors que les lipoprotéines de densité plus élevée, LDL ou HDL transportent essentiellement du cholestérol estérifié.

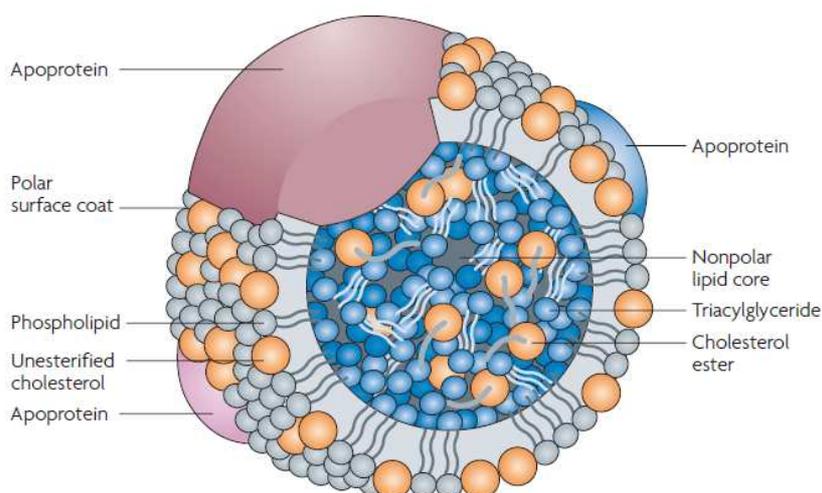
**Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines**

Caractéristiques	Chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Densité (g/mL)	<0,95	0,95 - 1,006	1,019 - 1,063	1,063 - 1,210
Diamètre [8]	>75	30 - 80	18 - 25	5 - 12
Composition en protéine (% poids sec)	1 - 2	8 - 10	20-25	52 - 60
Composition en triacylglycérol (% poids sec)	80 - 88	45 - 53	5 - 9	2 - 3
Composition en cholestérol (% poids sec)	2 - 4	17 - 27	43 - 50	12 - 25
Composition en phospholipide (% poids sec)	7 - 9	17 - 19	19 - 21	17 - 24
Fonction principale	Transport du triacylglycérol et du cholestérol exogène	Transport du triacylglycérol endogène	Transport du cholestérol vers les tissus périphériques	Transport reverse du cholestérol vers le foie

D'après Wasan, K.M., et al., *Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery*. Nat Rev Drug Discov, 2008. **7**(1): p. 84-99 [9].

Le cœur lipidique hydrophobe de ces lipoprotéines, constitué d'esters de cholestérol et de triglycérides, est recouvert d'une enveloppe amphiphile composée de phospholipides, de cholestérol non-estérifié et d'apolipoprotéines (Figure 3). Ces apolipoprotéines, impliquées dans la stabilisation de l'édifice lipoprotéique, confèrent aux lipoprotéines leurs propriétés fonctionnelles et orientent leur devenir métabolique.

**Figure 3 : Structure générale d'une lipoprotéine**

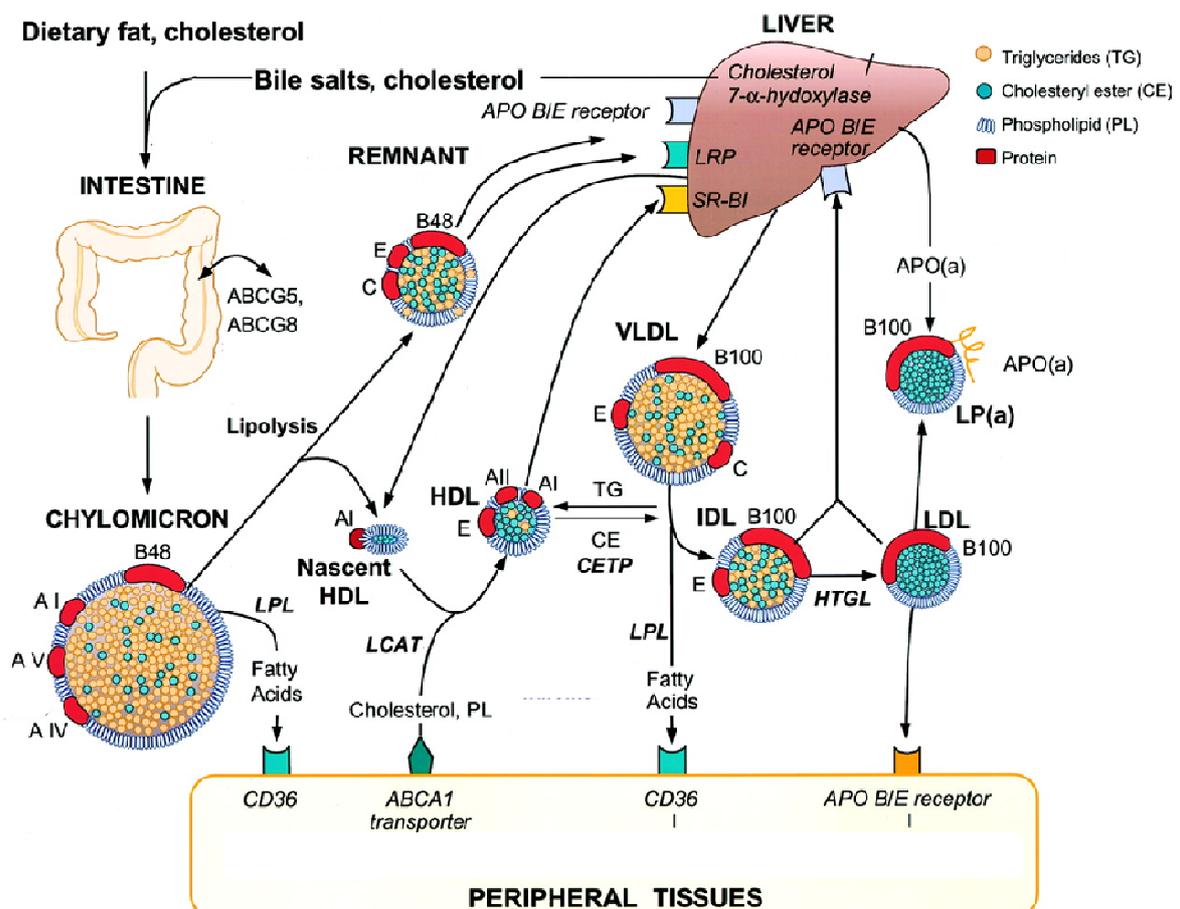


D'après Wasan, K.M., et al., *Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery*. Nat Rev Drug Discov, 2008. **7**(1): p. 84-99 [9].

Les apolipoprotéines ont initialement été subdivisées en trois sous-familles distinctes selon la nomenclature A, B et C. Alors que les apolipoprotéines A1 et A2 sont quasi-exclusivement contenues par les HDL, les apolipoprotéines B se localisent non-seulement au sein des LDL, mais également des VLDL, et des chylomicrons. Enfin, les apoE et apoC ne sont pas associées à un type de lipoprotéines et se retrouvent à la fois dans les HDL et VLDL.

Le métabolisme des lipoprotéines distingue classiquement trois organes ; l'intestin, le foie et les tissus périphériques, répartis au sein de trois voies ; la voie entéro-hépatique, la voie d'apport endogène et la voie de retour (Figure 4).

Figure 4 : Métabolisme des lipoprotéines



D'après Lusis, A.J., A.M. Fogelman, and G.C. Fonarow, *Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways*. Circulation, 2004. **110**(13): p. 1868-73 [10].

Les lipides alimentaires sont absorbés au niveau intestinal et intégrés au sein de lipoprotéines de grande taille : les chylomicrons. Ces chylomicrons prennent en charge et transportent le cholestérol alimentaire transformé en ester de cholestérol au niveau de l'entérocyte par l'ACAT, enzyme clé spécifique localisée dans le réticulum endoplasmique et responsable de l'estérification du cholestérol, essentielle à la synthèse et au maintien des concentrations physiologiques de ces lipoprotéines. Le cœur hydrophobe des chylomicrons est constitué majoritairement de triglycérides. La proportion relative d'esters de cholestérol et de triglycérides est directement dépendante des taux d'absorption d'acides gras et du cholestérol au niveau du tractus digestif. Initialement sécrétés dans la lymphe mésentérique, les chylomicrons rejoignent la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière gauche et se lient aux LPL, enzymes lipolytiques ancrées à l'endothélium des capillaires permettant la lipolyse des triglycérides et la formation de chylomicrons remnants. Ces remnants sont catabolisés au sein des hépatocytes, après une endocytose récepteur dépendante. Le cholestérol libéré sera alors principalement intégré dans de nouvelles lipoprotéines, principalement VLDL, synthétisées par le foie ou excrétées dans les canalicules biliaires, sous forme native ou dérivée. La proportion d'esters de cholestérol présents dans le cœur hydrophobe de ces VLDL dépend directement de l'activité de l'ACAT hépatique elle-même dépendante du cholestérol intra-hépatocytaire.

La voie endogène d'apport permet le transport des lipides du foie vers les tissus périphériques. Sous l'action de la LPL puis de la triglycéride lipase hépatique (HTGL), IDL puis LDL sont générés à partir des VLDL d'origine hépatique. La CETP assure le transfert d'esters de cholestérol du HDL vers les lipoprotéines contenant l'ApoB100. Les LDL néosynthétisés, assurant le transport du cholestérol d'origine hépatique vers les tissus périphériques, seront captés par endocytose grâce aux récepteurs des LDL, puis dégradés au niveau cellulaire. Cet apport de cholestérol libre va déclencher une action régulatrice, en inhibant la synthèse endogène de cholestérol par blocage de l'HMGCoA réductase, en augmentant l'activité d'estérification et donc de stockage via l'ACAT, et en réprimant l'expression des récepteurs des LDL. D'autres récepteurs de type scavenger sont également susceptibles de jouer un rôle important dans la capture des lipoprotéines natives.

Alors que les tissus périphériques acquièrent le cholestérol, soit par synthèse de novo, ou par endocytose puis hydrolyse des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B, ils sont en revanche pour la plupart incapables de le cataboliser. La voie de retour, ou transport reverse du cholestérol autorise le retour du cholestérol au foie en vue de son élimination. Ce sont les HDL natives, constituées en particulier d'apolipoprotéines A1 et de phospholipides, qui sont les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire. Au sein du compartiment intravasculaire, le métabolisme du cholestérol est alors lié à l'action de la LCAT. Cette enzyme plasmatique, d'origine principalement hépatique, s'associe de manière réversible aux particules d'HDL circulantes dont l'apolipoprotéine majeure, l'Apo-AI, est le cofacteur. Son activité participe à la constitution d'un noyau lipidique hydrophobe, riche en esters de cholestérol, transformant les particules préβHDL en αHDL [11]. Les esters de cholestérol ainsi générés par la LCAT et localisés au cœur des particules αHDL peuvent suivre deux voies métaboliques. Ces esters peuvent ainsi rester au sein de la particule HDL jusqu'à leur prise en charge tissulaire, notamment hépatique, ou être transférés aux lipoprotéines plus légères en échange de triglycérides, hydrolysables par la lipase hépatique grâce à l'intervention de la CETP. La captation hépatique des esters de cholestérol HDL constitue l'étape limitante du transport reverse du cholestérol. Le récepteur SR-B1 assure une captation sélective des esters de cholestérol par liaison directe aux HDL leurs permettant pénétrer sans endocytose à l'intérieur de la cellule [12].

En dépit d'une participation rénale, l'élimination du cholestérol est majoritairement hépatique et la sécrétion biliaire en constitue la principale voie. La nature lipoprotéique influence le devenir métabolique du cholestérol. Au sein de l'hépatocyte, le cholestérol contenu dans la particule HDL est métabolisé par voie extralysosomale et dirigé directement vers les canalicules biliaires constituant la principale source de cholestérol biliaire. En revanche, le cholestérol utilisé pour la synthèse des acides biliaires provient majoritairement de l'internalisation des particules LDL et VLDL, et de leur dégradation intralysosomale.

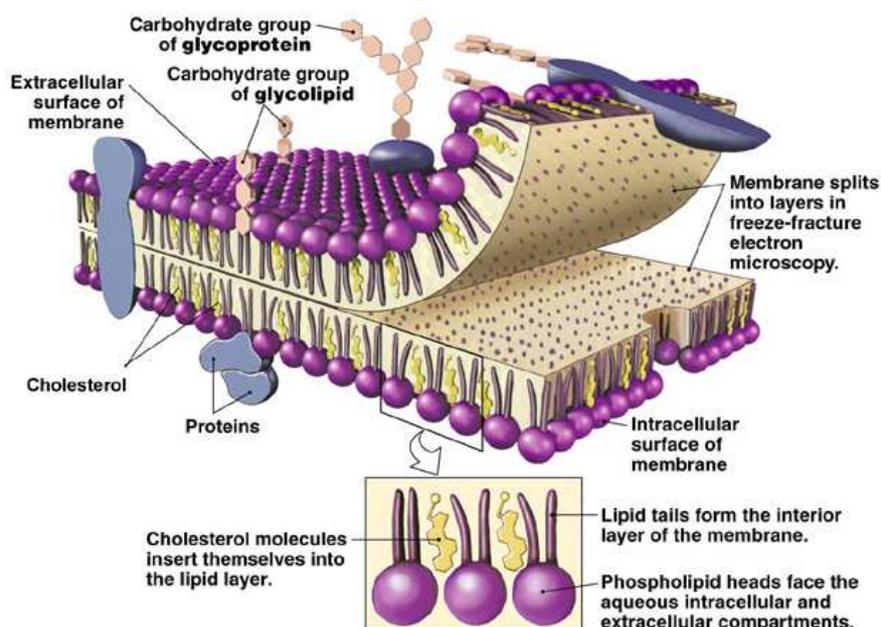
#### 2.1.4 Rôles physiologiques

Le cholestérol est crucial du fait de son implication structurelle et fonctionnelle au sein de la membrane cellulaire, mais également en raison de sa position métabolique centrale, comme précurseur commun des hormones stéroïdiennes, des acides biliaires et de la vitamine D (Figure 2).

##### 2.1.4.1 Propriétés structurelles

Le cholestérol est l'un des principaux constituants de la bicouche phospholipidique structurant la membrane cellulaire (Figure 5). Sa distribution membranaire est variable mais non-aléatoire. Le cholestérol interagit au sein de ces membranes avec les phospholipides de types sphingomyélines et phosphatidylcholines. Ces interactions dépendent de la nature de ces phospholipides [2], mais schématiquement, le cholestérol ordonne structurellement la membrane cellulaire, en modulant sa résistance mécanique ainsi que sa perméabilité.

**Figure 5 :** *Structure de la membrane cellulaire*



D'après Campbell NA and Reece JB (2007), *Biology 8<sup>th</sup> edition*, Benjamin Cummings, Pearson Education Inc ©.

Cependant, l'influence de la cholestérolémie plasmatique sur la composition et l'anisotropie membranaire ne serait pas évidente, avec une grande stabilité de ces deux paramètres [13]. Malgré tout, la baisse du cholestérol plasmatique semble réduire à la faveur des phospholipides l'importance du cholestérol membranaire, modifiant ses propriétés structurelles et fonctionnelles, telles que la transmission des signaux cellulaires, le transport et les échanges ioniques transmembranaires. Les récepteurs spécifiques et les enzymes intégrés dans la bicouche phospholipidique sont également susceptibles de subir l'influence du cholestérol membranaire [14].

#### 2.1.4.2 Rôles métaboliques

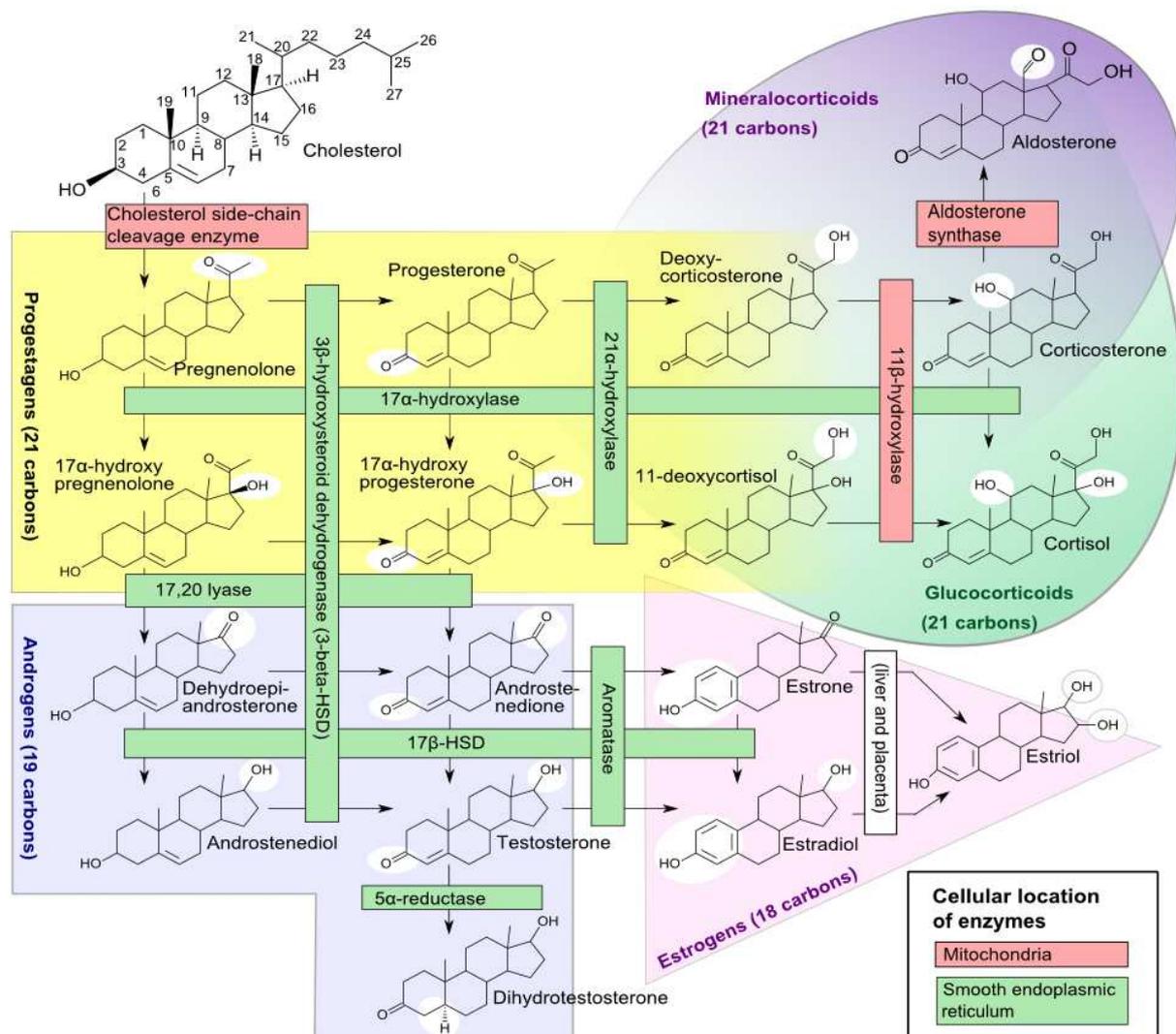
##### 2.1.4.2.1 Les stéroïdes hormonaux

Le cholestérol est au cœur du métabolisme stéroïdien. Les hormones stéroïdiennes se divisent en cinq classes : les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes et la progestérone. Ces hormones, dont le cholestérol est le précurseur commun, sont toutes constituées d'un noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène. La formation de la prégnénolone par coupure oxydative de la liaison entre les carbones 20 et 22 du cholestérol constitue l'étape initiale commune de la synthèse de ces hormones stéroïdiennes (Figure 6).

Bien que les tissus stéroïdiens possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse in-situ du cholestérol, le cholestérol présent au sein de ces tissus est essentiellement d'origine plasmatique. Le cholestérol LDL, majoritairement capté par la surrénale, semble être le substrat préférentiel de la stéroïdogénèse surrénalienne [15, 16]. Cependant, depuis la découverte des récepteurs SR-B1 exprimés par le foie et les tissus stéroïdiens non-placentaires [12], certaines études expérimentales sur modèles animaux, soulignent l'importance du cholestérol HDL comme précurseur stéroïdien [17, 18]. De plus,

in vitro, une stimulation de la stéroïdogénèse par l'ACTH, favoriserait l'utilisation du cholestérol HDL [19]. La surrénale ne stocke qu'une infime quantité de corticostérone sous forme de conjugué sulfate. En situation physiologique ou de stress, environ 80% du cortisol plasmatique dérive exclusivement du cholestérol, les 20% restant étant synthétisés in-situ à partir d'autres précurseurs, tels que l'acétate ou le squalène [20].

**Figure 6 : Stéroïdogénèse, voie de synthèse des hormones stéroïdiennes**



D'après Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep (2003), *Medical Physiology : A Cellular and Molecular Approach*, Elsevier/Saunders ©.

#### 2.1.4.2.2 Les acides biliaires

Les acides biliaires, produits terminaux du catabolisme du cholestérol, jouent un rôle primordial dans le maintien de son homéostasie. La synthèse hépatique d'acides biliaires constitue la principale voie d'élimination du cholestérol. Malgré la description d'une voie extra-hépatique, la synthèse hépatique reste largement majoritaire. Au niveau de l'hépatocyte, la transformation du cholestérol en acides biliaires met en jeu un processus multienzymatique où deux voies coexistent ; la voie classique et la voie alterne, impliquant respectivement deux enzymes clés de ce métabolisme, la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) et la stérol 27 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27A1). Les acides biliaires primaires, acide cholique et chénodésoxycholique, ainsi formés sont ensuite conjugués soit à la glycine soit à la taurine avant d'être sécrétés par le foie, puis transformés par la flore bactérienne intestinale en acides biliaires secondaires, acide désoxycholique (à partir de l'acide cholique) et lithocholique (à partir de l'acide chénodésoxycholique). Les acides biliaires subissent un cycle entéro-hépatique responsable d'une réabsorption de près de 95% du pool total, représentant les 2/3 du cholestérol absorbé quotidiennement. Ces acides biliaires jouent également un rôle capital, grâce à leur propriété émulsifiante, dans l'absorption des lipides et vitamines alimentaires liposolubles. Les acides biliaires sont des molécules amphiphiles, à la fois hydrophobes et hydrophiles, capables de solubiliser les lipides de l'alimentation en les mettant en contact avec leur pôle hydrophobe. Ce complexe, formé d'acides biliaires et de lipides constitue la micelle, dans laquelle la lipase pancréatique pourra digérer les triglycérides à l'aide de la colipase.

L'absence intraluminale de nutriments interrompt le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, affectant le métabolisme du cholestérol [21]. De nombreux patients admis en soins intensifs sont initialement sous nutrition parentérale exclusive et l'interruption de ce cycle chez ces patients peut modifier la cholestérolémie et altérer la composition lipidique de la bile, notamment en cholestérol. Cependant, malgré l'augmentation significative du cholestérol HDL et de l'apolipoprotéine A1 suite à la mise en place d'une nutrition entérale

de 5 jours, les valeurs de cholestérol total et de sa fraction LDL demeurent inchangées, suggérant un processus multifactoriel [22]. L'hypocholestérolémie HDL des patients de soins intensifs pourrait résulter d'une réduction du retour des phospholipides et du cholestérol vers le foie, associée à une diminution de leur sécrétion biliaire [22].

#### 2.1.4.2.3 La vitamine D

Ces dernières années, l'intérêt pour la vitamine D s'est considérablement développé. La vitamine D posséderait un effet pléiotrope, sur l'immunité, les fonctions endothéliales, le métabolisme glucidique et l'homéostasie calcique, dont l'altération pourrait être impliquée dans les comorbidités communes des patients de réanimation, à savoir le risque septique, le SRIS, la défaillance multiviscérale et les troubles métaboliques [23]. La concentration plasmatique de vitamine D serait positivement corrélée au cholestérol HDL, voire au cholestérol total et LDL, malgré une littérature contradictoire [24]. De récentes études suggèrent une prévalence élevée de l'hypovitaminose D au sein des services de réanimation-soins intensifs, associée à un pronostic péjoratif, et dont l'origine semble multifactorielle [25, 26]. Cependant, l'implication de l'hypocholestérolémie n'est pas évidente. D'une part, la formation de pré-vitamine D nécessite l'irradiation par les UVB du 7-dehydrocholestérol cutané. D'autre part, même si la demi-vie de la forme active 1,25(OH)D3 est courte, de l'ordre de 4 heures, celle de son précurseur, le 25(OH)D3 est d'environ 2 à 3 semaines. Difficile donc d'imaginer qu'une hypocholestérolémie récente puisse rapidement participer à l'hypovitaminose D, mais dans ce contexte aigu, l'altération du métabolisme parathyroïdien et de celui de la vitamine D ne peut néanmoins être complètement écarté [26].

## 2.2 Métabolisme des patients de réanimation chirurgicale

En 1942, Cuthberston décrivait déjà l'hypermétabolisme post-traumatique, caractérisé par une consommation lipidique et protéique accrue associée à une conservation d'eau et d'électrolytes [27]. Le métabolisme des patients de réanimation est largement influencé par la réponse de phase aigüe, ensemble de modifications systémiques et biochimiques non-spécifiques, que l'on observe aussi bien dans les suites d'interventions chirurgicales, de traumatismes, d'infections ou d'inflammations graves [28]. Cette séquence, menée au niveau du site septique ou traumatique, conduit à un relargage de médiateurs solubles initiant la réponse métabolique visant à prévenir les dommages tissulaires, à faciliter la récupération et à restaurer les fonctions organiques. Néanmoins, le bénéfice de cette RPA semble plus discutable au cours d'agression prolongée, où la mobilisation persistante de substrats endogènes s'accompagne de carences significatives.

### 2.2.1 Réponse de phase aigüe

Les nombreux stimuli liés à l'acte chirurgical, tels que les stimulations nociceptives, les lésions tissulaires, l'ischémie et la reperfusion d'organe, ainsi que les modifications hémodynamiques éventuelles, sont à l'origine de la réponse de phase aigüe. La RPA est un processus dynamique dont le déroulement dépend de l'évolution de l'affection initiale. La phase initiale post-traumatique est caractérisée par une phase hypovolémique et d'hypoxie tissulaire, une forte décharge adrénérgique associée à une inhibition générale du métabolisme énergétique. La dépense énergétique y est normale ou inférieure aux valeurs de référence, alors que la mobilisation des substrats énergétiques est minime. Cette phase fut dénommée phase de reflux ou Ebb phase [27]. Une fois l'organisme adapté, suit une seconde phase, appelée phase de flux ou flow phase, caractérisée par un état circulatoire hyperdynamique et une stimulation du métabolisme énergétique. Cette étape peut

s'étendre de 48 à 72 heures selon l'importance de l'agression chirurgicale et s'estompe en deux semaines, ou plus, selon l'évolution post-opératoire.

Les manifestations caractéristiques de la RPA sont une élévation de la température corporelle, associée à une hyperleucocytose et une neutrophilie, ainsi qu'une augmentation de la synthèse cytokiniques, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2 et IL-6 notamment, et des protéines de l'inflammation. La survenue d'éventuelles infections et le développement de processus inflammatoires vont ensuite jouer un rôle clé dans l'amplification et la prolongation de la réponse, et favorisent l'apparition de complications systémiques et métaboliques. Cependant, l'hypermétabolisme prolongé ne semble pas spécifiquement associé aux concentrations de cytokines pro-inflammatoires qui chutent rapidement au cours de la première semaine suivant l'évènement déclenchant. Les caractéristiques métaboliques observées indifféremment dans plusieurs groupes de patients de réanimation, notamment à la suite d'états septiques ou traumatiques, amènent l'hypothèse d'une réponse universelle d'induction du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) que ce soit en post-infectieux ou en post-traumatique [29]. La réponse inflammatoire des patients de réanimation résulterait d'un équilibre fragile entre plusieurs états inflammatoires évoquant l'existence d'une contrepartie anti-inflammatoire au SRIS, appelée CARS, voire d'une réponse intermédiaire nommée MIRS [30]. Si ce processus inflammatoire reste actif et non-contrôlé, la réponse systémique au cours de la RPA peut atteindre un niveau tel qu'il se produit une agression secondaire et progressive des organes vitaux dont la fonction peut s'altérer jusqu'à la défaillance multiviscérale.

Cependant, sa durée et son intensité sont variables, et influencées par de nombreux facteurs tels que la sévérité de l'agression chirurgicale initiale, la survenue de complications post-chirurgicales, le type d'anesthésie et d'analgésie post-opératoire, mais aussi par les caractéristiques du patient lui-même, tel que son statut nutritionnel. Chez le patient ayant un statut nutritionnel convenable, la chirurgie élective, même majeure, tel que la chirurgie cardio-thoracique ou digestive, ne produit qu'une RPA modérée et de courte durée, en l'absence de complications chirurgicales ou infectieuses, alors que la réponse métabolique serait modifiée chez le patient présentant une déviation de leur masse corporelle [31].

## 2.2.2 Métabolisme énergétique

En situation de stress, l'organisme doit livrer aux organes nobles et aux tissus lésés des substrats énergétiques endogènes permettant de lutter contre l'agression, qu'elle soit traumatique, chirurgicale, inflammatoire ou septique. Ainsi, la libération d'acides aminés, d'acides gras, et de glucose, par protéolyse, lipolyse et néoglucogenèse est un phénomène d'adaptation au stress [32]. Dans ces conditions d'agression, la variabilité de la dépense énergétique est importante, multifactorielle et de prédiction complexe. La demande énergétique des patients septiques ou traumatiques augmente précocement et progressivement au cours de la première semaine jusqu'à 40% au dessus de la normale, et reste élevée à 20% environ de la normale au bout de trois semaines d'hospitalisation [29]. Suite à une agression chirurgicale majeure, la dépense énergétique liée à l'hypermétabolisme peut s'élever jusqu'à 160 à 180% des valeurs de référence [33]. En revanche, elle ne varie que peu après une chirurgie réglée non-complicquée, même étendue, où le traumatisme est modéré.

En réponse à l'agression, le métabolisme glucidique est profondément modifié. En post-opératoire, durant la phase de flux, les modifications du métabolisme glucidique sont considérables, marquées par une hyperglycémie, une augmentation de la synthèse hépatique de glucides, et une résistance à l'insuline. Ces modifications sont principalement dues à l'augmentation de la synthèse des hormones de contre-régulation telles que les catécholamines, le glucagon et le cortisol. Face à ce stress, le lactate devient un précurseur primordial générant plus de 30% du glucose produit, mais le cycle de Cori est énergétiquement coûteux et nécessite le soutien de la  $\beta$ -oxydation lipidique. Au même titre, les lipides jouent un rôle important dans le métabolisme énergétique post-chirurgical. Chez le patient traumatique en état de jeûne, l'oxydation des acides gras représente 70% de la dépense énergétique, tandis que l'oxydation du glucose n'en couvre que 7%. Suite à l'agression, le cholestérol total ainsi que ses fractions LDL et HDL, diminuent au cours des premières 48 heures, avec une variation aléatoire des triglycérides [34]. Dans un contexte

post-chirurgical ou septique, des modifications qualitatives des lipoprotéines, notamment HDL et LDL ont également été observées [35]. En réanimation post-chirurgicale, en raison d'une demande énergétique accrue, le métabolisme protéique est bouleversé, caractérisé par une protéolyse massive et persistante, et par une repriorisation de la synthèse protéique hépatique [29]. Le renouvellement tissulaire est constant avec une redistribution de la masse cellulaire du compartiment musculaire vers le compartiment viscéral et les tissus lésés. La mobilisation des protéines tissulaires joue un rôle primordial dans la néoglucogenèse et le transport des acides aminés nécessaires à la synthèse de nouvelles protéines au niveau hépatique. La perte protéique peut atteindre 13% des protéines totales initiales et l'amaigrissement musculaire jusqu'à 10% de la masse musculaire totale [36]. Une telle perte en protéines fonctionnelles et structurales participe assurément à l'allongement de la convalescence. Suite à une chirurgie électorale non-complicquée, la synthèse protéique peut indifféremment s'élever ou diminuer malgré un catabolisme augmenté. En revanche, les suites de traumatismes plus graves sont caractérisées par une augmentation de la synthèse protéique, néanmoins insuffisante face à l'importance du catabolisme [37]. Enfin, le compartiment hydrique, notamment extracellulaire, augmente rapidement durant les premières heures pour se normaliser lentement en cours d'hospitalisation [29].

### 2.2.3 Désordres endocriniens

Les dysrégulations endocriniennes sont impliquées dans l'apparition de complications faisant suite à l'agression initiale, telles que la perte de poids et la fonte musculaire, le développement d'infections et la difficulté du sevrage ventilatoire. Il existe deux phases de dysrégulation endocrinienne en réanimation. Une phase précoce de 7 à 10 jours, correspondant essentiellement à une résistance périphérique aux hormones hypothalamo-hypophysaires, et une phase tardive liée semble-t-il à un déficit central d'origine hypothalamique. Dès les premières heures suivant l'agression, les médiateurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1) sont libérés et activent puissamment l'axe hypothalamo-hypophysaire. La seconde phase, dite tardive, débute après le 7<sup>ème</sup> jour et peut se dérouler sur plusieurs mois. Au cours de la phase précoce, les synthèses de GH, TSH, LH, ACTH et

prolactine augmentent respectivement sous l'influence de la stimulation des axes somatotrope, thyrotrope, gonadotrope, corticotrope et lactotrope [38]. L'axe corticotrope subit l'influence des médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6 au cours de la phase aiguë, provoquant la libération précoce et massive de CRH et d'ACTH. Le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est aboli, et l'hypercorticisme qui en découle constitue un mécanisme essentiel d'adaptation au stress. Ce cortisol permet notamment de contrôler l'inflammation systémique initiale exacerbée en diminuant les taux sériques d'IL-1 et d'IL-6. En réanimation, le pic initial de cortisolémie est corrélé à la gravité des lésions [39]. Une cortisolémie basse en cours d'hospitalisation serait également un critère prédictif d'évolution défavorable [40]. Selon les pathologies, 25 à 65% des patients développent une insuffisance surrénalienne relative, définie par une élévation insuffisante de la cortisolémie en réponse à l'importance du stress [39]. La physiopathologie de cette insuffisance surrénalienne, à la fois d'origine haute et basse, demeure d'étiologie encore incertaine.

### 2.3 L'hypocholestérolémie en réanimation

L'hypocholestérolémie est un phénomène relativement fréquent des états critiques et observé depuis longtemps. Néanmoins, depuis quelques années, des travaux tentent d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques et essayent d'en évaluer l'intérêt diagnostique et pronostique en réanimation.

#### 2.3.1 Valeur seuil

Les valeurs seuils de cholestérolémie sont généralement définies dans le cadre de l'évaluation du risque cardiovasculaire. En 2005, l'actualisation des recommandations de l'Afssaps exigent, en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire, une concentration de cholestérol LDL inférieure à 2,2 g/L (5,7 mmol/L) voire 1 g/L (2,59 mmol/L) pour les patients à haut risque. Une cholestérolémie HDL supérieure à 0,60 g/L (1,5 mmol/L) est considérée comme un facteur protecteur, et inférieure à 0,4 g/L (1 mmol/L) comme un

facteur de risque [41]. Au sein de la population générale, l'hypocholestérolémie est définie par une cholestérolémie totale inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, soit inférieur à 3,30 mmol/L (1,28 g/L) pour un homme de plus de 30 ans [42]. Ainsi, dans le cadre d'hypocholestérolémies secondaires, certains auteurs préconisent un seuil plus élevé correspondant au 1<sup>er</sup> quartile, soit inférieur à 4,1 mmol/L (1,6 g/L) [43], valeur communément admise comme seuil inférieur de l'intervalle de normalité. Cependant, la concentration plasmatique à partir de laquelle l'hypocholestérolémie est considérée dépendra du contexte dans laquelle elle est découverte. En réanimation-soins intensifs, le seuil en dessous duquel la cholestérolémie est critique n'est pas clairement défini. L'absence de consensus sur un seuil d'hypocholestérolémie à partir duquel celle-ci peut être prise en compte, et la grande hétérogénéité des études (type de patients, de pathologies, cholestérolémie d'entrée ou nadir au cours de l'hospitalisation...), limitent la synthèse des informations obtenues. Un suivi cinétique semble donc plus pertinent qu'une valeur isolée en cours d'hospitalisation ou à l'entrée en réanimation. En effet, la vitesse de décroissance du cholestérol, la persistance d'une hypocholestérolémie ou la cinétique de récupération seraient plus contributives et informatives du statut métabolique et clinique [44]. Ainsi, d'après la littérature, les valeurs de cholestérol total admises comme seuil critique varient de 2,6 mmol/L à 3,1 mmol/L [45-48]. Chiarla et *al.* observent, qu'en post-opératoire, les cholestérolémies persistant sous 1,55 mmol/L (0,6 g/L), sont souvent associées à une issue défavorable, un sepsis et/ou une sévérité majorée de la maladie [44]. En chirurgie viscérale, Giovannini et *al.* notent qu'après résection hépatique, les patients présentant sur une période d'au moins 6 jours une cholestérolémie inférieure à 1,50 mmol/L, ou inférieure à 40% de leur valeur pré-opératoire, ne survivent pas [49]. En 2005, Chien et *al.* proposent également, dans le cadre d'une étude menée chez des patients en sepsis sévère, un « seuil » de cholestérol HDL au premier jour du sepsis à 0,2 g/L, soit 0,518 mmol/L. Cette valeur présente une sensibilité de 92%, une spécificité de 80%, et une précision de 0,83 dans la prédiction d'une mortalité globale à 30 jours. Ce seuil serait également discriminant concernant la durée de séjour en USI, le risque d'acquisition d'infection nosocomiale, et le risque de décès attribuable au sepsis [50].

### 2.3.2 Physiopathologie

L'hypocholestérolémie observée en réanimation est multifactorielle et semble étroitement associée à la réponse de phase aigüe, où les fractions HDL et LDL chutent indifféremment [34]. En réanimation chirurgicale, l'hypocholestérolémie serait une composante de la réponse de phase aigüe suite à l'agression que représentent à la fois l'acte chirurgical et la pathologie initiale. L'hémodilution, l'insuffisance hépatique, la dénutrition, le sepsis, les états traumatiques, hémorragiques et inflammatoires, sont autant d'étiologies potentielles participant à la diminution du cholestérol plasmatique [44]. Cette diversité contextuelle, fréquemment observée en situation post-chirurgicale, constitue le fondement de l'hypothèse selon laquelle la cholestérolémie, totale et HDL, serait utile en réanimation en tant que marqueur pronostic et indicateur cumulatif de sévérité [44]. En post-opératoire, le cholestérol peut chuter jusqu'à 55% [51].

#### 2.3.2.1 Hypocholestérolémie « artéfactuelle »

L'hémodilution post-opératoire amplifie l'hypocholestérolémie de la phase aigüe par augmentation transitoire du secteur extracellulaire. Au cours des premières 24h post-traumatiques, Bakalar et *al.* retrouvent une corrélation positive entre la cholestérolémie et l'hématocrite. Or cette corrélation disparaît les jours suivants faisant toutefois suspecter un processus multifactoriel [52]. De plus l'étude de la cholestérolémie post-opératoire jusqu'à J2 ne retrouve pas de franche corrélation avec le volume de soluté de remplissage administré [53]. Gordon et *al.* évoquent également l'impact de l'hémodilution dans ces travaux mais s'en affranchissent partiellement en raison d'une diminution prononcée de la cholestérolémie au regard de l'hématocrite [45, 54]. L'utilisation d'héparine pourrait influencer la cholestérolémie en potentialisant l'internalisation du HDL et du LDL [55]. Enfin, certaines situations pathologiques, telle que la cholestase, peuvent avoir un impact sur la cholestérolémie [44].

### 2.3.2.2 Consommation excessive

L'hypocholestérolémie des états infectieux et traumatiques est, en raison de l'universalité de la réponse de phase aiguë, probablement proche de celle des maladies inflammatoires, par captage accru du cholestérol par le système réticulo-endothélial, monocytes et macrophages en particulier [56]. De plus, comme l'évoque la corrélation inverse observée entre la production d'endotoxine bactérienne et la concentration en cholestérol HDL plasmatique, le cholestérol est consommé par liaison aux composés bactériens puis retourné au foie [57, 58]. La quantité importante de cytokines pro-inflammatoires au cours du sepsis inhibe non-seulement la production de lipoprotéines [59], mais favorise également leur dégradation [60]. Chez les patients traumatiques, une augmentation de la synthèse des hormones de stress, et particulièrement du cortisol via l'ACTH, peut conduire à une diminution de la cholestérolémie [20]. La synthèse cellulaire est couteuse en cholestérol, comme en témoignent les hypocholestérolémies constatées en onco-hématologie [61] liées à une expansion cellulaire importante. L'augmentation de l'activité des récepteurs LDL serait à l'origine d'une recapture accrue du cholestérol par les cellules leucémiques [62]. Une utilisation excessive de cholestérol pourrait donc être également impliquée dans les processus de réparation tissulaire.

### 2.3.2.3 Défaut d'apports et de synthèse

L'hypocholestérolémie des patients de réanimation chirurgicale est associée à la fonction de synthèse hépatique, comme le souligne, malgré l'influence de l'hémodilution, la corrélation positive entre cholestérolémie et protéinémie [54, 63]. Une relation directe entre la concentration en protéines totales, notamment d'albumine, et l'hypocholestérolémie est fréquemment décrite [49, 64]. Ainsi certains auteurs font de ce déficit de synthèse l'hypothèse principale d'hypocholestérolémie au cours des premiers jours post-traumatiques, en raison de la complexité des voies de synthèse du cholestérol, de la fragilité des enzymes impliquées, de l'augmentation de la production d'hormones inhibitrices de la synthèse de cholestérol tels que les glucocorticoïdes ou le glucagon, et d'un statut catabolique prééminent [52]. Cependant, dans ces situations critiques, le statut nutritionnel

ne peut être négligé. Au cours de la réponse de phase aigüe, la squalène synthase et la squalène epoxysynthase, enzymes clés du cycle isoprène, sont suspectées d'être à l'origine de la diminution de la cholestérolémie même si les preuves manquent [65]. En situation post-traumatique, la synthèse de lanostérol et de lathostérol, deux précurseurs du cholestérol, diminuerait significativement [52]. Les cytokines pro-inflammatoires, en concentration importante au cours de la phase aigüe, contribuent de même à l'hypocholestérolémie des patients de réanimation. Une inhibition de la synthèse d'apoprotéine a été observée sur des lignées de cellules hépatiques (HepG2) exposées au TNF $\alpha$ , à l'IL-1 $\beta$ , et à l'IL-6 [66]. L'augmentation de la production de TNF $\alpha$  et d'IL-6 au cours du choc septique est associée à une baisse de la cholestérolémie et des concentrations en Apo-A1 et Apo-B [50, 67, 68]. Chez les patients de réanimation chirurgicale, une corrélation inverse est également rapportée entre d'une part les taux d'IL-6, d'IL-10, du récepteur soluble à l'IL-2, et d'autre part les concentrations en cholestérol total, HDL, LDL, et Apo-A1 [45]. La cholestérolémie est inversement corrélée à la CRP, particulièrement au cours d'épisodes septiques [69, 70]. Des concentrations élevées de phospholipase A2 au cours de l'inflammation seraient également impliquées dans la diminution de la cholestérolémie HDL [71].

De plus l'apport exogène de cholestérol en réanimation est réduite, ces patients ne bénéficiant généralement pas d'une alimentation entérale, source importante de lipides. Sauf exception, le cholestérol est absent des émulsions lipidiques utilisées en nutrition parentérale. Les émulsions conventionnelles ne contiennent que de faibles quantités de cholestérol, ne dépassant rarement les 50 mg/L [72], quantité évidemment insuffisante pour couvrir l'ensemble des besoins. Par conséquent, la demande accrue de cholestérol chez les patients de réanimation doit être compensés par une synthèse endogène. Par ailleurs une nutrition entérale ou parentérale dépourvue de cholestérol réprime le cholestérol endogène et pourrait participer à l'apparition d'hypocholestérolémie profonde [45].

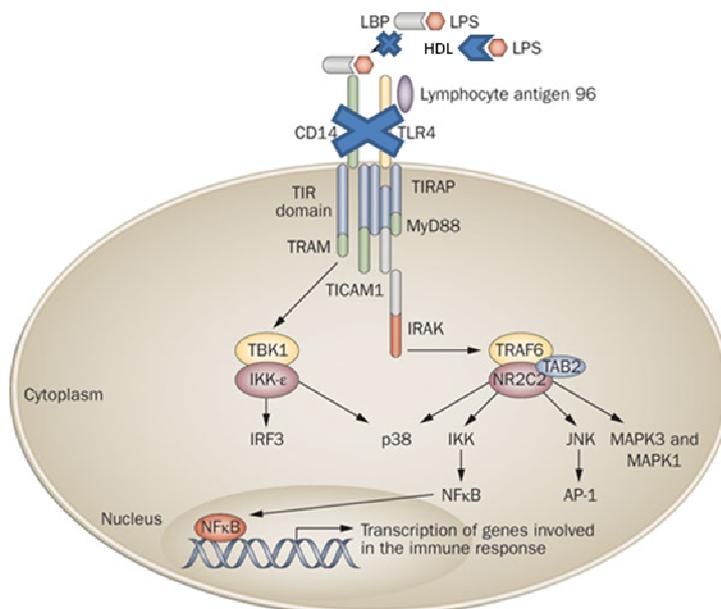
### 2.3.3 Influence de l'hypocholestérolémie sur le séjour en réanimation chirurgicale

#### 2.3.3.1 Propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses

L'hypocholestérolémie est associée à une perturbation du système immunitaire. Les sujets hypocholestérolémiques présentent des taux des lymphocytes T circulants, notamment CD8+, inférieurs, ainsi que d'une libération moindre d'IL-2 suite à une stimulation par phytohemagglutinine A [73]. L'apolipoprotéine A1 serait capable de moduler le processus inflammatoire en inhibant spécifiquement la production d'IL-1 $\beta$  et de TNF $\alpha$  par blocage de l'activation des monocytes par les lymphocytes T [74].

Au cours du sepsis lié aux bactéries gram négatif, la réponse inflammatoire est initiée par un composant de surface : le lipopolysaccharide. Cette endotoxine est également retrouvée au cours d'infections fongiques et bactériennes à gram positif bien que celles-ci soient composées d'acides lipotéichoïques et de peptidoglycane [75]. La liaison du LPS à la LPSBP active le complexe CD14 – TLR des cellules monocytaires et macrophagiques et stimule par la suite la cascade pro-inflammatoire et la libération d'IL-1 et 6, et de TNF $\alpha$  [76, 77] (Figure 7). Les lipoprotéines neutralisent l'acide lipotéichoïque et le lipopolysaccharide, notamment par compétition avec la LPS binding protein [78]. De toutes les lipoprotéines, le HDL est le plus affin pour le LPS et l'acide lipotéichoïque [57, 58].

**Figure 7 : Inhibition par le cholestérol HDL des voies inflammatoires induites par le LPS**



Inspirée d'Abu-Shanab, A. and E.M. Quigley, *The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. 7(12): p. 691-701 [79].

Les taux sériques en cytokines, TNF $\alpha$ , IL-6 et IFN $\gamma$ , et la toxicité du superantigène peuvent être potentialisés par l'endotoxine, à l'origine de choc et défaillance multiviscérale [80-82]. Des études in-vitro, mais également in-vivo soulignent ces propriétés protectrices du cholestérol, notamment HDL, contre les infections sévères et les endotoxémies létales à gram négatif. L'administration parentérale d'HDL protège la souris contre des doses létales de LPS [83] et le rHDL, constitué d'apoA1 purifié et de phosphatidylcholine, neutralise mieux encore que le HDL l'endotoxine bactérienne [84]. In-vivo, le cholestérol HDL permet aussi d'inhiber la réponse cytokinique et de réduire le taux de mortalité, notamment dans des modèles septiques animaux [85]. Le cholestérol, en particulier HDL, réduirait l'activation des cellules mononuclées et par conséquent diminuerait le relargage de cytokines pro-inflammatoires [86]. La production de TNF $\alpha$  en réponse au LPS est inhibée par l'apport d'HDL recombinant [54]. In vitro, sur des cultures de macrophages, l'administration conjointe d'HDL au LPS permettrait de réduire significativement la synthèse de TNF $\alpha$  induite par le LPS, mais ne semble pas avoir d'effet lorsque l'ajout se fait après l'exposition des macrophages

au LPS. Le HDL-cholestérol serait donc, principalement via sa constitution en apolipoprotéine A1, protecteur d'une réponse inflammatoire non-contrôlée à l'induction de celle-ci [50].

#### 2.3.3.2 Fonction surrénalienne

En situation de stress, la synthèse d'hormone stéroïdienne est augmentée et par conséquent les besoins en cholestérol accrus [87]. La production de stéroïdes ne semble pas être en mesure de répondre à cette demande excessive. Au cours du choc septique, une supplémentation par de faibles doses d'hydrocortisone et de fludrocortisone réduirait la mortalité de ces patients [88]. Plusieurs situations peuvent expliquer cette insuffisance surrénalienne relative des patients de réanimation. Ainsi, une hémorragie surrénalienne ou une défaillance organique faisant suite à une réponse cytokinique intense ont été évoquées [89]. D'un point de vue biochimique, l'augmentation de la cortisolémie résulte non pas d'une libération de stéroïdes préformés, mais d'une augmentation de leur synthèse, puisque ces corticostéroïdes ne sont pas stockés au niveau surrénalien. Malgré la présence d'une faible quantité de cholestérol au niveau de la glande surrénale, la demande importante en stéroïdes impose la capture de cholestérol circulant. Alors que la demande s'intensifie, la réduction du cholestérol circulant, par diminution de sa synthèse endogène et son apport insuffisant, serait une hypothèse étiologique possible à l'insuffisance surrénalienne relative et donc au pronostic défavorable de ces patients.

#### 2.3.3.3 Synthèse cellulaire et tissulaire

Certes l'hypocholestérolémie peut-être le reflet d'une expansion ou d'une régénération cellulaire [61], mais ce processus nécessite la présence de cholestérol en quantité suffisante. Face à l'agression, les besoins en cellules réparatrices et immunes augmentent fortement, induisant une consommation excessive du cholestérol circulant, principal constituant de leur bicouche phospholipidique. Un déficit en cholestérol pourrait donc contribuer au ralentissement de la cicatrisation et à une diminution de l'immunoprotection [90].

#### 2.3.3.4 Morbi-mortalité

Dès 1926, Thannhauser et Schaber font le lien entre hypocholestérolémie et pathologie. En 2003, Rossouw et *al.* posent la question d'un lien de causalité entre hypocholestérolémie et décès [43]. L'importance de l'hypocholestérolémie semble corrélée à la sévérité de la pathologie, à la morbidité ainsi qu'à la mortalité. Sur une large cohorte rétrospective de plus de 85000 patients, Windler et *al.* suggéraient déjà en 1994 la valeur prédictive de l'hypocholestérolémie, constatant une mortalité dix fois supérieure chez les patients hospitalisés ayant une cholestérolémie inférieure à 2,59 mmol/L (1,0 g/L) et que toute cholestérolémie inférieure à 1,16 mmol/L (0,30 g/L) était systématiquement associée au décès [48]. L'hypocholestérolémie HDL, refléterait une réponse inflammatoire hyperactive à l'origine de lésions tissulaires, d'une défaillance multiviscérale pouvant éventuellement conduire au décès [91]. L'importance de l'hypocholestérolémie à l'entrée en réanimation chirurgicale est associée à des scores APACHE III et MODS élevés, une durée de séjour allongée, un taux d'infection et une mortalité augmentés [45]. Ces observations seront confirmées par la suite. Ainsi, Bonville démontre que l'hypocholestérolémie possède un caractère prédictif indépendant de défaillance multiviscérale et de décès [92].

Sur le plan infectieux, les propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses du cholestérol ont-elles un réel impact ? En 2003, Dunham et *al.* notent qu'au delà de la RPA, une non-augmentation de la cholestérolémie au cours de la convalescence en USI est associée au développement d'infections et de défaillance multiviscérale, mais aussi que cette baisse de cholestérolémie est plus prédictive d'infection qu'une augmentation des leucocytes. La cholestérolémie de sortie de soins intensifs est significativement plus élevée au sein de leur population alors que les patients décédés présentaient quant à eux une diminution progressive de leur valeur de cholestérol plasmatique, incitant donc au suivi cinétique du bilan lipidique au cours du séjour en réanimation [93]. Sur le plan infectieux, de nouvelles données indiquent que l'hypocholestérolémie pourrait avoir un impact sur l'évolution clinique du patient. Ainsi, une faible concentration en lipides et lipoprotéines

serait corrélée au développement de désordres infectieux comme l'indique une étude de 1998 d'Iribarren et *al.* sur 15 ans et 15000 patients sains [94]. Une augmentation du risque infectieux nosocomial est également rapportée chez les patients hypocholestérolémiques de réanimation chirurgicale [95]. De plus, une hypocholestérolémie pré-opératoire inférieure à 2,7 mmol/L constituerait un facteur de risque de complications septiques post-opératoires [96]. La réponse inflammatoire serait également exacerbée chez les patients présentant les valeurs les plus faibles d'apoA1 à l'entrée des soins intensifs. Une étude cinétique en 5 points, de J1 à J14 du sepsis, montre une cholestérolémie HDL et une concentration d'apoA1 significativement diminuées chez les patients décédés (mortalité à 30 jours) à J1 et jusqu'à J4 du sepsis. Cette différence s'atténuant à J7 et J14 [50]. Cependant, sur une cohorte réduite, Van Leeuwen ne parvenait pas à mettre en évidence de différence significative entre les concentrations de cholestérol HDL des patients septiques survivants versus non-survivants, mais rapportait malgré tout une chute rapide de la cholestérolémie HDL en début de sepsis [97]. Au cours d'un sepsis sévère, le cholestérol total et sa fraction HDL diminuent rapidement, mais se rétablit au 3<sup>ème</sup> jour à 50% de sa valeur initiale, puis augmente lentement au cours des 28 jours suivants [97]. Un délai d'une semaine semble nécessaire pour retrouver des valeurs de cholestérolémie pré-septique [93]. Ainsi, à travers l'exploration physiologique et l'observation clinique des patients hypocholestérolémiques, l'hypocholestérolémie totale et HDL, semble non seulement être le reflet de la sévérité clinique de la pathologie, mais également fragiliserait le patient face aux risques infectieux et de défaillance multiviscérale.

L'augmentation de la cholestérolémie au cours de l'hospitalisation fut même proposée comme index de récupération et de bon pronostic post-chirurgical [44]. Une hypocholestérolémie, même sévère, ne serait cependant pas nécessairement révélatrice d'une issue défavorable si elle est transitoire. En revanche, une hypocholestérolémie majeure et persistante est associée à une morbi-mortalité élevée, et une remontée du cholestérol à une phase récupération [46, 49, 70]. L'hypocholestérolémie serait également, chez ces patients de soins intensifs, corrélée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique [54]. Cependant, cette hypothèse d'une cholestérolémie utile comme marqueur

pronostique, et dont la normalisation serait prédictive de survie ou de récupération n'est pas systématiquement retrouvée [45, 50, 52, 97].

#### 2.3.4 Prise en charge

Les effets délétères d'une nutrition inappropriée en réanimation chirurgicale sont depuis longtemps relativement bien établis ; les réponses immunitaires diminuent, les complications infectieuses augmentent, la cicatrisation tissulaire s'altère et la durée de séjour s'allonge. Ces complications pourraient être évitées par la mise en place d'une nutrition efficace. Le maintien du statut nutritionnel est un point majeur dans l'amélioration de l'issue des patients de réanimation. Bien que la plupart des patients présentent un statut nutritionnel pré-opératoire convenable, l'hypermétabolisme associé aux situations post-chirurgicales peut rapidement conduire à une chute importante de la masse maigre. Son maintien durant la RPA permettrait également d'améliorer la cicatrisation et de prévenir de potentielles infections. Le bénéfice d'une nutrition entérale précoce résiderait notamment par la restauration d'une concentration basale de cholestérol total et HDL [87]. De plus, un contrôle glycémique strict des patients de réanimation et de soins intensifs permet d'une part d'élever les concentrations de cholestérol HDL et LDL, mais également d'améliorer l'issue de l'hospitalisation [98]. Le mécanisme par lequel l'apport en nutriments modifie la cholestérolémie semble complexe. Il apparaît néanmoins que l'augmentation de la cholestérolémie suite à une supplémentation dépende d'un échange entre les lipides apportés et le relargage de cholestérol à partir des membranes cellulaires [51]. L'hypocholestérolémie pourrait également être compensée par un apport en acides aminés, ou encore une synthèse favorisée d'apolipoprotéines [99]. En 2003, Druml et Fischer ont étudié l'intérêt de l'utilisation en nutrition parentérale d'émulsions lipidiques enrichies ex-novo en cholestérol. Malgré l'absence d'impact significatif sur la cholestérolémie, l'ajout de cholestérol favoriserait l'utilisation des lipides contenus dans la nutrition parentérale [100].

### 3. Etude du suivi de la cholestérolémie au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale

#### 3.1 Matériels et méthodes

Une étude prospective sur 3 mois, du 25 juin 2010 au 23 septembre 2010, a été menée à l'HGRL, au sein des services de réanimation chirurgicale. Ces services prennent en charge les patients sortant des blocs de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, de neurochirurgie et de chirurgie vasculaire. La réanimation se répartit sur deux niveaux ; le rez-de-chaussée bas, avec la réanimation chirurgicale (UF 3850, 16 lits), et le rez-de-chaussée haut, avec la réanimation CTCV (UF 3760, 8 lits), l'unité de soins continus de CTCV et la réanimation post-transplantation (UF 3762 et UF 3763, 14 lits). Cette étude a obtenu l'accord du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS), recommandant une information éclairée. Une lettre d'information fut proposée aux patients au cours de leur consultation pré-opératoire d'anesthésie, en vue de leur éventuelle inclusion dans ce protocole (annexe, p114). Les patients opérés en urgence, ou leur représentant légaux, ont été directement informés au cours du séjour en réanimation. Ce travail a reçu le soutien de Roche Diagnostics®, fournissant l'ensemble des kits de réactifs nécessaires aux dosages des paramètres biologiques étudiés, n'entraînant ainsi aucun surcoût à la charge de l'institution.

Une analyse rétrospective sur 6 mois, de novembre 2009 à avril 2010, avait préalablement été conduite afin d'évaluer la pertinence d'une étude prospective sur une plus large cohorte. Sur l'ensemble des services de l'HGRL du CHU de Nantes, les patients en hypocholestérolémie HDL sévère, c'est-à-dire ayant eu au moins une valeur de cholestérol HDL strictement inférieure à 0,50 mmol/L, y avaient été inclus. Les résultats se sont avérés encourageants.

### 3.2 Objectifs

L'observation régulière d'hypocholestérolémies profondes au laboratoire, l'absence de véritable consensus quant à leur réelle valeur pronostique, et le manque de données bibliographiques définissant clairement le cadre du suivi de la cholestérolémie en réanimation chirurgicale ont conduit à la mise en place de cette étude. Un suivi longitudinal de la cholestérolémie totale et HDL, en rapport avec le contexte inflammatoire, paru intéressant au vue de la littérature. Plusieurs objectifs ont alors été définis pour ce travail :

- Préciser l'incidence de l'hypocholestérolémie, totale et HDL, en réanimation post-chirurgicale de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec, CHU de Nantes.
- Définir le seuil et le moment à partir desquels l'hypocholestérolémie devra être prise en compte.
- Evaluer l'intérêt du suivi cinétique de ces paramètres au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale, et notamment l'impact d'une hypocholestérolémie persistante au cours de l'hospitalisation en réanimation.
- Etablir une relation entre la variation de la cholestérolémie et l'issue de l'hospitalisation, en termes de morbidité et de mortalité, et d'en évaluer le caractère prédictif.
- Préciser les facteurs de comorbidités impliqués dans l'hypocholestérolémie au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale.

### 3.3 Cadre de l'étude

#### 3.3.1 Mode de recueil et critères d'inclusion

Les patients hospitalisés entre le 25 juin 2010 et le 23 septembre 2010 au sein des services de réanimation chirurgicale de l'HGRL ont été systématiquement inclus en fonction de leur UF d'hospitalisation. Les unités fonctionnelles de réanimation CTCV (3760, 3762 et 3763), ainsi que l'UF de réanimation chirurgicale (3850) ont été retenues.

L'analyse cinétique de ces données biologiques a nécessité leur classement chronologique. La date d'intervention en constitue l'origine (J0). Concernant les patients ayant subi plus d'une opération sur une même hospitalisation, la date du premier bloc fut retenue. Dans le cas où un même patient a subi plusieurs opérations sur différents séjours, chacune de ces hospitalisations fut considérée comme indépendante et distinctement prise en compte. Ainsi un même patient peut être plusieurs fois inclus dans cette étude sous différents numéros de séjour. Les valeurs biologiques pré-opératoires disponibles n'ont pas été examinées en raison de leur faible nombre.

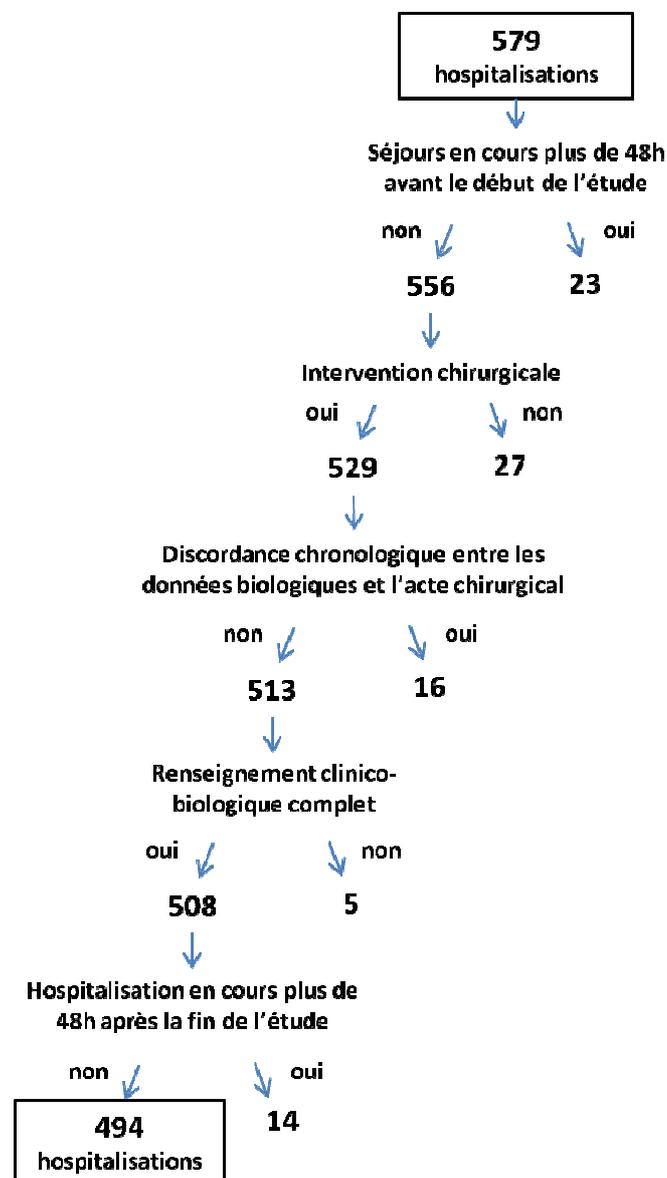
### 3.3.2 Critères d'exclusion

Soucieux de former une population cinétiquement homogène, les critères d'exclusion ci-dessous ont été appliqués :

- Patients hospitalisés depuis plus de 48h en réanimation au début de l'étude.
- Patients hospitalisés en réanimation mais n'ayant pas bénéficié d'intervention chirurgicale.
- Discordance chronologique entre les données opératoires et d'hospitalisation en réanimation (données biologiques préopératoires ou premier bilan « Cholestérol total et HDL, CRP » à plus de 48h du bloc opératoire)
- Patients ne répondant pas à l'ensemble des critères cliniques et biologiques étudiés.
- Patients encore hospitalisés plus de 48h après la fin de l'étude.

566 patients, correspondant à 579 hospitalisations différentes et indépendantes, ont été successivement inclus dans ce protocole d'étude. Cependant, 85 de ces hospitalisations ne répondaient pas aux critères d'inclusion (Figure 8). Au final, 486 patients ont été retenus, dont 8 hospitalisés deux fois au cours de la période d'étude. Ce travail se fonde donc sur l'analyse de 494 hospitalisations. Afin de faciliter la description et la lecture de ces résultats, chaque hospitalisation est associée à un patient indépendant (494 hospitalisations = 494 patients), malgré la présence de ces 8 patients ayant bénéficié de deux séjours en réanimation chirurgicale entre le 25 juin et le 23 septembre 2010.

**Figure 8 :** Constitution de la population d'intérêt



### 3.4 Paramètres étudiés

Les données cliniques et biologiques ont été anonymisées selon les recommandations du GNEDS.

#### 3.4.1 Biologiques

Les dosages de cholestérol total, de cholestérol HDL, et de la CRP ont été réalisés pour chaque patient hospitalisé au sein des UF retenues, une fois toutes les 48h (à +/- 24h) sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale. Ces examens ont été générés automatiquement sans interférer avec la prescription médicale et sans surcoût.

L'analyse biologique s'est faite sur plasma obtenu à partir de sang total recueilli sur tube hépariné, dépourvu de gel (Greiner Bio-One®), à la suite d'une centrifugation à 2300 g. Les conditions de prélèvement de ce bilan « cholestérolémique » ne suivent pas les recommandations de jeûne nécessaires à l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les résultats biologiques publiés dans ce travail tiennent compte du possible risque d'interférences analytiques posé par un plasma ictérique, hémolysé ou lipémique.

##### 3.4.1.1 Le cholestérol

###### 3.4.1.1.1 Le cholestérol total

Le dosage du cholestérol total a été réalisé sur Roche – Cobas® C-501 équipé de kits Roche Cholesterol Gen.2®. Ce dosage repose en premier lieu sur une hydrolyse du cholestérol estérifié, grâce à l'action de la cholestérol estérase, conduisant à la formation de cholestérol libre et d'acides gras. Le cholestérol libre est ensuite oxydé en cholest-4-ène-3-one sous l'action de la cholestérol oxydase, avec formation concomitante d'eau oxygénée. L'eau oxygénée intervient alors dans une réaction de Trinder. L'intensité de la coloration mesurée à 505 nm est proportionnelle à la concentration en cholestérol total dans l'échantillon.

#### 3.4.1.1.2 Le cholestérol HDL

Le dosage du cholestérol HDL a été effectué sur Roche – Hitachi® 917 équipé de kits Roche HDL-C plus 3rd generation®. Ce test repose sur un principe identique à celui du cholestérol total, avec au préalable la formation sélective de complexes hydrosolubles de LDL, VLDL et chylomicrons avec le dextran sulfate en présence d'ion magnésium.

#### 3.4.1.2 La protéine C-réactive (CRP)

Le dosage de la CRP a été réalisé par immunoturbidimétrie sur Roche – Cobas® C-501 équipé de kits C-Réactive Protein Gen.3®. La CRP s'agglutine sur des particules de latex sensibilisées par des anticorps anti-CRP. La mesure du trouble est réalisée à 546 nm, selon un mode cinétique. Les valeurs de CRP inférieures à 3 mg/L, ont été arbitrairement évaluées à 1,5 mg/L en raison des besoins statistiques de ce travail.

### 3.4.2 Cliniques

De nombreux critères épidémiologiques et cliniques ont été considérés. D'un point de vue épidémiologique, le sexe, l'âge, la taille et le poids ont été listés. Les données pré-opératoires reprennent le motif opératoire, le score ASA (Tableau 2) ainsi que la date de début de l'hospitalisation au CHU de Nantes.

**Tableau 2 :** *\*Système de classification du statut physique de l'American Society of Anesthesiologist.*

<b>ASA (Physical Status Classification System)*</b>	
<b>1</b>	Patient normal
<b>2</b>	Patient avec anomalie systémique modérée
<b>3</b>	Patient avec anomalie systémique sévère
<b>4</b>	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
<b>5</b>	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
<b>6</b>	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Les données opératoires rassemblent la date d'intervention, son caractère urgent ou programmé, la topographie de l'intervention, le nombre de gestes chirurgicaux par bloc, les durées de CEC, de clampage, d'anesthésie et de chirurgie ainsi que les quantités de produits sanguins labiles perfusés (culot globulaire, plasma frais congelé et culot plaquettaire). Les renseignements post-opératoires s'intéressent aux dates d'entrée et de sortie du service de réanimation chirurgicale, au motif d'admission en réanimation, au score IGS2, aux éventuelles complications hémodynamiques, infectieuses, ou multiviscérales survenues au cours du séjour en réanimation, ainsi qu'aux durées de dialyse et de ventilation. A noter que le score IGS2, initialement établi en excluant les patients de chirurgie cardiaque [101], peut-être considéré comme un score de gravité généraliste et être utilisé en chirurgie cardiaque, même si sa valeur pronostique n'atteint pas celle des scores spécialisés tel que l'Euroscore [102]. Les changements d'UF au cours d'une même hospitalisation ont également été suivis. Enfin, le décès est considéré lorsqu'il survient au cours de l'hospitalisation en réanimation ou à J30 de l'acte chirurgical.

### 3.4.3 Thérapeutiques

Un traitement pré-opératoire par statines a été intégré à partir des informations recueillies en consultation d'anesthésie. En revanche, la prise de statines au cours de l'hospitalisation n'a pas été recherchée.

### 3.5 Tests statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel GraphPad Prism®5.0. La normalité de la distribution des paramètres cliniques et biologiques, a été analysée par le test de d'Agostino et Pearson, et l'homogénéité de leur variance par un test de Fischer (deux groupes), ou de Bartlett (plus de deux groupes). Les paramètres gaussiens, respectant une distribution normale ainsi qu'une égalité de leur variance, ont été étudiés à l'aide de tests paramétriques. Le test de Student, comparant deux groupes non-appariés, ou Anova, comparant plus de deux groupes non-appariés, ont alors été privilégiés. Dans l'hypothèse contraire d'une distribution non-gaussienne, ou de variances non-homogènes, les tests non-paramétriques de Mann et Whitney, comparant deux groupes non-appariés, ou Kruskal-Wallis, comparant plus de deux groupes non-appariés, ont été employés. Les analyses statistiques de répartition en tableau de contingence ont été réalisées par le test exact de Fischer.

## 4. Résultats

Les données recueillies sont présentées sous forme de tableaux insérés directement au texte ou en annexe en version détaillée. Malgré une répartition non-gaussienne de la majorité des critères retenus au sein des populations obtenues, les résultats cliniques quantitatifs sont présentés, dans un souci de lisibilité et d'uniformisation, sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type. La représentation graphique des résultats numériques est proposée, sauf mention, sous la forme de diagrammes incluant médiane, Q1-Q3, et 2,5-97,5<sup>èmes</sup> percentiles.

## 4.1 Paramètres cliniques

### 4.1.1 Données épidémiologiques et pré-opératoires

494 hospitalisations ont été retenues sur les trois mois de l'étude. Cette population se compose de 147 femmes et 347 hommes (sex ratio F/H = 0,424). En pré-opératoire, au moins 235 patients (45,6%) étaient traités par statines. Sur les 494 hospitalisations, 313 (63,4%) furent initialement prises en charge par la réanimation CTCV, 43 (8,7%) par l'unité de soins continus, 5 (1,0%) par la réanimation post-transplantation et 133 (26,9%) par la réanimation chirurgicale polyvalente. La durée moyenne d'hospitalisation au CHU de Nantes fut de  $17,82 \pm 14,94$  jours, dont  $4,36 \pm 7,37$  jours au sein des services de réanimation chirurgicale de l'HGRL. Au cours de leur séjour en réanimation chirurgicale, 160 hospitalisations (32,4%) se répartissent sur au moins deux services de réanimation parmi les UF retenues pour ce travail.

### 4.1.2 Données opératoires

La chirurgie cardiaque est prépondérante. Sur les 494 blocs opératoires inclus dans cette étude, 330 (66,8%) concernent la chirurgie cardiaque, 84 (17,0%) la neurochirurgie et 52 (10,5%) la chirurgie vasculaire. Parmi les interventions de chirurgie cardiaque, 145 (43,9%) revascularisations coronariennes, 117 (35,4%) interventions valvulaires, dont 96 remplacements de valve, et 43 (13,0%) chirurgies de l'aorte, dont 24 remplacements, ont été réalisés. Le score pré-opératoire ASA moyen est de  $2,88 \pm 0,77$ . Environ deux tiers de ces interventions (n = 335, 67,9%) furent programmées, 86 (17,4%) réalisées en semi-urgence et 73 (14,8%) en urgence. La durée moyenne d'anesthésie est de  $4h53 \pm 1h23$ . Le nombre moyen de gestes par bloc opératoire est de  $1,3 \pm 0,58$ . 21 patients (4,3%) ont bénéficié d'une chirurgie redux ou tridux. 292 interventions (59,1%) se sont déroulées sous CEC, d'une durée

moyenne d' 1h33 ± 0,46h. Enfin, 156 (31,6%) ont nécessité un soutien transfusionnel d'en moyenne 2,39 ± 2,20 culots globulaires, 1,67 ± 2,50 plasma frais congelé et 0,55 ± 0,59 culots plaquettaires.

#### 4.1.3 Données post-opératoires de réanimation chirurgicale

Comme indiqué précédemment, la durée moyenne d'hospitalisation en réanimation chirurgicale est de 4,36 ± 7,37 jours. A l'entrée en réanimation, le score IGS2 moyen est de 26,41 ± 11,84. En post-opératoire, le séjour fut marqué par au moins une complication pour 252 hospitalisations (51%). Le nombre moyen de complications par séjour s'élève à 3,04 ± 2,35. En post-opératoire, 33 interventions (6,7%) ont nécessité une reprise chirurgicale, 58 patients (11,7%) ont vécu au moins un épisode infectieux (1,47 ± 0,73), 79 (16,0%) ont bénéficié d'un soutien transfusionnel, et 18 patients ont été dialysés au cours de leur séjour en réanimation (12 en dialyse discontinuée, 5 en dialyse continue et discontinuée et 1 en dialyse continue). Une ventilation assistée a été mise en place au cours de 392 hospitalisations (79,4%), d'une durée moyenne de 2,06 ± 6,67 jours.

#### 4.2 Paramètres biologiques

Cette étude a nécessité l'analyse de 3970 valeurs biologiques, dont 1295 cholestérolémies totales, 1295 cholestérolémies HDL, et 1380 CRP, soit en moyenne 2,62 couples cholestérol total et HDL, et 2,79 CRP par hospitalisation. La majorité des valeurs de cholestérol total est inférieure à 4,14 mmol/L (84,2%), voire à 3,3 mmol/L (62,3%), et environ un tiers en dessous de 2,59 mmol/L (29,9%). De même, seuls 6,4% des mesures de cholestérol HDL sont supérieures à 1,5 mmol/L, 67,2% sont inférieures à 1 mmol/L et 13,4% se trouvent en deçà de 0,518 mmol/L. Enfin, les chiffres de CRP se trouvent généralement au dessus de 10 mg/L (77,3%) et environ un tiers est supérieur à 100 mg/L (30,9%).

### 4.3 Influence de l'acte chirurgical sur la cholestérolémie

Une sélection de critères opératoires a permis de distinguer en 6 classes les conditions opératoires. L'importance de l'acte chirurgical est considérée comme corrélée positivement au nombre de critères de gravité opératoires.

#### 4.3.1 Critères de gravité opératoire

Le score opératoire se fonde sur l'addition de 5 critères de gravité cotés 0 ou 1, définis en collaboration avec le service de réanimation. Les critères opératoires cotés 1 sont ; un score ASA >3, une opération en urgence ou semi-urgence, un nombre de gestes par bloc opératoire >3, une durée de CEC supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile (>1h51), ou une durée d'anesthésie supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile pour les interventions sans CEC (>5h21), le caractère redux ou tridux de la chirurgie, et la transfusion au cours de l'opération d'au moins quatre culots globulaires ou d'une association d'au moins deux transfusions parmi culots globulaires, plasma frais congelé et culots plaquettaires. L'analyse détaillée des 6 populations ainsi formées est disponible en annexe (Tableau 12).

Environ un tiers des interventions chirurgicales (n = 159, 32,2%) s'est déroulé sans critères de gravité. La répartition des blocs au sein des six classes constituées est inversement proportionnelle aux nombre de complications opératoires. Seuls 10 patients (2%) ont subi un bloc réunissant l'ensemble des critères définis. Devant le faible effectif relatif des populations 3, 4 et 5, trois groupes ont été créés sur la base de leur score opératoire en réunissant les patients des populations 0 et 1, puis 2 et 3, et enfin 4 et 5. Ainsi, le groupe 0-1 se compose de 317 actes, représentant les interventions sans difficulté particulière, le groupe 2-3 les interventions de risques intermédiaires, et enfin le groupe 4-5

les opérations lourdes réunissant 31 sujets. Ces trois populations sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : *Données chirurgicales des patients hospitalisés en réanimation en fonction de leur score opératoire*

Score opératoire	0 - 1		2 - 3		4 - 5		p
<b>Effectif</b>	317		146		31		
<b>Sexe</b>							
<b>Femme</b>	98	30,9%	42	28,8%	7	22,6%	NS (0,596)
<b>Homme</b>	219	69,1%	104	71,2%	24	77,4%	
<b>Age</b>	62,75 ± 15,29		65,97 ± 13,05		63,32 ± 17,84		NS (0,104)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,23 ± 4,711		26,83 ± 4,627		25,86 ± 4,791		NS (0,376)
<b>Statine pré-opératoire</b>							
<b>Oui</b>	152	47,9%	66	45,2%	17	54,8%	NS (0,601)
<b>Non</b>	147	46,4%	61	41,8%	11	35,5%	
<b>Non-renseignée</b>	18	5,7%	19	13,0%	3	9,7%	
<b>Topographie</b>							
<b>Cardiaque</b>	<b>191</b>	<b>60,3%</b>	<b>112</b>	<b>76,7%</b>	<b>27</b>	<b>87,1%</b>	
Aorte	24	7,6%	15	10,3%	4	12,9%	
Cavité	8	2,5%	2	1,4%	1	3,2%	
Coronaire	83	26,2%	50	34,2%	12	38,7%	
Péricarde	2	0,6%	7	4,8%	0	0,0%	
Valve	73	23,0%	37	25,3%	7	22,6%	
Divers	1	0,3%	1	0,7%	3	9,7%	
<b>Neurologie</b>	<b>71</b>	<b>22,4%</b>	<b>13</b>	<b>8,9%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
Exérèse	55	17,4%	3	2,1%	0	0,0%	
Biopsie	9	2,8%	4	2,7%	0	0,0%	
DVE	4	1,3%	1	0,7%	0	0,0%	
Autres	3	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	
Evacuation	0	0,0%	4	2,7%	0	0,0%	
<b>Thoracique</b>	<b>17</b>	<b>5,4%</b>	<b>5</b>	<b>3,4%</b>	<b>1</b>	<b>3,2%</b>	
<b>Vasculaire</b>	<b>37</b>	<b>11,7%</b>	<b>14</b>	<b>9,6%</b>	<b>1</b>	<b>3,2%</b>	
Circulation	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%	
Cou	9	2,8%	4	2,7%	1	3,2%	
Intracrânien	22	6,9%	4	2,7%	0	0,0%	
Membre inférieur	6	1,9%	5	3,4%	0	0,0%	
<b>Abdominale</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>0,7%</b>	<b>2</b>	<b>6,5%</b>	
<b>Hématologie</b>	<b>1</b>	<b>0,3%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>Orhopédie</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>0,7%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>ASA</b>	2,618 ± 0,6385		3,267 ± 0,7267		3,742 ± 0,7732		<0,0001
<b>Progamation</b>							
<b>Programmé</b>	249	78,5%	78	53,4%	8	25,8%	<0,0001
<b>Semi-urgente</b>	40	12,6%	36	24,7%	10	32,3%	
<b>Urgente</b>	28	8,8%	32	21,9%	13	41,9%	
<b>Nombre de gestes</b>	1,104 ± 0,3161		1,616 ± 0,7452		1,839 ± 0,7347		<0,0001
<b>Chirurgie Redux</b>							
<b>Oui</b>	2	0,6%	11	7,5%	8	25,8%	<0,0001
<b>Non</b>	315	99,4%	135	92,5%	23	74,2%	
<b>CEC</b>							
<b>Oui</b>	166	52,4%	99	67,8%	28	90,3%	<0,0001
Durée CEC (heure)	1:17 ± 0:30		1:44 ± 0:43		2:16 ± 1:26		
<b>Non</b>	151	47,6%	47	32,2%	3	9,7%	
<b>Durée d'anesthésie (heure)</b>	4:02 ± 1:40		5:00 ± 1:59		6:17 ± 1:28		<0,0001
<b>Transfusion (culot)</b>							
<b>CG</b>	0,230 ± 0,694		1,322 ± 2,097		3,419 ± 2,643		<0,0001

<b>PFC</b>	0,051 ± 0,314	0,918 ± 2,167	3,581 ± 2,405	<0,0001
<b>CP</b>	0,054 ± 0,226	0,308 ± 0,533	0,774 ± 0,617	<0,0001
<b>IGS2</b>	24,13 ± 10,51	29,52 ± 12,48	35,03 ± 14,4	<0,0001

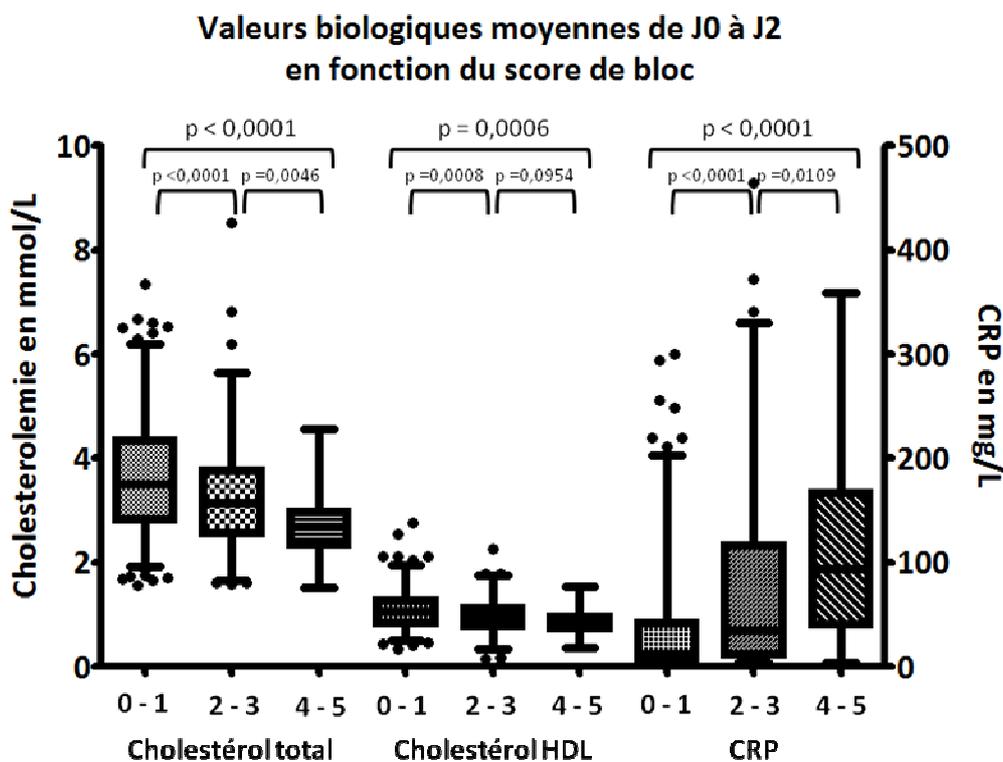
(Réalisé à partir du Tableau 12)

La répartition significative des 5 critères de gravité définis précédemment au sein de ces trois groupes confirme l'implication et l'importance de chacun dans la composition du score opératoire. La chirurgie cardiaque représente la majorité des interventions (66,8%). Sa prédominance s'accroît avec l'importance de la chirurgie et s'élève à 87,1% des interventions du groupe 4-5. Le score IGS2 est également corrélé positivement ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,0001$ ) à l'importance de l'acte chirurgical soulignant l'objectivité des critères de gravité retenus. L'âge, l'IMC et le sexe sont indifféremment répartis sur ces 3 populations. La prise de statines en période pré-opératoire est aléatoirement distribuée en fonction de l'importance de l'opération ( $p = 0,601$ ).

#### 4.3.2 Impact sur les paramètres biologiques

Afin d'évaluer l'impact de l'acte chirurgical sur la cholestérolémie post-opératoire, l'analyse se limite aux valeurs biologiques recueillies entre J0 et J2. La cholestérolémie totale et HDL moyenne, ainsi que la CRP moyenne des 3 groupes opératoires précédemment définis sont présentées par la Figure 9 et le Tableau 4. Le détail de ces valeurs biologiques moyennes sur les 6 groupes est disponible en annexe (Tableau 13).

Figure 9 : Valeurs moyennes de cholestérolémie totale, HDL et de CRP sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire.



(Réalisée à partir du Tableau 4)

Tableau 4 : Valeurs moyennes de cholestérolémie totale, HDL et de CRP sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire.

Score opératoire	0 - 1	2 - 3	4 - 5	p
Effectif	317	146	31	
<b>Cholestérolémie totale (mmol/L)</b>				
m ± ET	3,659 ± 1,096	3,23 ± 1,064	2,709 ± 0,678	<0,0001
médiane	3,5	3,14	2,7	
Q1 - Q3	2,805 - 4,335	2,54 - 3,77	2,33 - 2,99	
min - max	1,57 - 7,35	1,59 - 8,52	1,51 - 4,56	
<b>Cholestérolémie HDL (mmol/L)</b>				
m ± ET	1,098 ± 0,364	0,969 ± 0,364	0,876 ± 0,285	<0,0001
médiane	1,06	0,96	0,85	
Q1 - Q3	0,83 - 1,28	0,7675 - 1,143	0,72 - 0,96	
min - max	0,34 - 2,77	0,16 - 2,26	0,36 - 1,55	
<b>CRP (mg/L)</b>				
m ± ET	39,11 ± 57,26	72,56 ± 83,26	111,5 ± 90,72	<0,0001
médiane	12,5	35,58	94,4	
Q1 - Q3	5,225 - 42,8	11,5 - 116,9	39,8 - 167,3	
min - max	1,5 - 300,4	2,85 - 463,8	3,6 - 359	

(Réalisé à partir du Tableau 13)

La dispersion des valeurs obtenues au sein de chaque groupe est relativement importante au regard des écart-types calculés. Seuls le cholestérol HDL moyen et la CRP moyenne du groupe 4-5 suivent une distribution gaussienne.

#### 4.3.2.1 Impact sur la CRP

Les valeurs de CRP sont positivement corrélées au score opératoire et significativement différentes ( $p < 0,0001$ ) pour les 3 groupes constitués (Tableau 4). La CRP médiane des 48 premières heures post-opératoires d'une chirurgie simple est de 12,5 mg/dL et atteint 94,4 mg/dL pour acte délicat. La comparaison des groupes deux à deux est également significativement différentes (0-1 vs 2-3  $< 0,0001$  ; 0-1 vs 4-5  $< 0,0001$  ; 2-3 vs 4-5 = 0,0109, Figure 9).

#### 4.3.2.2 Impact sur la cholestérolémie totale

La cholestérolémie totale moyenne au cours des 48 premières heures post-opératoires est négativement corrélée à l'importance de l'intervention. Les patients du groupe 0-1 présentent une cholestérolémie totale moyenne de  $3,659 \pm 1,096$  mmol/L contre  $2,709 \pm 0,678$  mmol/L pour les 31 patients du groupe 4-5. Ces valeurs sont significativement différentes dans leur répartition ( $p < 0,0001$ , Tableau 4), ainsi qu'entre chacun des groupes (0-1 vs 2-3  $< 0,0001$  ; 0-1 vs 4-5  $< 0,0001$  ; 2-3 vs 4-5 = 0,0046, Figure 9).

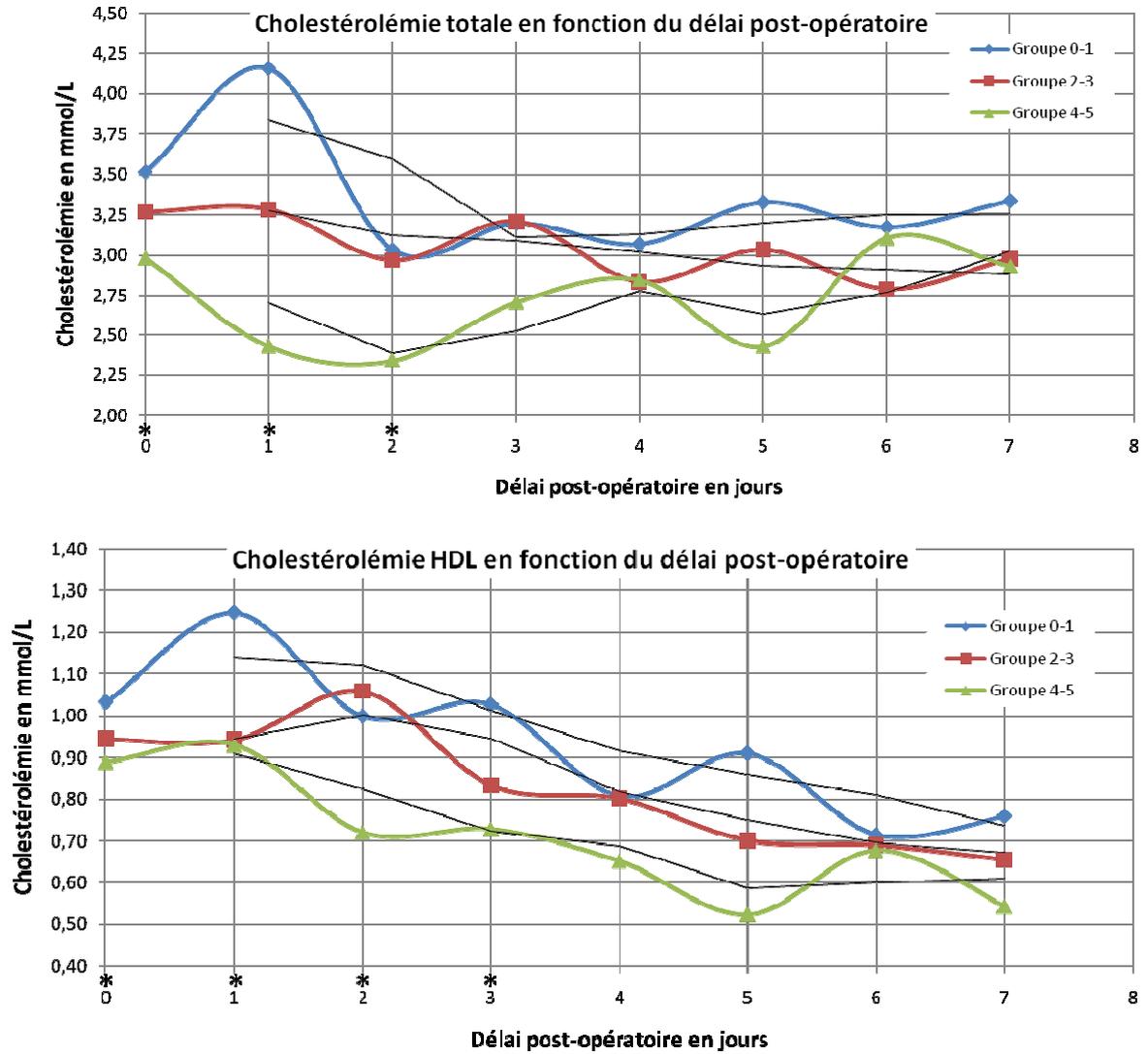
#### 4.3.2.3 Impact sur la cholestérolémie HDL

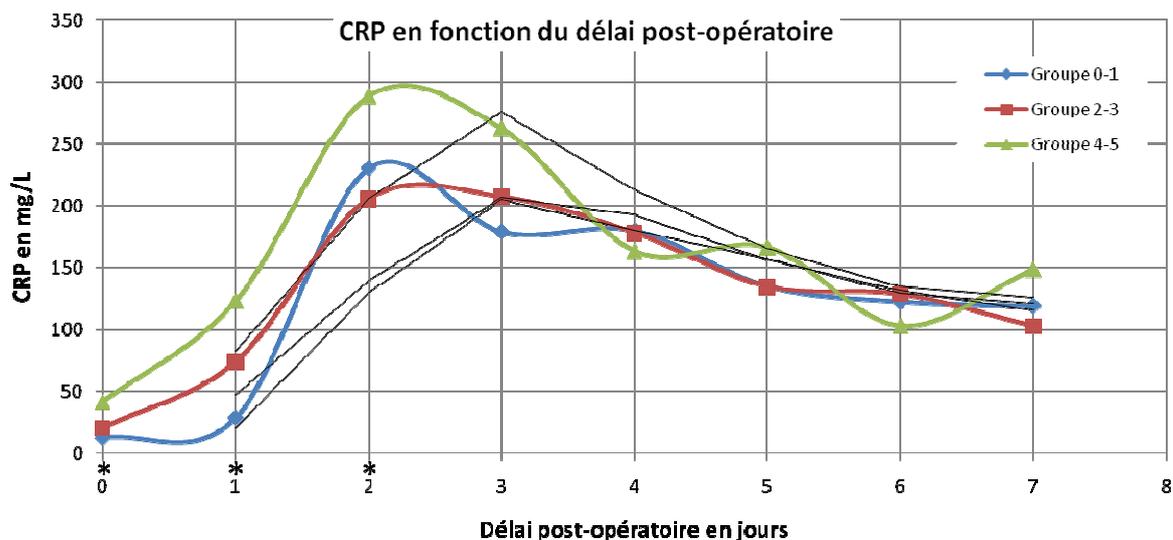
La cholestérolémie HDL est également d'autant plus basse que l'acte chirurgical fut délicat et varie de  $1,098 \pm 0,364$  mmol/L pour le groupe 0-1 à  $0,876 \pm 0,285$  mmol/L pour le groupe 4-5. Comme pour la CRP et le cholestérol total, la distribution de la cholestérolémie HDL au cours des 48 premières heures post-opératoires est significativement différente entre les 3 groupes ( $<0,0001$ , Tableau 4). Individuellement, seuls les groupes 2-3 et 4-5 ne peuvent être distingués l'un de l'autre par la confrontation de leur cholestérolémie HDL post-opératoire (p 0-1 vs 2-3 =0,0008; p 0-1 vs 4-5 =0,0006; p 2-3 vs 4-5 =0,0954, Figure 9).

#### 4.3.3 Analyse cinétique sur la première semaine post-opératoire

L'analyse cinétique de la cholestérolémie totale et HDL, et de la CRP au cours de la première semaine post-opératoire est présentée par la Figure 10. Le contexte inflammatoire est directement dépendant de la gravité de l'intervention chirurgicale, en particulier entre J0 et J2. L'importance de l'acte chirurgical influence également la cholestérolémie des premiers jours post-opératoires. Alors que la cholestérolémie totale et HDL des patients ayant bénéficié d'une opération non-complicquée marque un rebond à J1 de près de 20% de leur valeur initiale (respectivement 18,2% et 18,7%), inversement, la cholestérolémie totale et HDL des patients du groupe 4-5 chute d'environ 20% à J2 (respectivement 21,5% et 19,0%). La cholestérolémie du groupe intermédiaire (2-3) est restée quasiment inchangée sur les 48 premières heures post-opératoires. Ensuite, l'impact de l'acte chirurgical sur ces valeurs biologiques semble s'estomper, avec une disparition de la significativité à J2 pour la CRP et le cholestérol total et à J3 pour le cholestérol HDL, laissant place à J3-J4 à l'influence des conditions d'hospitalisation en réanimation.

**Figure 10 :** Evolution post-opératoire sur une semaine des paramètres biologiques retenus en fonction du score opératoire. (\* $p < 0,05$ ).





(Réalisée à partir des Tableaux 24, 25 et 26).

#### 4.4 Influence de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale sur la cholestérolémie

##### 4.4.1 Critères de gravité

Au même titre que l'étude de l'influence de la chirurgie sur la cholestérolémie post-opératoire, l'analyse de la cholestérolémie totale et HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale a nécessité la définition de critères de gravité. Dix critères définis en collaboration avec le service de réanimation chirurgicale et coté 0 ou 1, ayant pour objectif d'évaluer le déroulement de l'hospitalisation, permettent de classer la population étudiée en 10 groupes. Les critères cotés 1 sont ; un score IGS2 supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile de la population étudiée (IGS2 >31), une durée d'hospitalisation en réanimation chirurgicale supérieure à 2 jours, une reprise chirurgicale, le mouvement au sein des unités de réanimation chirurgicale de l'HGRL, l'apparition de plus de trois complications au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale, une ventilation assistée supérieure à 48h, un soutien transfusionnel, une dialyse, l'apparition d'une infection en réanimation et le décès du patient au sein des services de réanimation chirurgicale. Ces critères sont évidemment et volontairement cumulatifs et confondants afin d'affiner l'analyse de ces différentes populations. Néanmoins, à l'instar du score opératoire, et devant des effectifs relativement réduits de patients critiques (score de réanimation > 6), l'analyse statistique de ces dix

populations nécessite leur regroupement en 3 sous-groupes. Le groupe 0-2 réunit les hospitalisations considérées comme non-complicées, le groupe 3-5 regroupe les suites chirurgicales de complications intermédiaires et enfin le groupe 6-9 est formé de patients considérés comme critiques. Le détail des informations cliniques recueillies pour les 10 populations initiales sont disponibles en annexe (Tableau 14). Les caractéristiques des 3 groupes filiaux sont représentées ci-dessous (Tableau 5).

**Tableau 5 : Données cliniques des patients hospitalisés en fonction de leur score de réanimation.**

Score Réanimation	0-2		3 - 5		6 - 9		P
<b>Effectif</b>	373		89		32		
<b>Sexe</b>							NS (0,317)
<b>Femme</b>	116	31,1%	25	28,1%	6	18,8%	
<b>Homme</b>	257	68,9%	64	71,9%	26	81,3%	
<b>Age</b>	63,03 ± 15,07		66,33 ± 13,82		64,75 ± 15,13		NS (0,145)
<b>IMC</b>	26,14 ± 4,402		27,21 ± 5,44		26,91 ± 5,53		NS (0,252)
<b>Statine pré-opératoire</b>							
<b>Oui</b>	185	49,6%	37	41,6%	13	40,6%	NS (0,827)
<b>Non</b>	169	45,3%	39	43,8%	11	34,4%	
<b>Non-renseigné</b>	19	5,1%	13	14,6%	8	25,0%	
<b>Chirurgie cardiaque</b>							NS (0,104)
<b>Oui</b>	241	64,6%	68	76,4%	21	65,6%	
<b>Non</b>	132	35,4%	21	23,6%	11	34,4%	
<b>Score Bloc</b>	1,008 ± 1,071		1,899 ± 1,297		2,594 ± 1,365		<0,0001
<b>IGS2</b>	22,82 ± 8,099		33,93 ± 12,87		47,31 ± 14,24		<0,0001
<b>Durée séjour en réanimation</b>	1,845 ± 1,686		9,382 ± 9,478		19,72 ± 13,53		<0,0001
<b>Reprise chirurgicale</b>							<0,0001
<b>Oui</b>	15	4,0%	11	12,4%	7	21,9%	
<b>Non</b>	358	96,0%	78	87,6%	25	78,1%	
<b>Mouvement en réanimation</b>							<0,0001
<b>Oui</b>	102	27,3%	70	78,7%	25	78,1%	
<b>Non</b>	271	72,7%	19	21,3%	7	21,9%	
<b>Complication</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	<0,0001
<b>Oui</b>	103	27,6%	81	91,0%	32	100,0%	
<b>Non</b>	270	72,4%	8	9,0%	0	0,0%	
<b>Nombre de complications</b>	0,638 ± 0,992		3,551 ± 2,116		6,594 ± 3,004		
<b>Infection</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	<0,0001
<b>Oui</b>	5	1,3%	21	23,6%	17	53,1%	
<b>Non</b>	368	98,7%	68	76,4%	15	46,9%	
<b>Transfusion</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	<0,0001
<b>Oui</b>	37	9,9%	23	25,8%	19	59,4%	
<b>Non</b>	336	90,1%	66	74,2%	13	40,6%	
<b>Durée de ventilation</b>	0,234 ± 0,426		3,495 ± 8,626		12,73 ± 14,06		<0,0001
<b>Dialyse</b>							<0,0001
<b>Oui</b>	0	0,0%	3	3,4%	15	46,9%	
<b>Non</b>	373	100,0%	86	96,6%	17	53,1%	
<b>Décès en réanimation</b>							<0,0001*
<b>Oui</b>	0	0,0%	2	2,2%	8	25,0%	
<b>Non</b>	373	100,0%	87	97,8%	24	75,0%	
<b>Décès à J30</b>							<0,0001*
<b>Oui</b>	1	0,3%	3	3,4%	10	31,3%	
<b>Non</b>	373	99,7%	86	96,6%	22	68,8%	

\*Chi2 non-valide, résultats sous réserve - (Réalisé à partir du tableau 15 proposé en annexe)

L'âge, l'IMC et le sexe des patients sont indifféremment répartis au sein des 3 groupes. La prise de statines en pré-opératoire n'influence pas le déroulement de l'hospitalisation ( $p = 0,827$ ). Le score opératoire, évaluant l'importance de l'acte chirurgical, semble prédictif de l'évolution en réanimation chirurgicale ( $p < 0,0001$ ). Enfin, la répartition significative, au sein de ces 3 sous-populations, des dix critères de gravité retenus, souligne la contribution de chacun d'entre eux au calcul du score de réanimation.

#### 4.4.2 Données biologiques

Le cholestérol total et HDL, et la CRP ont été suivis sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale. Ce chapitre s'intéresse à l'étude de la moyenne de ces variables biologiques sur l'ensemble de l'hospitalisation ainsi qu'aux nadirs de cholestérol total et HDL mis en relation avec les maxima de CRP. Le détail des données biologiques des dix sous-populations décrites précédemment est accessible en annexe (Tableau 15). Les moyennes, médianes, 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles, minima et maxima sont présentés ci-dessous pour les 3 groupes constitués sur la base des 10 sous-populations (Tableau 6). Ces paramètres biologiques ne suivent pas une distribution gaussienne à l'exception des moyennes et des nadirs de cholestérol du groupe 6-9, et de la CRP moyenne du groupe 3-5.

##### 4.4.2.1 Valeurs moyennes

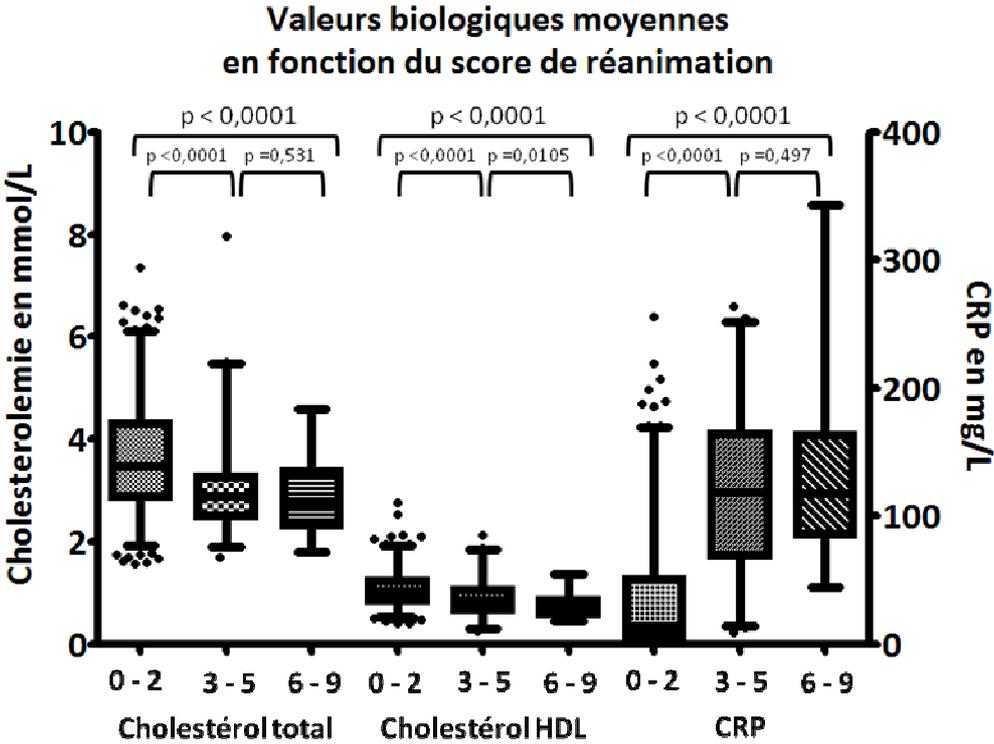
Le Tableau 6, illustré par les figures 11 et 12, présente l'analyse des valeurs moyennes et extrêmes de cholestérolémie totale et HDL, de CRP sur l'ensemble de l'hospitalisation. L'analyse détaillée de ces valeurs biologiques sur les 10 populations initiale est disponible en annexe (Tableau 15).

**Tableau 6 :** Valeurs biologiques moyennes et extrêmes observées sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation.

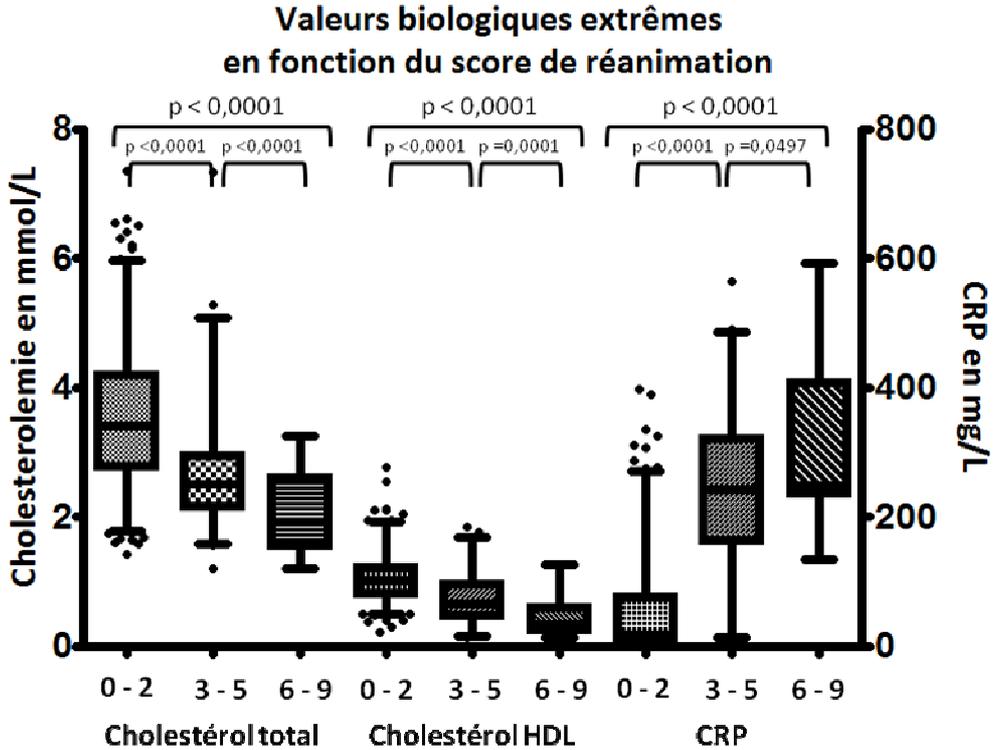
Score Réanimation	0-2	3 - 5	6 - 9	p
Effectif	373	89	32	
<b>Cholestérol total moyen (mmol/L)</b>				
m ± ET	3,609 ± 1,055	3,019 ± 0,880	2,883 ± 0,692	<0,0001
Médiane	3,46	2,9	2,77	
Q1 - Q3	2,85 - 4,3	2,47 - 3,276	2,303 - 3,383	
min - max	1,57 - 7,35	1,69 - 7,98	1,8 - 4,58	
<b>Cholestérol HDL moyen (mmol/L)</b>				
m ± ET	1,072 ± 0,344	0,886 ± 0,337	0,734 ± 0,228	<0,0001
Médiane	1,03	0,86	0,67	
Q1 - Q3	0,83 - 1,23	0,64 - 1,055	0,57 - 0,855	
min - max	0,4 - 2,77	0,24 - 2,12	0,44 - 1,36	
<b>CRP moyen (mg/L)</b>				
m ± ET	37,27 ± 48,11	120,7 ± 60,33	138,1 ± 71,73	<0,0001
Médiane	13,7	119	117,8	
Q1 - Q3	5,85 - 49,98	69,11 - 164,1	85,43 - 163,7	
min - max	1,5 - 255,5	8,8 - 263,7	44,06 - 342,7	
<b>Nadir Cholestérol total (mmol/L)</b>				
m ± ET	3,551 ± 1,073	2,633 ± 0,868	2,023 ± 0,573	<0,0001
Médiane	3,41	2,5	1,93	
Q1 - Q3	2,77 - 4,195	2,15 - 2,95	1,548 - 2,598	
min - max	1,43 - 7,35	1,2 - 7,33	1,2 - 3,24	
<b>Nadir Cholestérol HDL (mmol/L)</b>				
m ± ET	1,047 ± 0,326	0,720 ± 0,335	0,433 ± 0,271	<0,0001
Médiane	1,02	0,66	0,33	
Q1 - Q3	0,8 - 1,22	0,465 - 0,96	0,225 - 0,588	
min - max	0,21 - 2,77	0,14 - 1,85	0,13 - 1,26	
<b>CRP maximale (mg/L)</b>				
m ± ET	58,48 ± 82,28	235,5 ± 113,1	301,6 ± 126,3	<0,0001
Médiane	16,9	242,8	247,7	
Q1 - Q3	6,3 - 76,55	162,2 - 321	235,5 - 406,9	
min - max	1,5 - 397,3	8,8 - 564	134,4 - 592,2	

(Réalisé à partir du Tableau 15)

**Figure 11 :** Valeurs biologiques moyennes sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation.



**Figure 12 :** Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP observés au cours de l'hospitalisation en réanimation en fonction du score de réanimation.



La cholestérolémie moyenne totale et HDL est d'autant plus faible que l'hospitalisation réunit de critères de gravité ( $p < 0,0001$ , Tableau 6). Les suites simples de réanimation, représentées ici par le groupe 0-2, sont caractérisées par une cholestérolémie totale moyenne de  $3,609 \pm 1,055$  mmol/L et un HDL moyen de  $1,072 \pm 0,344$  mmol/L, alors que le groupe 6-9 se caractérise par une cholestérolémie totale moyenne de  $2,883 \pm 0,692$  mmol/L et HDL de  $0,734 \pm 0,228$  mmol/L. La CRP est inversement proportionnelle aux valeurs de cholestérol. La CRP moyenne du groupe 0-2 est à  $37,27 \pm 48,11$  mg/dL et s'élève à  $138,1 \pm 71,73$  pour la population critique 6-9. L'analyse statistique groupe par groupe révèle que les patients non-complicés présentent un profil biologique bien particulier ( $p < 0,0001$ , Figure 11), avec des valeurs de cholestérol relativement élevées et une augmentation modérée de la CRP. Les groupes intermédiaire et critique sont en revanche plus proches. Le cholestérol HDL moyen est le seul à les différencier ( $p = 0,0105$ ), alors que la CRP moyenne ( $p = 0,497$ ) et la cholestérolémie totale moyenne sont incapables de les discriminer ( $p = 0,531$ ). Il est intéressant également de remarquer que la médiane de CRP moyenne du groupe 3-5 est supérieure à celle du groupe 6-9.

L'intensité de l'hypocholestérolémie totale et HDL, estimée par l'étude des nadirs, est statistiquement différente selon les groupes de sous-populations ( $p < 0,0001$ , Tableau 6). En effet, le nadir moyen de cholestérol total est de  $3,551 \pm 1,073$  mmol/L pour le groupe 0-2 contre  $2,023 \pm 0,573$  mmol/L pour le groupe 6-9. Les nadirs moyens de cholestérol HDL sont respectivement  $1,047 \pm 0,326$  mmol/L et  $0,433 \pm 0,271$  mmol/L pour les populations 0-2 et 6-9. Le pic moyen de CRP est également réparti différemment au sein de ces trois populations d'intérêt ( $p < 0,0001$ ) et se trouve d'autant plus important que l'hospitalisation est délicate. Ces valeurs extrêmes discriminent mieux encore ces trois populations. La confrontation directe de chacun de ces groupes entre eux (Figure 12) rapporte un indice de significativité élevé ( $p < 0,0001$ ). Cependant, la comparaison de la moyenne des maxima de CRP semble moins contributive entre les groupes 3-5 et 6-9 ( $p = 0,0497$ ) avec des CRP maximales médianes des sous-populations 3-5 et 6-9 à nouveau relativement proches (242,8 vs 247,7 mg/L). Enfin, la médiane des nadirs de cholestérol HDL est excessivement basse (0,33 mmol/L) pour la sous-population critique (6-9).

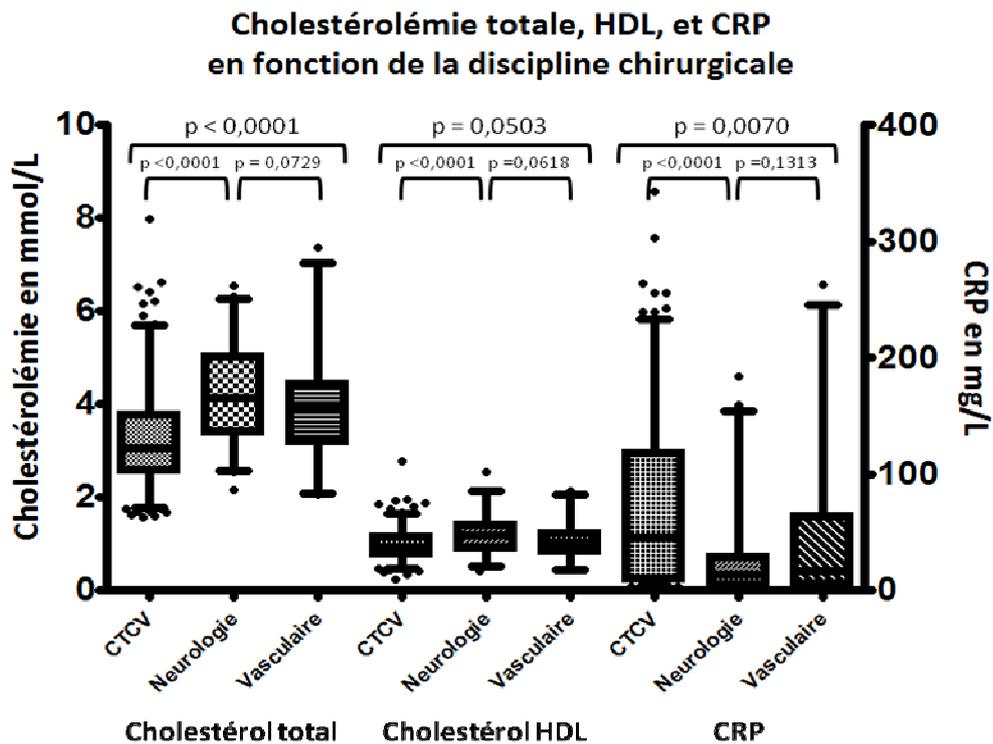
#### 4.4.3 Influence de la discipline chirurgicale

Les patients de réanimation chirurgicale de l'HGRL bénéficient généralement d'une des trois disciplines chirurgicales suivantes (Tableau 7). La chirurgie thoracique et cardiovasculaire représente la majorité de l'activité (n = 353, 71,5%), et la grande majorité des interventions lourdes de score opératoire 4-5 (n = 28, 90,3%, Tableau 3).

**Tableau 7 : Valeurs biologiques moyennes en fonction de la discipline chirurgicale**

	CTCV	Neurologie	Vasculaire	p
<b>Effectif</b>	353	84	52	
<b>Cholestérol total moyen (mmol/L)</b>				
<b>m ± ET</b>	3,226 ± 0,939	4,201 ± 0,970	3,899 ± 1,12	<0,0001
<b>médiane</b>	3,06	4,125	3,885	
<b>Q1 - Q3</b>	2,555 - 3,76	3,393 - 5,038	3,175 - 4,43	
<b>min - max</b>	1,57 - 7,98	2,15 - 6,54	2,05 - 7,35	
<b>Cholestérol HDL moyen (mmol/L)</b>				
<b>m ± ET</b>	0,970 ± 0,313	1,205 ± 0,423	1,067 ± 0,355	<0,0001
<b>médiane</b>	0,92	1,17	1,025	
<b>Q1 - Q3</b>	0,76 - 1,15	0,9 - 1,42	0,834 - 1,243	
<b>min - max</b>	0,24 - 2,77	0,4 - 2,54	0,44 - 2,12	
<b>CRP moyenne (mg/L)</b>				
<b>m ± ET</b>	67,98 ± 67,31	25,09 - 34,09	45,23 ± 61,02	<0,0001
<b>médiane</b>	45,6	12,9	16,6	
<b>Q1 - Q3</b>	9,55 - 118	4,513 - 28,88	4,9 - 63,66	
<b>min - max</b>	1,5 - 183,2	1,5 - 183,2	1,5 - 262,1	

Figure 13 : Valeurs biologiques moyennes en fonction de la discipline chirurgicale



(Réalisé à partir du Tableau 7)

Les suites opératoires de chirurgie cardiovasculaire et thoracique sont marquées par une cholestérolémie totale significativement inférieure à celle des populations de neurochirurgie ( $p < 0,0001$ ) et de chirurgie vasculaire ( $p < 0,0001$ ), et ce dans un contexte inflammatoire plus intense (Figure 13). La cholestérolémie HDL semble présenter ces mêmes caractéristiques, même si aucune différence statistique ne peut-être mise en évidence entre CTCV et vasculaire ( $p = 0,0503$ ).

#### 4.4.4 Contexte infectieux

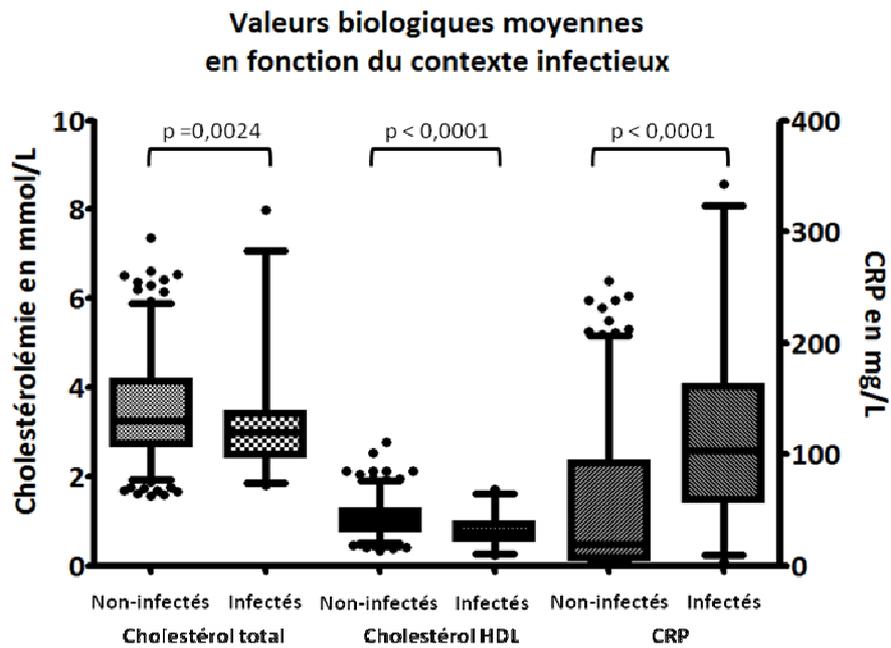
58 hospitalisations ont été marquées par un ou plusieurs épisodes infectieux. 78 épisodes ont été recensés en réanimation au cours de l'étude, majoritairement à localisation pulmonaire (49%) tandis que les sepsis et choc septique représentent respectivement 13% et 5%. De nombreux germes sont impliqués malgré une proportion élevée d'infections non-documentées bactériologiquement (23,8%, Tableau 16). Les germes responsables de sepsis

et de choc septique sont majoritairement de gram négatif (64,7%, 11/17) dont 63,6% de type entérobactéries (7/11).

**Tableau 8 : Valeurs biologiques moyennes et extrêmes en fonction du contexte infectieux**

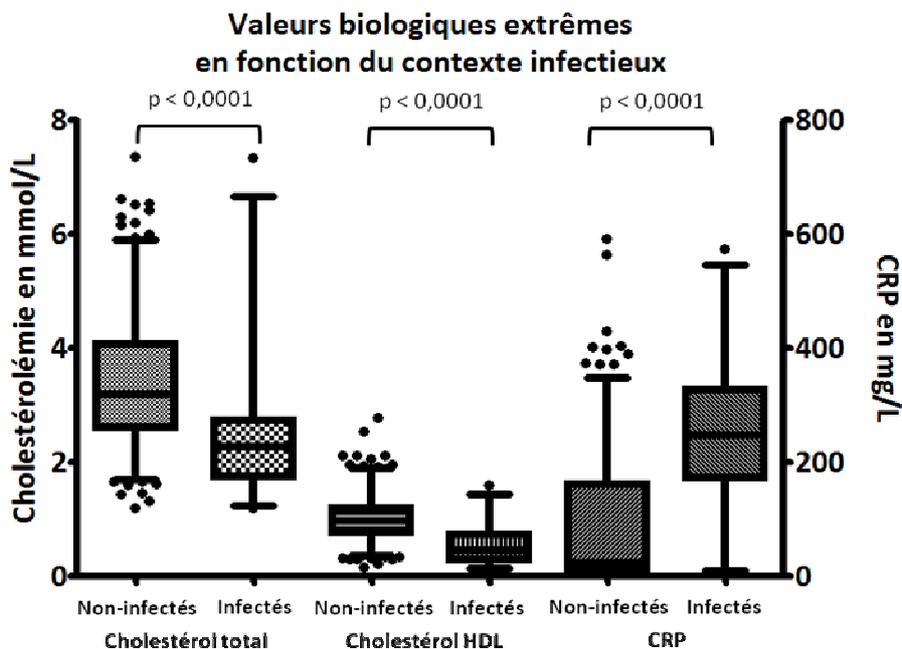
	Non-infectés	Infectés	p
<b>Effectif</b>	436	58	
<b>Cholestérol total moyen (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	3,501 ± 1,033	3,117 ± 1,039	0,0024
<b>Médiane</b>	3,265	2,98	
<b>Q1 - Q3</b>	2,735 - 4,14	2,478 - 3,423	
<b>min-max</b>	1,57 - 7,35	1,8 - 7,98	
<b>Cholestérol HDL moyen (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	1,047 ± 0,349	0,791 ± 0,284	<0,0001
<b>Médiane</b>	1,02	0,755	
<b>Q1 - Q3</b>	0,81 - 1,22	0,5975 - 0,9425	
<b>min-max</b>	0,34 - 2,77	0,24 - 1,7	
<b>CRP moyenne (mg/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	51,05 ± 59,26	117,4 ± 72,95	<0,0001
<b>Médiane</b>	19,6	102,8	
<b>Q1 - Q3</b>	6,825 - 92,65	58,85 - 161,6	
<b>min-max</b>	1,5 - 255,5	3,6 - 342,7	
<b>Nadir Cholestérol total (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	3,398 ± 1,081	2,452 ± 1,075	<0,0001
<b>Médiane</b>	3,2	2,265	
<b>Q1 - Q3</b>	2,593 - 4,068	1,725 - 2,728	
<b>min-max</b>	1,2 - 7,35	1,2 - 7,35	
<b>Nadir Cholestérol HDL (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	1,004 ± 0,365	0,5272 ± 0,315	<0,0001
<b>Médiane</b>	0,965	0,45	
<b>Q1 - Q3</b>	0,76 - 1,198	0,27 - 0,743	
<b>min-max</b>	0,16 - 2,77	0,13 - 1,59	
<b>CRP maximale (mg/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	86,02 ± 110,8	257,2 ± 131,3	<0,0001
<b>Médiane</b>	22,5	248	
<b>Q1 - Q3</b>	7,625 ± 162,2	172 ± 326,4	
<b>min-max</b>	1,5 - 592,2	3,6 ± 572,7	

**Figure 14 :** Cholestérolémie totale et HDL moyenne et CRP moyenne en fonction du contexte infectieux.



(Réalisée à partir du Tableau 8)

**Figure 15 :** Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP, en fonction du contexte infectieux.



(Réalisée à partir du Tableau 8)

La cholestérolémie moyenne totale ( $p = 0,0024$ ) et HDL ( $p < 0,0001$ ) des patients infectés est statistiquement plus faible dans un contexte inflammatoire plus intense (Figure 14). L'analyse des valeurs extrêmes confirme cette observation avec une significativité augmentée ( $p < 0,0001$ , Figure 15).

#### 4.5 Caractéristiques des patients sévèrement hypocholestérolémiques

L'hypocholestérolémie est au regard de ces résultats associée à une hospitalisation compliquée en réanimation chirurgicale. Quelles sont alors les caractéristiques de ces patients « hypocholestérolémiques » ? En 2005, Chien et *al.* proposent un seuil critique de cholestérol HDL à 0,2 g/L, soit 0,518 mmol/L [50]. L'étude rétrospective préalable à ce travail soulignait la pertinence de cette valeur (données non-publiées). Deux sous-populations ont ainsi été créées sur cette base ; d'une part les patients ayant présenté au moins une valeur d'hypocholestérolémie HDL inférieure à 0,518 mmol/L au cours de leur séjour en réanimation chirurgicale et d'autre part les patients ayant été constamment au dessus de ce seuil au cours de leur hospitalisation en réanimation. Le détail de ces deux sous-populations est présenté ci-dessous par le Tableau 9. Les caractéristiques biologiques sont disponibles en annexe (Tableau 17).

**Tableau 9 :** Données cliniques selon la survenue d'un épisode hypocholestérolémique inférieur à 0,518 mmol/L.

[HDL] mmol/L	<0,518		>0,518		p
Effectif	55		439		
<b>Sexe</b>					
Femme	9	16,36%	138	31,44%	0,0275
Homme	46	83,64%	301	68,56%	
Age	63,04 ± 14,78		63,82 ± 14,91		NS (0,659)
IMC	27,16 ± 6,0		26,29 ± 4,5		NS (0,406)
<b>Statine pré-opératoire</b>					
Oui	26	47,27%	209	47,61%	NS (0,881)
Non	23	41,82%	196	46,65%	
Non - renseigné	6	10,91%	34	7,45%	
Score opératoire	2,073 ± 1,451		1,71 ± 1,167		<0,0001
IGS2	37,40 ± 15,58		25,03 ± 10,52		<0,0001
Durée séjour en réanimation	14,58 ± 12,38		3,08 ± 5,243		<0,0001
<b>Reprise chirurgicale</b>					
Oui	10	18,18%	23	5,24%	0,0016
Non	45	81,82%	416	94,76%	
<b>Mouvement en réanimation</b>					
Oui	17	30,91%	122	27,79%	NS (0,635)
Non	38	69,09%	317	72,21%	
<b>Complication</b>					
Oui	46	83,64%	206	46,92%	<0,0001
Non	9	16,36%	233	53,08%	
Nombre de complications	4,039 ± 3,442		1,203 ± 1,794		<0,0001
<b>Infection</b>					
Oui	32	58,18%	26	5,92%	<0,0001
Non	23	41,82%	413	94,08%	
<b>Transfusion</b>					
Oui	15	27,27%	64	14,58%	0,0296
Non	40	72,73%	375	85,42%	
Durée de ventilation	7,984 ± 11,37		0,834 ± 4,341		<0,0001
<b>Dialyse</b>					
Oui	13	23,64%	5	1,14%	<0,0001
Non	42	76,36%	434	98,86%	
Score de réanimation	4,6 ± 2,37		1,235 ± 1,556		<0,0001
<b>Décès en réanimation</b>					
Oui	6	10,91%	4	0,91%	0,0002
Non	49	89,09%	435	99,09%	
<b>Décès à J30</b>					
Oui	8	14,55%	6	1,37%	<0,0001
Non	47	85,45%	433	98,63%	

La plupart des critères clinico-épidémiologiques recueillis sont significativement différents entre ces deux sous-populations (de  $p < 0,0001$  à  $p = 0,0296$ , Tableau 9), en particulier la notion d'épisode infectieux, le score IGS2 et la durée d'hospitalisation qui sont significativement augmentés dans la population « hypocholestérolémique ». Les critères de gravité définis précédemment apparaissent significativement majorés au sein de la population hypocholestérolémique. Le risque relatif de cette hypocholestérolémie HDL profonde est 10,46 fois plus élevé chez le patient infecté (VPP =0,518 et VPN =0,947, LR =9,824), ou alors le risque de survenue d'une infection serait 9,824 plus important chez le sujet ayant présenté une valeur de cholestérol HDL inférieur à 0,518 mmol/L (VPP =0,582, VPN =0,941, LR =10,46), que l'on assimile l'hypocholestérolémie HDL comme une cause ou une conséquence de l'infection. Seul l'âge, l'indice de masse corporel, les changements d'UF et la prise de statines avant l'opération sont identiques au sein de ces deux populations. L'absence d'épisode hypocholestérolémique HDL majeur est de bon pronostic et associée à un risque extrêmement faible de décès. Seuls quatre patients (0,9%) décèdent dans les 30 jours suivant l'opération sans avoir présenté d'hypocholestérolémie HDL inférieure à 0,518 mmol/L au cours de leur séjour en réanimation chirurgicale.

Chez les 55 patients sévèrement hypocholestérolémiques, le délai moyen de survenue du nadir d'HDL se situe au-delà de 2 jours pour les groupes 3-5 ( $5,792 \pm 2,085$  jours,  $n = 24$ ) et 6-9 ( $8,333 \pm 5,517$  jours,  $n = 21$ ) et au cours des 48 premières heures pour le groupe 0-2 ( $1,6 \pm 1,35$ ,  $n = 10$ ). Au delà de l'épisode hypocholestérolémique, la persistance d'une hypocholestérolémie HDL est significativement associée à un nombre élevé de critères de gravité (Figure 16). Les dix patients appartenant au groupes 0-2 présentent en moyenne  $1,30 \pm 0,675$  valeurs de cholestérol HDL inférieure à 0,518 mmol/, contre  $2,875 \pm 1,541$  pour les 24 patient du groupe 3-5, et  $4,224 \pm 2,224$  pour les 21 sujets du groupe 6-9. Le nombre moyen de valeurs inférieures à 0,518 mmol/L est significativement différent entre les trois groupes ( $p = 0,0002$ ), et discrimine ces trois populations analysées deux par deux (0-2 vs 3-5 :  $p = 0,0034$ , 0-2 vs 6-9 :  $p = 0,0003$ , 3-5 vs 6-9 :  $p = 0,0183$ ).



**Tableau 10 : Données cliniques en fonction de la survie à 30 jours de l'acte chirurgical.**

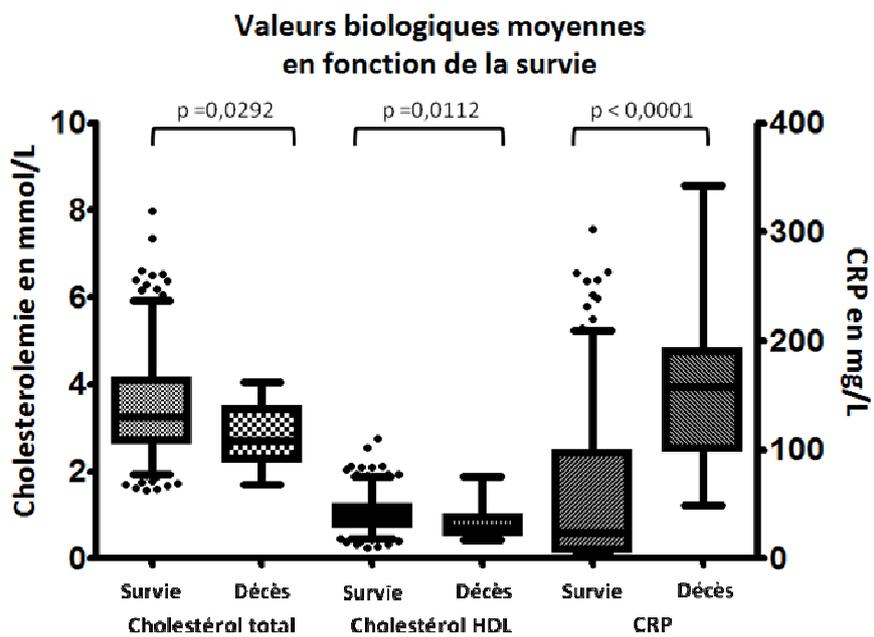
	Décès à J30		Survie		p	RR [IC 95%]
<b>Effectif</b>	14		480			
<b>Sexe</b>						
<b>Femme</b>	4	28,57%	143	29,79%	NS (1,000)	
<b>Homme</b>	10	71,43%	337	70,21%		
<b>Age</b>	69,14 ± 16,94		63,58 ± 14,81		NS (0,135)	
<b>IMC*</b>	27,52 ± 3,97		26,35 ± 4,71		NS (0,204)	
<b>Statine pré-opératoire</b>						
<b>Oui</b>	5	35,71%	230	47,92%	NS (0,818)	
<b>Non</b>	4	28,57%	215	44,79%		
<b>Non - renseigné</b>	5	35,71%	35	72,92%		
<b>Score Bloc</b>	2,286 ± 1,541		1,242 ± 1,212		0,006	
<b>IGS2</b>	45,21 ± 19,34		25,86 ± 11,11		<0,0001	
<b>Durée séjour en réanimation</b>	11,36 ± 9,779		4,156 ± 7,201		<0,0001	
<b>Reprise chirurgicale</b>						
<b>Oui</b>	4	28,57%	29	6,04%	0,0103	5,588
<b>Non</b>	10	71,43%	451	93,96%		[1,851 – 16,87]
<b>Mouvement en réanimation</b>						
<b>Oui</b>	5	35,71%	155	32,29%	NS (0,778)	
<b>Non</b>	9	64,29%	325	67,71%		
<b>Complication</b>						
<b>Oui</b>	14	100%	240	50%	0,0001	
<b>Non</b>	0	0%	240	50%		
<b>Nombre de complications</b>	5,5 ± 3,132		1,433 ± 2,127		<0,0001	
<b>Infection</b>						
<b>Oui</b>	8	57,14%	50	10,42%	<0,0001	10,02
<b>Non</b>	6	42,86%	430	89,58%		[3,605 – 27,87]
<b>Transfusion</b>						
<b>Oui</b>	5	35,71%	74	15,42%	NS (0,0566)	
<b>Non</b>	9	64,29%	406	84,58%		
<b>Durée de ventilation</b>	8,089 ± 10,83		1,443 ± 5,707		<0,0001	
<b>Dialyse</b>						
<b>Oui</b>	3	21,43%	15	3,13%		0,159
<b>Non</b>	11	78,57%	465	96,88%		[0,056 – 0,451]
<b>Score de réanimation</b>	5,643 ± 2,061		1,492 ± 1,844		<0,0001	
<b>HDL &lt;0,518 mmol/L</b>						
<b>Oui</b>	8	57,14%	47	9,79%	<0,0001	10,64
<b>Non</b>	6	42,86%	433	90,21%		[3,834 – 29,54]
<b>Cholestérol &lt;2,0 mmol/L</b>						
<b>Oui</b>	7	50%	48	10,0%	0,0003	7,982
<b>Non</b>	7	50%	432	90,0%		[2,908 – 21,91]
<b>Cholestérol &lt;2,59 mmol/L</b>						
<b>Oui</b>	10	71,43%	117	24,37%	0,0022	6,381
<b>Non</b>	4	28,57%	363	75,63%		[2,034 – 20,02]

A la suite d'une hypocholestérolémie HDL profonde inférieure à 0,518 mmol/L, le risque relatif de décès à J30 est multiplié par 10 (RR =10,64). Cependant, l'intérêt d'un tel épisode semble résider réellement dans sa valeur prédictive négative (VPN =0,986) alors que sa valeur prédictive positive est faible (VPP =0,146). De même, un patient abaissant son cholestérol total sous le seuil de 2,0 mmol/L présente un risque relatif de décès quasiment 8 fois supérieur (RR =7,982) malgré une valeur prédictive positive faible (VPP =0,146), mais avec une valeur prédictive négative élevée (VPN =0,986). Notons que VPP et VPN d'une hypocholestérolémie HDL <0,518 mmol/L et totale <2,0 mmol/L sont identiques.

**Tableau 11** : Valeurs biologiques moyennes et extrêmes en fonction de la survie à 30 jours du bloc opératoire.

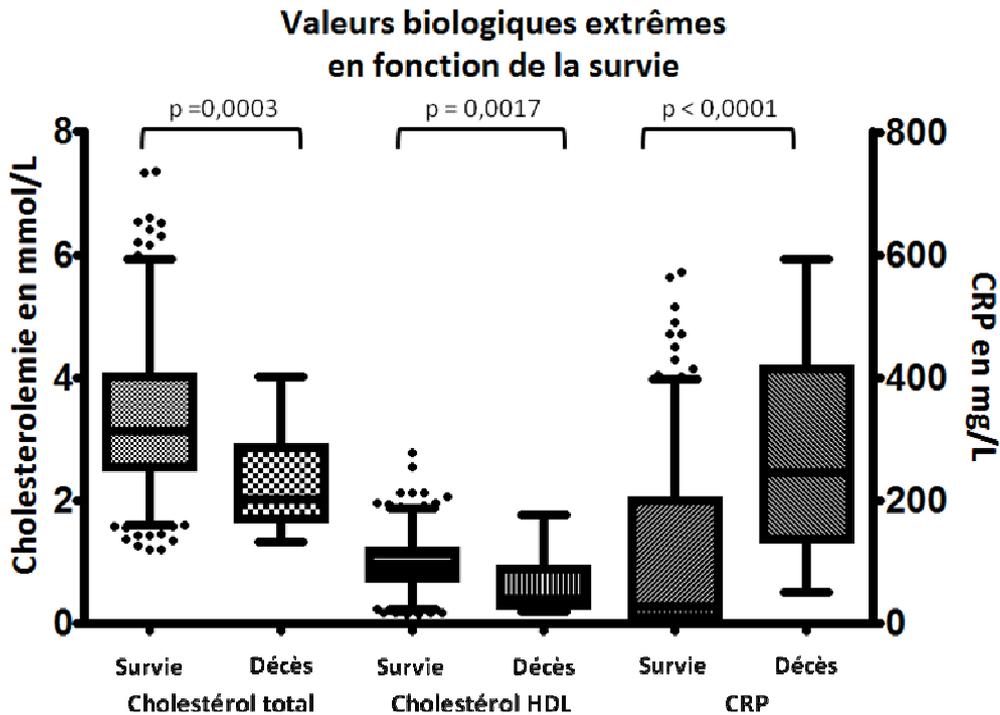
	Survie	Décès à J30	p
<b>Effectif</b>	480	14	
<b>Cholestérol moyen (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	3,473 ± 1,042	2,855 ± 0,765	0,0292
<b>médiane</b>	3,25	2,71	
<b>Q1 - Q3</b>	2,713 - 4,098	2,278 - 3,443	
<b>min - max</b>	1,57 - 7,98	1,69 - 4,04	
<b>HDL moyen (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	1,021 ± 0,348	0,849 ± 0,443	0,0112
<b>médiane</b>	0,98	0,71	
<b>Q1 - Q3</b>	0,79 - 1,20	0,583 - 0,97	
<b>min - max</b>	0,24 - 2,77	0,44 - 1,88	
<b>CRP moyenne (mg/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	56,03 ± 62,14	155,1 ± 75,29	<0,0001
<b>médiane</b>	23,7	158,1	
<b>Q1 - Q3</b>	7,725 - 97,83	100,4 - 190	
<b>min - max</b>	1,5 - 302,6	49,5 - 342,7	
<b>Nadir Cholestérol (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	3,316 ± 1,116	2,287 ± 0,821	0,0003
<b>médiane</b>	3,12	2,005	
<b>Q1 - Q3</b>	2,52 - 4,01	1,68 - 2,848	
<b>min - max</b>	1,2 - 7,35	1,32 - 4,02	
<b>Nadir HDL (mmol/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	0,957 ± 0,382	0,627 ± 0,530	0,0017
<b>médiane</b>	0,94	0,39	
<b>Q1 - Q3</b>	0,713 - 1,17	0,27 - 0,885	
<b>min - max</b>	0,13 - 2,70	0,19 - 1,760	
<b>CRP maximale (mg/L)</b>			
<b>m ± ET</b>	101,2 ± 121,5	275,1 ± 162,3	<0,0001
<b>médiane</b>	27,4	246,4	
<b>Q1 - Q3</b>	8,4 - 198,8	134 - 414,4	
<b>min - max</b>	1,5 - 572,7	49,5 - 592,2	

**Figure 17** : Cholestérolémie totale et HDL moyenne, et CRP moyenne en fonction de la survie à 30 jours.



(Réalisé à partir du Tableau 11)

**Figure 18** : Nadirs de cholestérolémie totale et HDL, et maxima de CRP en fonction de la survie à 30 jours.

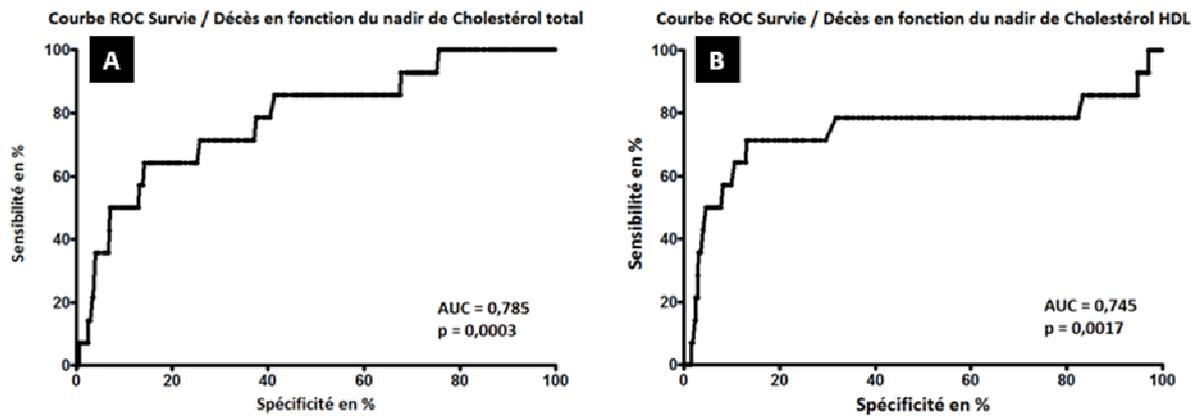


(Réalisé à partir du Tableau 11)

Sur l'ensemble de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale, la population survie présente des chiffres moyens de cholestérolémie totale et HDL statistiquement supérieurs à la population décès ( $p = 0,0292$  ;  $p = 0,0112$ , Figure 17) et ce dans un contexte inflammatoire nettement moins marqué ( $<0,0001$ ), avec une différence statistiquement importante lorsque l'intensité de ces hypocholestérolémies est prise en compte ( $p = 0,0003$  ;  $p = 0,0017$ , Figure 18). Enfin, la dispersion des nadirs de cholestérol HDL est importante (Tableau 11) dans la population décès, et s'accompagne d'une médiane extrêmement basse ( $= 0,39$  mmol/L) bien inférieure à la moyenne ( $= 0,627 \pm 0,530$  mmol/L).

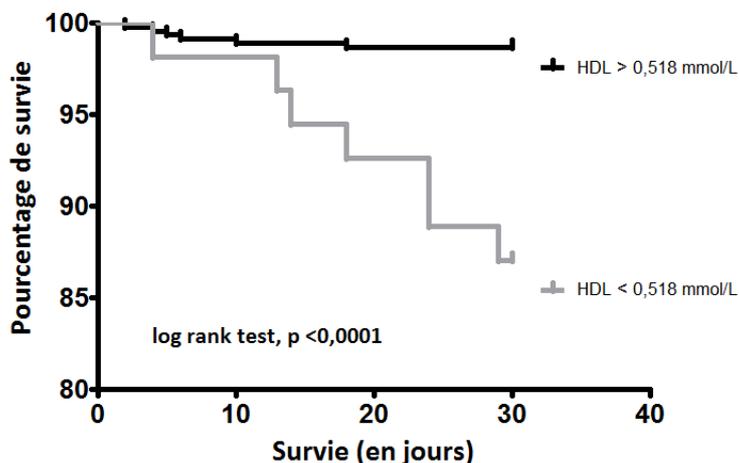
L'analyse des courbes ROC de survie à 30 jours en fonction des nadirs de cholestérol total et HDL confirme le caractère pronostique de ces paramètres. Les aires sous la courbe sont respectivement de 0,745 ( $p = 0,0017$ ) et 0,785 ( $p = 0,0003$ ) pour le cholestérol HDL et total. Les seuils de 0,295 mmol/L de cholestérolémie HDL (LR =11,43, sensibilité =35,71%, spécificité =96,88%) et de 1,325 mmol/L pour la cholestérolémie totale (LR =11,43, sensibilité =7,14%, spécificité =99,38%) sont les plus discriminants.

**Figure 19** : Courbe ROC de survie à 30 jours en fonction des nadirs de cholestérol total (figure A) et de cholestérol HDL (figure B).



L'étude de la courbe de survie de Kaplan-Meier (Figure 20) révèle également une différence significative en fonction de l'épisode hypocholestérolémique HDL. Les courbes semblent diverger significativement à partir des 13<sup>ème</sup>-14<sup>ème</sup> jours post-opératoires.

**Figure 20** : Courbe de Kaplan-Meier : Survie post-opératoire à J30 en fonction de l'apparition au cours de cette période d'une hypocholestérolémie HDL inférieure à 0,518 mmol/L.

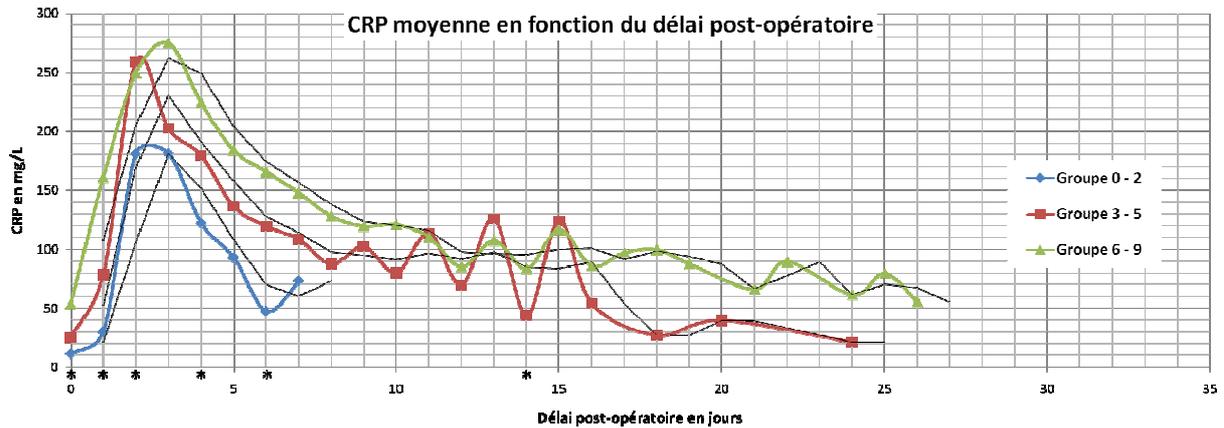


#### 4.7 Analyse cinétique

L'ensemble des données biologiques recueillies, à savoir cholestérol total, HDL et CRP, a été classée chronologiquement en considérant la date de l'intervention comme le J0 de l'hospitalisation. Devant le faible nombre de données biologiques pré-opératoires, celles-ci ne seront ni représentées ni discutées. Afin de conserver une puissance statistique convenable et d'éviter au mieux l'influence des variations individuelles sur un groupe donné, seuls les jours post-opératoires réunissant au moins 5 valeurs ont été conservés. Les évolutions respectives de la CRP, de la cholestérolémie totale et de sa fraction HDL, au sein des trois groupes de gravité formés sur la base du score de réanimation, sont représentées par les figures 21, 22 et 23. Chaque courbe cinétique est accompagnée de sa moyenne mobile sur deux périodes. Cependant la diminution progressive des effectifs influence les résultats de cette analyse cinétique et diminue la puissance statistique de ces données. Les valeurs numériques (effectif, moyenne, écart-type, Q1-Q3, médianes) nécessaires à l'élaboration et à l'appréciation de ces figures sont disponibles en annexe.

#### 4.7.1 Evolution de la CRP

**Figure 21** : Evolution post-opératoire de la CRP moyenne en fonction du score de réanimation (\* $p < 0,05$ ).

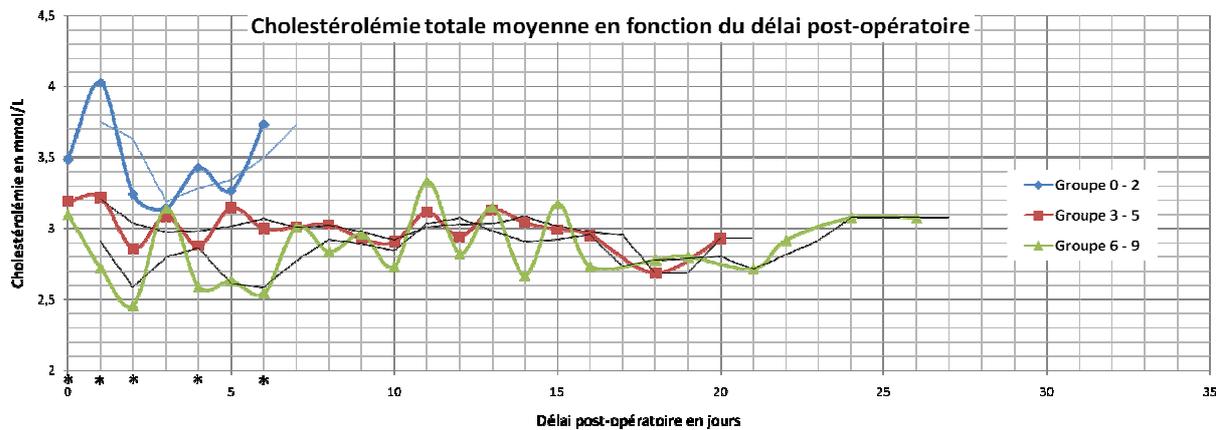


(Réalisée à partir du Tableau 20)

La CRP, marqueur aigu de l'inflammation, suit une ascension précoce et intense en post-opératoire immédiat. Les valeurs de CRP diffèrent significativement de J0 à J2, à J4 et J6. Le maximum de CRP est atteint à J2 pour les patients non-complicés et intermédiaires et à J3 pour la population critique. L'importance de cette élévation et le temps nécessaire à sa normalisation sont associés et proportionnels à la sévérité de l'hospitalisation (Figure 21).

#### 4.7.2 Evolution de la cholestérolémie totale

**Figure 22 :** Evolution post-opératoire de la cholestérolémie totale moyenne en fonction du score de réanimation (\* $p < 0,05$ ).

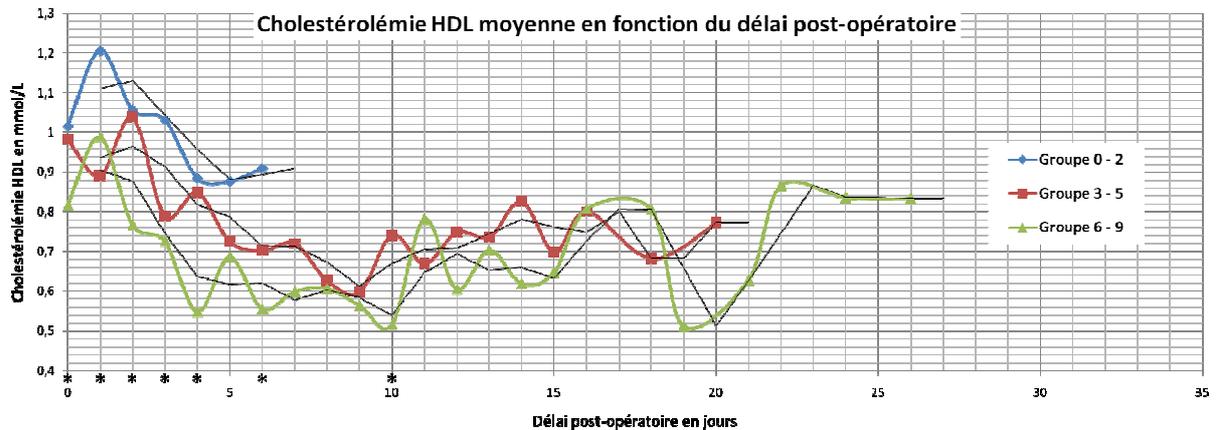


(Réalisée à partir du Tableau 18)

Les cholestérolémies totales moyennes de la phase précoce, de J0 à J3, puis J4 et J6 sont statistiquement différentes, et leurs valeurs sont inversement proportionnelles au score de réanimation (Figure 22). A la suite d'un rebond constaté à J1, le groupe 0-2 inverse rapidement la tendance à J3. De faibles variations sont constatées au cours de l'hospitalisation pour le groupe intermédiaire (3-5). Enfin, les patients ayant subi une hospitalisation complexe (groupe 6-9) présentent non seulement une diminution importante de leur cholestérolémie en phase aigüe post opératoire par rapport aux deux premiers groupes, mais également une hypocholestérolémie persistante au cours de la première semaine post-opératoire (J0-J6). Au-delà, le cholestérol total de ce groupe critique revient progressivement à sa valeur initiale. Au 10<sup>ème</sup> jour environ, les cholestérolémies des effectifs 3-5 et 6-9 tendent à se confondre.

#### 4.7.3 Evolution de la cholestérolémie HDL

**Figure 23 :** Evolution post-opératoire de la cholestérolémie HDL moyenne en fonction du score de réanimation (\* $p < 0,05$ ).



(Réalisée à partir du Tableau 19)

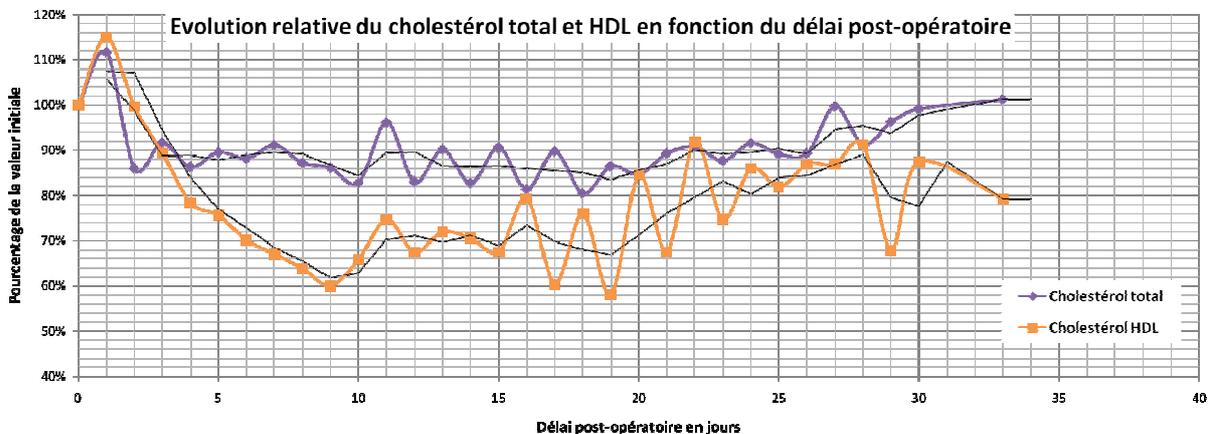
Le cholestérol HDL chute également au cours des premiers jours post-opératoire. Cependant, à la différence de la cholestérolémie totale, cette diminution se poursuit au delà des 48 premières heures. La diminution du cholestérol HDL observée au cours des dix premiers jours d'hospitalisation est significativement distincte entre ces trois sous-populations de J0 à J4, puis à J6 et J10. La cholestérolémie HDL est d'autant plus basse que le nombre de critères de gravité est important. Chez les patients non-complicés (groupe 0-2) cette tendance s'inverse à J4, alors qu'elle persiste respectivement jusqu'à J9 et J10 pour les sujets des groupes 3-5 et 6-9. Au-delà, le cholestérol HDL semble se rétablir et revenir lentement aux valeurs post-opératoires précoces.

Cependant, la comparaison des cholestérolémies HDL moyennes entre les groupes 3-5 et 6-9 sur la période J5-J10 met en évidence une concentration d'HDL de la population critique significativement plus basse ( $0,695 \pm 0,303$  vs  $0,588 \pm 0,307$  mmol/L,  $p = 0,0178$ ). En revanche, sur cette même période et malgré concentration moyenne inférieure pour le groupe critique, le cholestérol total ne discrimine pas ces populations de gravité ( $p = 0,0615$ ). Enfin, de J10 à J15, les concentrations moyennes de cholestérol total ( $p = 0,251$ ) et de cholestérol HDL ( $p = 0,0722$ ) ne sont pas représentatives du déroulement de l'hospitalisation.

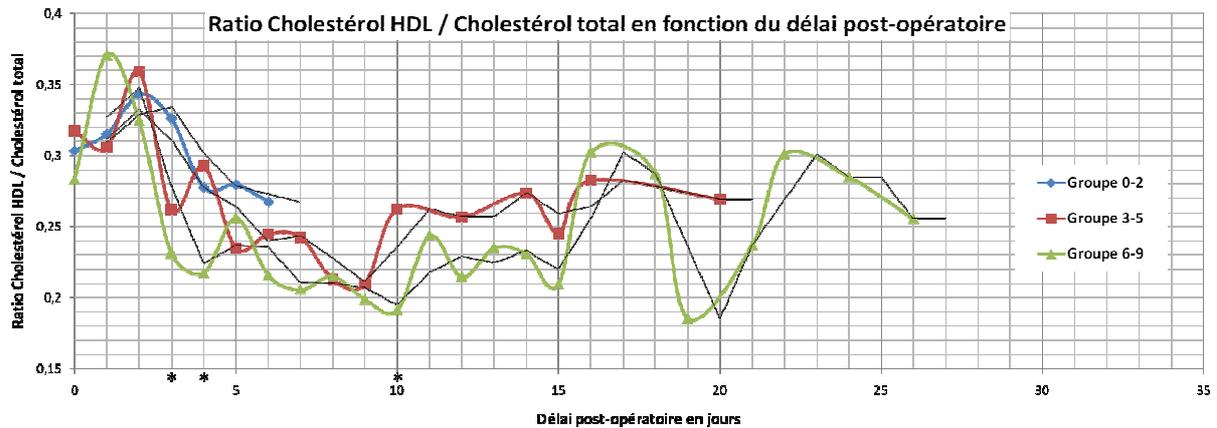
#### 4.7.4 Evolution des fractions non-HDL du cholestérol

En post-opératoire immédiat (J1), le cholestérol total et sa fraction HDL décrivent un rebond de plus de 10% de leur valeur initiale, suivie d'une cinétique de décroissance identique jusqu'à J3 (Figure 24). Ensuite, l'amplitude de variation du cholestérol HDL est plus importante que celle du cholestérol total au cours de l'hospitalisation. Alors que la cholestérolémie totale se stabilise à 90% de sa valeur initiale dès J3, la concentration de la fraction HDL ne cesse de diminuer, de façon constante et régulière, jusqu'à atteindre 60% de la concentration initiale à J9. Ensuite, le cholestérol HDL est marqué par une ascension lente et progressive au cours de l'hospitalisation. Cette discordance dès J4 entre cholestérol total et HDL, suggère la participation des fractions non-HDL du cholestérol, principalement LDL, au maintien de la cholestérolémie totale.

**Figure 24 :** Evolution relative post-opératoire de la cholestérolémie totale et HDL en fonction de leur valeur initiale (J0).



**Figure 25 :** Evolution post-opératoire du ratio cholestérol HDL / cholestérol total en fonction du score de réanimation (\* $p < 0,05$ ).



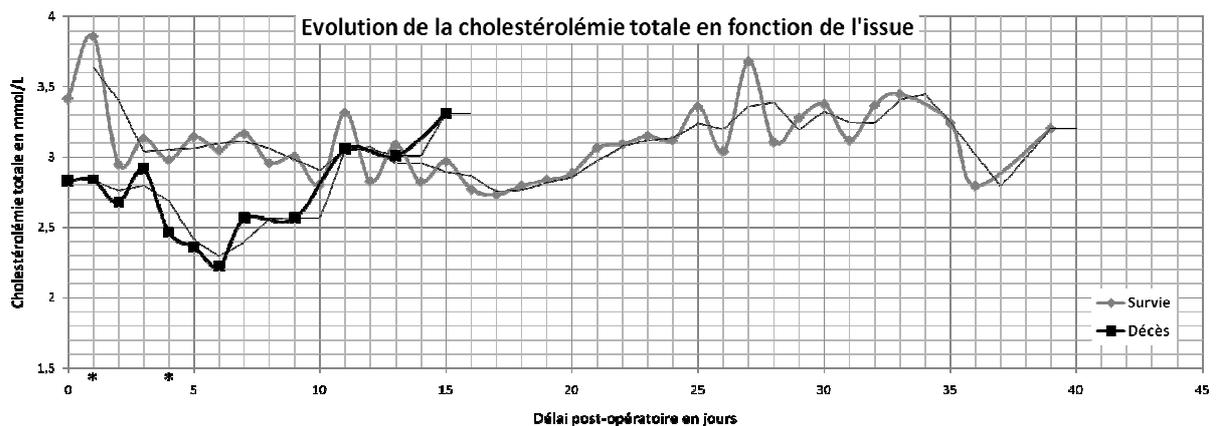
L'analyse de l'évolution du ratio cholestérol HDL / cholestérol total (Figure 25) permet d'évaluer les variations des fractions non-HDL du cholestérol. De J1 à J10, ce ratio diminue, rappelant que la diminution du cholestérol HDL prévaut sur celle du cholestérol total. Néanmoins, les différences observées entre ces trois groupes s'atténuent par rapport à celles notamment relevées avec le cholestérol HDL. En effet, seuls les ratios de J3, J4 et J10 sont significativement distincts entre les populations de gravité. Les écarts entre J0 et J2 sont abolis en raison d'une cinétique semblable du cholestérol total et HDL. A partir de J4, l'évolution des fractions non-HDL est cinétiquement comparable entre les trois groupes. Seule l'augmentation plus précoce du cholestérol HDL permettra de distinguer les groupes 3-5 et 6-9 à J10.

#### 4.7.5 En fonction de l'issue

Le groupe « survie » est composé de 480 patients et le groupe « décès » des 14 patients décédés dans les 30 jours post-opératoires, malgré l'absence des valeurs de cholestérol et de CRP, de la sortie du service jusqu'au décès, des 4 patients décédés hors du service de réanimation. Seuls les jours réunissant strictement plus de deux valeurs ont été conservés.

La cholestérolémie totale à J1 et J4 est significativement plus basse dans la population décès (Figure 26). En post-opératoire immédiat (de J0 à J3), la diminution du cholestérol total est plus franche pour la population survie, malgré des valeurs moyennes plus élevées. En revanche, à partir de J3, alors que les survivant inversent cette tendance hypocholestérolémique, la cholestérolémie totale du groupe décès décline nettement, et ce jusqu'à J6.

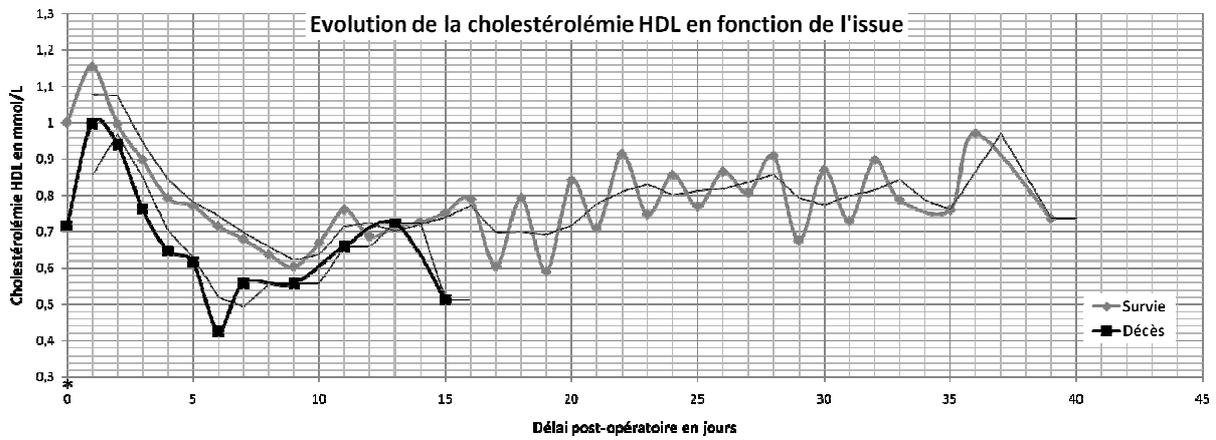
**Figure 26 :** Evolution post-opératoire de la cholestérolémie totale moyenne en fonction de l'issue (\* $p < 0,05$ ).



(Réalisée à partir du Tableau 20)

La cholestérolémie HDL distingue dès l'entrée en réanimation l'issue de ces patients (J0). A J4 et J6, les différences observées flirtent avec le seuil de significativité, de valeur p respectivement égales à 0,051 et 0,052 (Figure 27). Néanmoins, à partir du 3<sup>ème</sup> jour, la décroissance de la cholestérolémie HDL des patients décédés semble s'accroître, et ce jusqu'à J6.

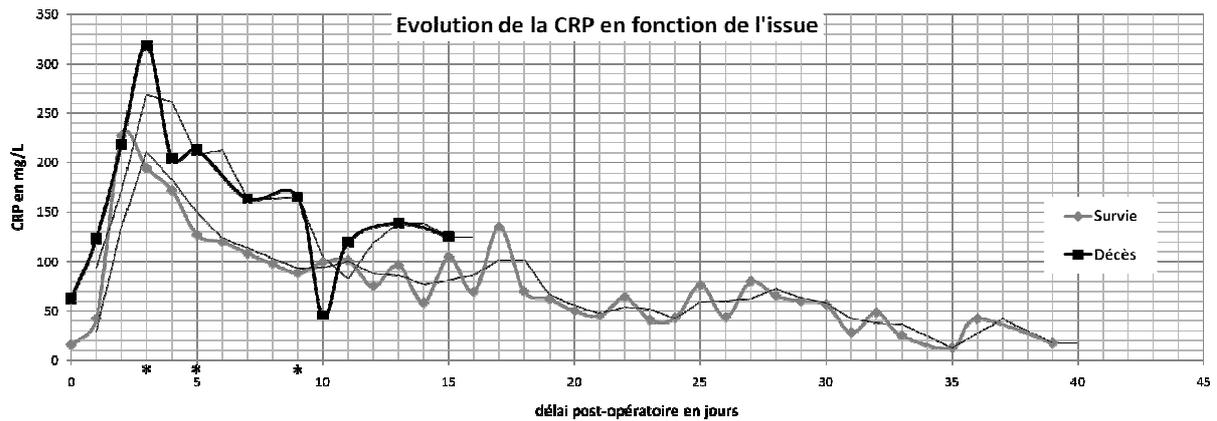
**Figure 27 :** Evolution post-opératoire de la cholestérolémie HDL moyenne en fonction de l'issue (\*p <0,05).



(Réalisée à partir du Tableau 22)

La CRP du groupe décès devient significativement plus importante au delà de la RPA, soit à partir de J3. Les jours J5 et J9 diffèrent également en fonction de l'issue. Les valeurs de CRP des patients décédés sont supérieures jusqu'à J10 et demeurent (sauf J0 et J10) constamment supérieures à 100 mg/L (Figure 28).

**Figure 28** : Evolution post-opératoire de la CRP moyenne en fonction de l'issue (\*p <0,05).



(Réalisée à partir du Tableau 23)

L'étude de ces valeurs biologiques entre J4 à J7, permet de mettre en évidence une différence significative de la cholestérolémie totale et HDL en fonction de l'issue. En effet sur ces quatre jours, la cholestérolémie totale moyenne de la population survie atteint  $3,061 \pm 0,991$  mmol/L contre  $2,418 \pm 0,620$  mmol/L pour la population décès ( $p = 0,0005$ ). Cette différence statistique est également retrouvée concernant la cholestérolémie HDL, dont la moyenne chez les survivants est égale à  $0,752 \pm 0,329$  mmol/L contre  $0,586 \pm 0,445$  mmol/L chez les patients décédés ( $p = 0,0034$ ).

## 5. Discussion

### 5.1 Prévalence de l'hypocholestérolémie en réanimation chirurgicale

L'étude de la prévalence de l'hypocholestérolémie se heurte tout d'abord au manque de consensus concernant les valeurs seuils à prendre en compte. Les seuils de cholestérolémie LDL à considérés dans le cadre de la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire et du suivi de traitement par statines sont clairement définis et fréquemment réévalués par les autorités de santé. En revanche, les seuils « hypocholestérolémiques » ne sont pas précisément établis et dépendent du type de population étudiée. Ainsi, la valeur du premier quartile de la population générale, à savoir 4,14 mmol/L, est généralement prise comme valeur de minimale de l'intervalle des valeurs normales de cholestérolémie. Cependant, un chiffre de 3,30 mmol/L, correspondant au 5<sup>ème</sup> percentile de la population générale, est également proposé. Que ce soit chez le patient hospitalisé ou en réanimation chirurgicale un seuil entre 2,59 mmol/L et 3,10 mmol/L semble discriminant [45-48]. L'étude de l'hypocholestérolémie HDL se confronte au même problème. Alors que le dernier rapport de l'Afssaps [41] considère une valeur inférieure à 1,0 mmol/L comme facteur de risque cardiovasculaire, et supérieure à 1,50 mmol/L comme facteur protecteur, le seuil en dessous duquel la cholestérolémie HDL devient anormale n'est pas clairement défini en dehors de ce contexte cardiovasculaire. En situation septique, de stress et d'agression, Chien et *al.* proposent comme concentration critique toute cholestérolémie HDL inférieure 0,518 mmol/L [50]. La prise de statines en pré-opératoire n'affecte ni le déroulement de l'hospitalisation ni l'apparition d'hypocholestérolémie HDL majeure et ne semble pas non plus influencer l'issue post-opératoire précoce. Dans cette étude, près d'un tiers des patients a présenté une hypocholestérolémie totale inférieure à 2,59 mmol/L, et plus d'un dixième une hypocholestérolémie HDL inférieure à 0,518 mmol/L, généralement associées à un mauvais pronostic. L'effet hypocholestérolémiant des statines ne peut expliquer à lui seul de telles valeurs en particulier concernant le cholestérol HDL. L'hypocholestérolémie dispose donc certainement d'une composante non-iatrogène prépondérante. Alors que révèlent ces

profondes perturbations de l'équilibre lipidique ? Sont-elles associées à un contexte particulier ? Participent-elles à la morbi-mortalité des patients de réanimation ou ne sont-elles qu'un simple reflet de l'évolution clinique ?

## 5.2 Influence des conditions opératoires

Malgré l'absence de données pré-opératoires, l'importance et la complexité de l'acte chirurgical semble influencer la cholestérolémie de la phase précoce post-opératoire. Ainsi, la cholestérolémie totale et HDL moyenne des premières 48 heures est non seulement corrélée aux variables quantitatives telles que la durée de CEC, la durée d'anesthésie, ou le score ASA (Tableau 27), mais semble également associée aux variables qualitatives représentatives des conditions opératoires comme le nombre de gestes, le caractère urgent, redux, ou encore la nécessité d'un soutien transfusionnel. En effet, la constitution de groupes en fonction du nombre de critères de gravité opératoires rencontrés met en évidence une cholestérolémie totale et HDL inversement proportionnelle au score opératoire sur les 48 premières heures post-opératoires. L'analyse cinétique de la cholestérolémie révèle un rebond à J1 certainement lié l'influence de l'hémodilution sur le dosage du cholestérol. Cette tendance se vérifie particulièrement pour les chirurgies simples, alors que pour les interventions complexes l'impact opératoire est soit prolongé ou se mêle à un processus multifactoriel parmi laquelle l'inflammation doit jouer un rôle central. L'augmentation du volume du secteur extracellulaire serait non seulement la conséquence de l'utilisation de solutés de remplissage mais également la conséquence du déséquilibre hydroélectrolytique observé au cours de la RPA [29]. L'intégration de l'albuminémie, de l'hématocrite ou encore du volume de soluté de remplissage administré aurait permis une meilleure appréhension de la participation de l'hémodilution au dosage de la cholestérolémie. La diminution de la cholestérolémie par augmentation du volume extracellulaire est indéniable [51, 52], mais cette hémodilution ne semble pouvoir à elle seule expliquer les variations de cholestérolémie totale et HDL post-opératoires [53]. L'allongement du délai moyen d'apparition du nadir de cholestérol HDL en fonction du nombre de critères de gravité chez les patients en hypocholestérolémie majeure, permet

également de s'affranchir de la seule implication de l'acte chirurgical. L'inflammation semble également participée activement aux variations précoces post-opératoires de la cholestérolémie. La libération excessive de cytokines pro-inflammatoires au cours de la réponse de phase aigüe pourrait inhiber la synthèse hépatique de lipoprotéines [66]. Ce processus, d'autant plus important que la chirurgie est lourde au regard des valeurs de CRP, pourrait également expliquer la diminution prolongée de la cholestérolémie post-opératoire des sous populations 2-3 et surtout 4-5. Alors qu'une chirurgie élective non-compiquée ne produit qu'une RPA modérée et de courte durée, l'augmentation de la demande énergétique à la suite d'une intervention majeure est significative et pourrait aussi participer à l'atténuation de ce phénomène de rebond de la cholestérolémie. Au cours de la réponse de phase aigüe, l'oxydation des acides gras et la synthèse glucidique et protéique hépatique sont prioritaires afin de répondre aux exigences énergétiques. Ces modifications métaboliques majeures se font probablement au détriment d'autres fonctions anaboliques hépatiques, telle que la synthèse de cholestérol, énergétiquement coûteuse. Enfin, la RPA post-traumatique est caractérisée par un renouvellement tissulaire et donc cellulaire constant, nécessitant une consommation non-négligeable de cholestérol [90]

### 5.3 Valeur de l'hypocholestérolémie au cours de l'hospitalisation

Les variations biologiques induites par l'acte chirurgical sont comparables aux différences retrouvées selon le score de réanimation en début d'hospitalisation, confirmant la corrélation positive observée entre les scores opératoire et de réanimation ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ), et soulignant l'importance des conditions opératoires sur les suites de l'hospitalisation en réanimation. La cholestérolémie totale et HDL moyenne au cours de l'hospitalisation diminue avec le nombre de critères de gravité rencontré et se trouve négativement corrélée à la durée de séjour en réanimation, au score IGS2, à la durée de ventilation et au nombre de complications rencontrées (Tableau 27). Ces résultats confirment les données de la littérature considérant l'hypocholestérolémie comme facteur de mauvais pronostic en réanimation chirurgicale [44-46, 103]. L'intensité de cette

hypocholestérolémie totale et HDL, estimée par le nadir, et sa persistance sont d'autant plus révélatrices d'une évolution défavorable et liées à un risque élevé de complications.

L'analyse cinétique révèle la pertinence du suivi de la cholestérolémie, particulièrement au cours de la première semaine d'hospitalisation. L'analyse de l'évolution relative de la cholestérolémie totale et HDL semble indiquer que la fraction HDL est particulièrement sensible au déroulement de l'hospitalisation puisque sa valeur chute régulièrement jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour pour atteindre seulement 60% de sa valeur initiale. Au contraire, le cholestérol total se stabilise dès le 3<sup>ème</sup> jour et se maintient ensuite à 90% de sa valeur initiale, suggérant l'intervention des fractions non-HDL du cholestérol. L'examen des variations du ratio cholestérol HDL / cholestérol total, estimant les fluctuations des fractions non-HDL, soutient l'hypothèse d'une cinétique semblable du cholestérol total et de sa fraction HDL de J0 à J2. Ce ratio diminue ensuite progressivement jusqu'à J10, soulignant la perte relative de cholestérol HDL par rapport au cholestérol total. Les concentrations de ces fractions non-HDL ne deviennent significativement différentes qu'à J3 et J4, période à partir de laquelle le cholestérol total se stabilise alors que sa fraction HDL continue de chuter. L'augmentation relative des fractions non-HDL nécessaires au maintien de la cholestérolémie totale est donc en revanche proportionnelle au nombre de critères de gravité de réanimation. Ainsi, une participation accrue du cholestérol LDL dans la cholestérolémie totale pourrait être de mauvais pronostic en réanimation chirurgicale. Cependant, cette hypothèse devra être confirmée par le suivi du cholestérol LDL en raison d'une statistique fragile. Van Leeuwen et *al.* attribuent également la baisse du cholestérol total au cours du sepsis à la diminution de sa fraction HDL et n'observent qu'une variation minimale du cholestérol LDL au cours de la réponse de phase aigüe [97]. Au-delà de cette première semaine, seule une différence de cholestérolémie HDL à J10 entre les groupes intermédiaire et critique est observée. La chute des effectifs à partir de J7, (33 à J7 vs 367 à J0) et la disparition du groupe 0-2 rend l'analyse statistique délicate. La perte de cette puissance statistique éclipse évidemment les différences retrouvées au cours de la première semaine post-opératoire. Néanmoins, de J5 à J10, le cholestérol HDL moyen est significativement plus faible chez les patients présentant un nombre élevé de complications, cette tendance se confirme entre J10 et J15 malgré l'absence de significativité. En revanche,

la cholestérolémie totale, en dépit d'une concentration plus faible pour le groupe 6-9, ne permet pas de discriminer les sous-populations intermédiaire et critique sur les périodes J5 – J10 et J10 – J15. Ainsi, avec une cinétique régulière et de sensibilité accrue, le cholestérol HDL apparaît comme la fraction la plus pertinente dans l'évaluation des conditions d'hospitalisation en réanimation chirurgicale.

### 5.3.1 Influence de la discipline chirurgicale

Les patients subissant une intervention de chirurgie thoracique et cardiovasculaire présentent une cholestérolémie totale et HDL moyenne significativement plus faible, dans un contexte inflammatoire plus intense que les patients de neurochirurgie ou de chirurgie vasculaire. Gordon et *al.* distinguaient également les patients en soins intensifs à un motif d'entrée neurologique, pour lesquels ils observaient une cholestérolémie moyenne supérieure dans un contexte inflammatoire moindre et sans corrélation inverse entre les valeurs d'Apo-A1 et d'IL-6 [45], notamment en raison d'une proportion élevée de patients sous phénytoïne susceptible d'augmenter la cholestérolémie. Néanmoins, la proportion importante de patients non-complicés en neurochirurgie (n = 74, 88,1%) pourrait en partie expliquer cette cholestérolémie augmentée même si aucune différence significative n'est mise en évidence en fonction de la gravité de l'hospitalisation. Néanmoins, au sein des patients de chirurgie vasculaire, la population critique, composée de 6 patients dont 3 décédés dans les 30 jours post-opératoires, présente une cholestérolémie totale et HDL statistiquement diminuée. Ainsi, s'affranchir de l'évolution post-opératoire dans l'interprétation de la cholestérolémie semble délicat. Le faible nombre de patients « intermédiaires » et critiques en neurochirurgie (n = 10, 11,9%) diminue grandement la puissance statistique et participe assurément à la sous estimation de l'influence des conditions post-opératoires sur la cholestérolémie de ces populations. La valeur pronostique de l'hypocholestérolémie, surtout HDL, semble en revanche particulièrement intéressante pour les patients de CTCV où, alors que la CRP moyenne échoue à distinguer les patients critiques des sujets « intermédiaires », la cholestérolémie HDL se trouve significativement diminuée (p = 0,0496).

### 5.3.2 Influence du contexte septique et inflammatoire

Le contexte inflammatoire, notamment dans un cadre septique, semble primordial dans ce processus d'hypocholestérolémie [45, 70]. La CRP est négativement corrélée au cholestérol total et HDL, et d'autant plus importante que le nombre de critères de gravité augmente. Sa concentration est significativement différente au cours de la réponse de phase aigüe de J0 à J2 puis à J4 et J6. La CRP, marqueur aigu de l'inflammation, présente une décroissance ralentie pour les patients compliqués. Le maintien d'un processus inflammatoire chez ce type de patients en raison d'une libération prolongée de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2...), contribue également aux différences de cholestérolémies observées. Le cholestérol HDL y semble particulièrement sensible. Ce lien est certainement l'une des principales explications du mauvais pronostic associé aux faibles concentrations de cholestérol HDL et d'apolipoprotéine A1 [50, 104].

Le sepsis est relativement fréquent en en réanimation, et de pronostic sombre, avec une mortalité hospitalière estimée à 30 voire 40% [105]. L'hypocholestérolémie du contexte septique est largement décrite dans la littérature [44, 60, 64, 67, 70]. La proportion de patients infectés est significativement augmentée chez les patients critiques mais également chez les sujets ayant présenté au moins une valeur de cholestérol HDL inférieure à 0,518 mmol/L, confirmant les données de la littérature quant à l'association entre infection et hypocholestérolémie. Les infections pulmonaires sont prédominantes (46%). La plupart de ces infections ne sont pas documentées bactériologiquement (23%). Les germes retrouvés sont principalement gram négatif (41%), de type entérobactéries (28%). La fréquence élevée des pneumopathies d'inhalation en réanimation et des infections urinaires explique certainement cette répartition. Mais que révèle cette hypocholestérolémie totale et HDL dans ce contexte infectieux ? Le cholestérol, en particulier sa fraction HDL, possède des propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses. Principal constituant des membranes cellulaires, le cholestérol participe à la production des cellules de l'immunité, lymphocytes et polynucléaires. Le cholestérol HDL possède la capacité de lier le LPS, et dans une moindre

mesure l'acide lipotéichoïque [57, 58]. Cette compétition entre le cholestérol HDL et la LPSBP inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires par la voie du NFκB. L'hypocholestérolémie serait donc à l'origine d'une susceptibilité infectieuse accrue. Ces complications infectieuses post-opératoires sont impliquées dans l'allongement d'une RPA d'intensité excessive. Une réponse inflammatoire hyperactive, agressive et non-contrôlée, représente alors un risque d'atteinte organique et tissulaire, et à terme de défaillance multiviscérale associée à un pronostic péjoratif [91]. L'hypocholestérolémie serait non seulement le reflet d'un syndrome inflammatoire prononcé, par inhibition de la synthèse hépatique de cholestérol, mais également selon Chenaud et *al.*, des concentrations insuffisantes en apolipoprotéine A1 à l'entrée en réanimation chirurgicale participerait activement, via une immunomodulation déficiente, à l'exacerbation du SRIS [68]. Un suivi régulier et vigilant de la cholestérolémie, notamment en début d'hospitalisation, pourrait donc alerter de la perte de contrôle de la réponse inflammatoire de phase aiguë. Alors l'hypocholestérolémie est-elle une composante du risque infectieux ou n'est-elle que le reflet d'un syndrome inflammatoire intense ? En 2001, Gordon et *al.* proposaient déjà de considérer l'hypocholestérolémie comme un marqueur indépendant et prédictif d'une évolution péjorative, malgré la relative incompréhension des mécanismes mis en jeu. Il émit ainsi l'hypothèse d'un cercle vicieux ; la phase aiguë s'accompagne d'une production de cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une diminution rapide du cholestérol et des lipoprotéines plasmatiques. La susceptibilité infectieuse serait ainsi augmentée et le risque septique majoré. Le processus inflammatoire pourrait alors s'emballer, s'accompagnant généralement d'une issue défavorable [45].

### 5.3.3 Influence de l'hypocholestérolémie sur la fonction surrénalienne

D'autres hypothèses sont également avancées pour expliquer l'impact de l'hypocholestérolémie sur l'hospitalisation, et notamment son implication possible dans l'insuffisance surrénalienne relative [106]. En 2003, van der Voort *et al.*, évoquent la participation de l'hypocholestérolémie à l'insuffisance surrénalienne relative de patients de réanimation en défaillance multiviscérale. La réponse surrénalienne après stimulation par

ACTH est négativement corrélée aux concentrations de cholestérol HDL. L'absence de corrélation entre cette réponse hormonale et la cholestérolémie totale et LDL, suggère l'utilisation privilégiée du HDL dans la synthèse de cortisol chez les patients de réanimation [107]. Cependant, cette étude évoque également la sévérité de la maladie comme source d'hypocholestérolémie et d'insuffisance surrénalienne, relativisant le lien de causalité. Néanmoins, d'autres travaux soulignent, dans un contexte septique ou traumatique, la participation de l'hypocholestérolémie à l'insuffisance surrénalienne relative des patients de soins intensifs [106, 108]. Mais ces études se fondent sur un dosage de cortisol total, alors que le cortisol libre, physiologiquement actif, est un meilleur marqueur de la fonction surrénalienne. Ainsi, 40% des patients étiquetés insuffisants surrénaliens relatifs sur la base d'une cortisolémie totale possèdent une concentration normale de cortisol libre. Cette discordance s'expliquerait, en particulier chez les patients de réanimation, par la diminution des protéines totales et par conséquent de la cortisol-binding-protein, favorisant un transfert de la forme liée vers la forme libre [109]. Malgré tout, l'insuffisance surrénalienne relative semble consensuellement définie par la plupart des études publiées par une cortisolémie totale de base inférieure à 20 µg/dL ou par une augmentation du cortisol plasmatique total inférieure à 9 µg/dL, soit 250 nmol/L, en réponse au synacthène® [110].

#### 5.3.4 Impact de l'hypocholestérolémie sur la morbi-mortalité de réanimation chirurgicale

L'hypocholestérolémie serait non seulement corrélée aux conditions d'hospitalisation mais également prédictive de l'issue en réanimation chirurgicale [46, 92], au cours du sepsis [50, 104] ou plus largement en hospitalisation conventionnelle [48]. En effet, les sujets en hypocholestérolémie HDL sévère ont une durée de séjour allongée et présentent un nombre de comorbidités (reprise chirurgicale, nombre de complications, infections, dialyse, durée de ventilation) significativement plus élevé. L'étude de la mortalité à 30 jours révèle que la cholestérolémie moyenne totale et HDL est statistiquement diminuée au cours de l'hospitalisation. Cette différence est d'autant plus significative en considérant les nadirs de cholestérol total et HDL. D'autre part, les sujets ayant eu au moins un épisode

hypocholestérolémique HDL inférieur à 0,518 mmol/L présentent un risque dix fois plus important de décès. L'analyse cinétique semble en revanche moins contributive. Pourtant, en 2000, Stachon et *al.* avaient mis en évidence, dans une étude rétrospective cas-témoin, une divergence cinétique, en fonction de l'issue, de la cholestérolémie post-chirurgie cardiaque. La période de J4 à J7 s'avérait la plus propice à la considération de l'hypocholestérolémie, puis une réascension de la cholestérolémie accompagnait la convalescence chez les patients survivants contrastant avec l'incapacité de la population décès à normaliser sa cholestérolémie. Notre étude confirme effectivement la pertinence de cette période post-opératoire. En revanche le phénomène de récupération n'est pas observé, probablement lié au manque d'effectif de la population décès au delà du dixième jour d'hospitalisation (n=4) et à la perte des patients décédés après leur sortie du service de réanimation. Cependant, d'autres études retrouvent une hypocholestérolémie persistante associée à un sepsis, une défaillance viscérale prolongée, voire au décès, alors qu'une normalisation à distance de l'évènement évoque une récupération [49, 93, 97].

#### 5.4 Intérêt des statines en réanimation

L'observation d'une issue défavorable chez les patients hypocholestérolémiques pose la question de l'utilisation de statines au cours de l'hospitalisation, particulièrement pour les patients présentant une cholestérolémie diminuée. Cependant, les données bibliographiques font état d'une action bénéfique des statines notamment au cours d'épisodes septiques. Ce postulat ne semble pas être lié à l'effet des statines sur le bilan lipidique, mais plus certainement à leur effet pléiotrope notamment immunomodulateur et anti-inflammatoire [111]. Molécules hypocholestérolémiantes, les statines inhibent l'HMG-CoA reductase responsable de la transformation d'hydroxyméthylglutaryl-CoA en mévalonate, constituant l'étape précoce et primordiale de la synthèse du cholestérol. Les statines sont capables de réduire les concentrations de cholestérol total, de cholestérol LDL, d'apolipoprotéine B, et de triglycérides et n'auraient qu'un faible impact sur le cholestérol HDL, voire l'augmenterait. Le mécanisme par lequel les statines moduleraient la réponse immune reste donc complexe et impliquerait une modulation leucocytaire et monocytaire, une modification de la présentation de l'antigène, ainsi qu'une modification des cellules

épithéliales et endothéliales [112]. Les statines réduisent le recrutement leucocytaire et la migration induite notamment par le LPS et l'aflatoxine staphylococcique [113, 114]. Elles inhiberaient également l'adhésion des leucocytes à l'endothélium par diminution de l'expression de récepteurs spécifiques ( P-selectin, du CD11b, du CD18, et du LFA-1) [112, 114]. Elles affectent aussi les fonctions monocytaires. Ainsi la simvastatine atténuerait l'activation des TLR 2 et 4 à la surface des monocytes par compétition avec le LPS. Cette inhibition des TLR 2 et 4 étant associée à des concentrations de TNF $\alpha$  circulant moindre [115]. Les statines réduisent également la synthèse de nombreux intermédiaires de la phase aigüe, notamment l'IL-6, le TNF $\alpha$  et la CRP. En 2005, Arnaud et *al.* observe in-vitro une inhibition de la synthèse de CRP induite par l'IL-6 en présence de statines [116]. Les statines modifient également la fonctionnalité des cellules endothéliales. Les propriétés immunomodulatrices de ces molécules sont principalement liées à l'inhibition de l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires au sein des cellules épithéliales. Ainsi, par diminution du NF $\kappa$ B, les statines bloqueraient les effets cytokiniques, en particulier du TNF $\alpha$ . De plus, le rôle des statines sur l'endothélium vasculaire a été étroitement associé à leur capacité à stimuler l'activité de la NO synthase endothéliale (eNOS) [112], alors que le sepsis résulterait notamment d'une diminution de l'activité de l'eNOS et d'une augmentation de l'expression de la NO synthase inductible (iNOS), contribuant à une hypotension et une résistance aux vasopresseurs [117]. L'impact clinique de ces données physiopathologiques semble majeur. En USI, une diminution du risque d'évolution vers un sepsis sévère des patients sous statines à l'admission est retrouvée, alors que ceux-ci présentaient un nombre supérieur de comorbidités, mais des valeurs de cholestérol total LDL et HDL plus élevées [118]. Cependant, au regard des résultats de notre étude, l'introduction ou la réintroduction d'un traitement par statines ne semble-t-elle pas paradoxale dans un contexte d'hypocholestérolémie majeure ?

## 5.5 Intérêt de la cholestérolémie en réanimation

L'hypocholestérolémie totale et HDL possède une valeur pronostique élevée. L'analyse cinétique permet de suivre les variations de cholestérolémie. Non seulement une

hypocholestérolémie totale ou HDL, franche et isolée, constitue un facteur de mauvais pronostic, mais sa persistance semble accroître sa pertinence. L'analyse cinétique au cours de l'hospitalisation est un argument supplémentaire à l'évaluation du patient de réanimation chirurgicale, tant sur la survenue de complications et la persistance de l'état pathologique que sur sa récupération. Le suivi de la cholestérolémie totale, surtout HDL, au cours de la première semaine est particulièrement intéressant dans l'estimation des conditions d'hospitalisation. A J7, la poursuite de cette analyse cinétique pourra se faire en fonction du contexte. Des valeurs de cholestérol total inférieures à 2,0 mmol/L et HDL inférieures à 0,518 mmol/L doivent constituer une alerte et amener à considérer ces patients comme potentiellement à risque, nécessitant une surveillance particulière. En terme de survie, les seuils de 0,295 mmol/L de cholestérol HDL et de 1,325 mmol/L de cholestérol total s'avèrent les plus pertinents d'après notre étude, mais leurs faibles prévalences (0,3%, n = 4/1295 de cholestérol total <1,325 mmol/L; 3,86%, n = 50/1295 de cholestérol HDL <0,295 mmol/L) freinent leur utilisation en pratique clinique. Le suivi de la cholestérolémie en réanimation chirurgicale ainsi que les seuils proposés semblent particulièrement adaptés aux patients de CTCV. En raison d'une cholestérolémie moyenne supérieure, notamment des patients de neurochirurgie, une réévaluation de ces seuils ainsi qu'une confirmation de leur valeur prédictive serait souhaitable avant leur application à d'autres disciplines chirurgicales. Enfin, en termes de coûts, une cholestérolémie totale est cotée B5 à la nomenclature des actes de biologie médicale version 35 du 7 juin 2011, soit 1,35€, et sa fraction HDL, incluse dans l'exploration d'une anomalie lipidique (avec l'aspect du sérum, le dosage des triglycérides et le calcul du cholestérol LDL par la formule de Friedewald) est quant à elle cotée B34, soit 9,18€. La durée moyenne de séjour en réanimation chirurgicale est de 4,36 jours sur cette étude. Ainsi un suivi toutes les 48 heures de la cholestérolémie totale et HDL entraînerait un surcoût estimé à 4,05€ pour le cholestérol total et 27,54€ pour un bilan lipidique complet.

Cependant de nombreuses questions restent encore en suspens. Des études complémentaires semblent indispensables à l'évaluation des mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Ces travaux permettraient de distinguer la participation de l'hypocholestérolémie à l'évolution clinique, du simple reflet de la situation pathologique.

Ainsi, l'analyse de l'implication de l'hypocholestérolémie, notamment HDL, dans l'insuffisance surrénalienne relative serait intéressante. Un suivi chronologique de l'épisode septique, en parallèle d'une cinétique de la cholestérolémie, permettrait d'apprécier la contribution du cholestérol au risque infectieux. De plus, concernant la prise en charge de ces hypocholestérolémies, quel serait l'impact d'une nutrition parentérale supplémentée en cholestérol sur la fonction surrénalienne, sur la susceptibilité septique ou plus globalement sur la morbi-mortalité ? Enfin, le bénéfice de l'introduction d'un traitement par statines chez ces patients sévèrement hypocholestérolémiques pourrait être évalué.

## 6. Conclusion

Malgré l'absence de consensus quant aux valeurs à considérer, l'hypocholestérolémie est un phénomène fréquemment observé en réanimation chirurgicale. Selon notre étude, environ 10% des patients ont présenté au cours de leur hospitalisation au moins un épisode d'hypocholestérolémie majeure, dont l'étiologie semble multifactorielle. Les patients de chirurgie thoracique et cardiovasculaire y apparaissent particulièrement susceptibles, notamment en raison de l'importance de l'acte chirurgical et du risque élevé de complications post-opératoires lié à cette chirurgie. En période post-opératoire précoce, les valeurs de cholestérolémie totale et HDL sont négativement corrélées à l'importance de l'intervention chirurgicale. Au cours du séjour en réanimation, l'hypocholestérolémie est associée à une hospitalisation difficile. Le contexte septique s'avère intimement lié à ces phénomènes hypocholestérolémiques et la participation du processus inflammatoire semble acquise au regard de la corrélation négative des valeurs de cholestérol total et HDL, et de la CRP. Le cholestérol est un composé essentiel, dont l'épuisement paraît logiquement préjudiciable. Ses propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses, son implication structurelle et hormonale, lui confèrent une importance physiopathologique primordiale. En réanimation chirurgicale, l'hypocholestérolémie, associée à une morbidité élevée et une mortalité accrue, est dotée d'une valeur prédictive intéressante. A la vue de ce travail, le cholestérol HDL est un marqueur pronostique de meilleure sensibilité, relativement au cholestérol total et aux fractions non-HDL. Malgré une diminution régulière jusqu'à la fin de la première semaine post-opératoire, l'intensité de cette l'hypocholestérolémie HDL est révélatrice de la complexité de l'hospitalisation. Cette diminution de la cholestérolémie est le reflet d'un contexte clinique délicat, sans spécificité organique particulière. Difficile néanmoins d'apprécier sa participation à l'évolution post-opératoire et de la dissocier d'une simple expression passive de la situation clinique. Cependant l'objectif de cette étude est en premier lieu d'évaluer l'intérêt de l'usage de ce paramètre « cholestérol » en pratique courante de réanimation chirurgicale. L'utilisation de seuils de cholestérolémie totale à 2,0 mmol/L et de cholestérolémie HDL à 0,518 mmol/L s'avère judicieuse et un suivi régulier du cholestérol, toutes les quarante huit heures, suffisant. L'idée d'une cholestérolémie comme

marqueur cumulatif de sévérité semble pertinente. En s'intégrant dans la prise en charge globale de ces patients de réanimation, le suivi de la cholestérolémie au cours de l'hospitalisation se présente comme un outil complémentaire, où l'hypocholestérolémie majeure, en raison d'une influence multifactorielle, peut constituer le signal non-spécifique d'une situation clinique et métabolique critique.

## 7. Bibliographie

1. Glueck, C.J., et al., *Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I*. *Metabolism*, 1997. **46**(6): p. 625-33.
2. Rog, T., et al., *Ordering effects of cholesterol and its analogues*. *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1788**(1): p. 97-121.
3. Tabas, I., *Cholesterol in health and disease*. *J Clin Invest*, 2002. **110**(5): p. 583-90.
4. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth*. *J Lipid Res*, 1980. **21**(5): p. 505-17.
5. Voet, D. and J.G. Voet, *Biochemistry*. New York: J Wiley, 1990: p. 1223 p.
6. Rip, J.W., et al., *Distribution, metabolism and function of dolichol and polyprenols*. *Prog Lipid Res*, 1985. **24**(4): p. 269-309.
7. Ikonen, E., *Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008. **9**(2): p. 125-38.
8. Yavasoglu, I., et al., *Cholesterol levels in patients with multiple myeloma*. *Ann Hematol*, 2008. **87**(3): p. 223-8.
9. Wasan, K.M., et al., *Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery*. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. **7**(1): p. 84-99.
10. Lusis, A.J., A.M. Fogelman, and G.C. Fonarow, *Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways*. *Circulation*, 2004. **110**(13): p. 1868-73.
11. Jonas, A., *Lecithin cholesterol acyltransferase*. *Biochim Biophys Acta*, 2000. **1529**(1-3): p. 245-56.
12. Acton, S., et al., *Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor*. *Science*, 1996. **271**(5248): p. 518-20.
13. Muzulu, S.I., R.F. Bing, and R.I. Norman, *Human erythrocyte membrane fluidity and calcium pump activity in primary combined hyperlipidaemia*. *Clin Sci (Lond)*, 1995. **88**(3): p. 307-10.
14. Maxfield, F.R. and I. Tabas, *Role of cholesterol and lipid organization in disease*. *Nature*, 2005. **438**(7068): p. 612-21.
15. Brown, M.S., P.T. Kovanen, and J.L. Goldstein, *Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex*. *Recent Prog Horm Res*, 1979. **35**: p. 215-57.
16. Liu, J., et al., *Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals*. *Eur J Endocrinol*, 2000. **142**(6): p. 677-82.
17. Hoekstra, M., et al., *Absence of HDL cholesteryl ester uptake in mice via SR-BI impairs an adequate adrenal glucocorticoid-mediated stress response to fasting*. *J Lipid Res*, 2008. **49**(4): p. 738-45.
18. Hoekstra, M., et al., *Scavenger receptor class B type I-mediated uptake of serum cholesterol is essential for optimal adrenal glucocorticoid production*. *J Lipid Res*, 2009. **50**(6): p. 1039-46.
19. Jenkins, P.J., et al., *The influence of plasma on basal and ACTH-stimulated in vitro adrenocortical steroidogenesis*. *J Endocrinol*, 1999. **162**(1): p. 155-61.
20. Borkowski, A.J., et al., *Blood cholesterol and hydrocortisone production in man: quantitative aspects of the utilization of circulating cholesterol by the adrenals at rest and under adrenocorticotropin stimulation*. *J Clin Invest*, 1967. **46**(5): p. 797-811.
21. Dawes, L.G., H.C. Laut, and M. Woodruff, *Decreased bile acid synthesis with total parenteral nutrition*. *Am J Surg*, 2007. **194**(5): p. 623-7.
22. de Vree, J.M., et al., *Lack of enteral nutrition during critical illness is associated with profound decrements in biliary lipid concentrations*. *Am J Clin Nutr*, 1999. **70**(1): p. 70-7.

23. Lee, P., et al., *Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality?* Intensive Care Med, 2009. **35**(12): p. 2028-32.
24. Jorde, R. and G. Grimnes, *Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids.* Prog Lipid Res. **50**(4): p. 303-312.
25. Lucidarme, O., et al., *Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study.* Intensive Care Med, 2010. **36**(9): p. 1609-11.
26. Lee, P., J.A. Eisman, and J.R. Center, *Vitamin D deficiency in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. **360**(18): p. 1912-4.
27. Cuthbertson, D.P., *Post-shock metabolic response.* The Lancet, 1942. **239**(6189): p. 433-437.
28. Pomposelli, J.J., E.A. Flores, and B.R. Bistran, *Role of biochemical mediators in clinical nutrition and surgical metabolism.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1988. **12**(2): p. 212-8.
29. Plank, L.D. and G.L. Hill, *Similarity of changes in body composition in intensive care patients following severe sepsis or major blunt injury.* Ann N Y Acad Sci, 2000. **904**: p. 592-602.
30. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.* Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
31. Jeevanandam, M., D.H. Young, and W.R. Schiller, *Obesity and the metabolic response to severe multiple trauma in man.* J Clin Invest, 1991. **87**(1): p. 262-9.
32. Van den Berghe, G., *Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness.* Eur J Endocrinol, 2000. **143**(1): p. 1-13.
33. Damask, M.C., Y. Schwarz, and C. Weissman, *Energy measurements and requirements of critically ill patients.* Crit Care Clin, 1987. **3**(1): p. 71-96.
34. Akgun, S., et al., *Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response.* J Lab Clin Med, 1998. **131**(1): p. 103-8.
35. Hacquebard, M., et al., *Changes in plasma LDL and HDL composition in patients undergoing cardiac surgery.* Lipids, 2007. **42**(12): p. 1143-53.
36. Reid, C.L., I.T. Campbell, and R.A. Little, *Muscle wasting and energy balance in critical illness.* Clin Nutr, 2004. **23**(2): p. 273-80.
37. Yamamori, H., et al., *Effects of severity of surgical trauma on whole body protein turnover in patients receiving total parenteral nutrition.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1987. **11**(5): p. 454-7.
38. Roquilly, A., *Dysrégulation endocrinienne en réanimation.* Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008. Conférences d'actualisation, 2008: p. p. 221-232.
39. Annane, D. and E. Bellissant, *Prognostic value of cortisol response in septic shock.* Jama, 2000. **284**(3): p. 308-9.
40. Hoen, S., et al., *Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock.* Anesthesiology, 2002. **97**(4): p. 807-13.
41. Afsaps, *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.* 2005.
42. Rifkind, B.M. and P. Segal, *Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia.* Jama, 1983. **250**(14): p. 1869-72.
43. Rossouw, J.E. and A.M. Gotto, Jr., *Does low cholesterol cause death?* Cardiovasc Drugs Ther, 1993. **7**(5): p. 789-93.
44. Chiarla, C., et al., *Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness.* J Crit Care, 2009.
45. Gordon, B.R., et al., *Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients.* Crit Care Med, 2001. **29**(8): p. 1563-8.
46. Stachon, A., et al., *Prognostic significance of low serum cholesterol after cardiothoracic surgery.* Clin Chem, 2000. **46**(8 Pt 1): p. 1114-20.
47. Elliott, D.C. and C.E. Wiles, 3rd, *Low lipid concentrations in critical illness: hypocholesterolemia among trauma patients.* Crit Care Med, 1997. **25**(8): p. 1437-9.
48. Windler, E., et al., *The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients.* Clin Investig, 1994. **72**(12): p. 939-43.

49. Giovannini, I., et al., *Characterization of biochemical and clinical correlates of hypocholesterolemia after hepatectomy*. Clin Chem, 2003. **49**(2): p. 317-9.
50. Chien, J.Y., et al., *Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis*. Crit Care Med, 2005. **33**(8): p. 1688-93.
51. Sun, X., et al., *Fluid resuscitation, nutritional support, and cholesterol in critically ill postsurgical patients*. J Clin Anesth, 1998. **10**(4): p. 302-8.
52. Bakalar, B., et al., *Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma*. Wien Klin Wochenschr, 2003. **115**(21-22): p. 775-9.
53. Bakalar, B., et al., *[Hypocholesterolemia after multiple injuries is not caused by simple hemodilution]*. Rozhl Chir, 2001. **80**(2): p. 67-71.
54. Gordon, B.R., et al., *Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia*. Crit Care Med, 1996. **24**(4): p. 584-9.
55. Mulder, M., et al., *Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans via lipoprotein lipase*. J Biol Chem, 1993. **268**(13): p. 9369-75.
56. Kindman, L.A., et al., *High-density lipoprotein cholesterol is reduced in patients with sarcoidosis*. Am J Med, 1989. **86**(4): p. 376-8.
57. Levels, J.H., et al., *Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid*. Infect Immun, 2003. **71**(6): p. 3280-4.
58. Levels, J.H., et al., *Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin*. Infect Immun, 2001. **69**(5): p. 2821-8.
59. Cohen, J., *The immunopathogenesis of sepsis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 885-91.
60. Fraunberger, P., et al., *Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock*. Shock, 1998. **10**(5): p. 359-63.
61. Pugliese, L., et al., *Severe hypocholesterolaemia is often neglected in haematological malignancies*. Eur J Cancer, 2010. **46**(9): p. 1735-43.
62. Vitols, S., et al., *Hypocholesterolaemia in malignancy due to elevated low-density-lipoprotein-receptor activity in tumour cells: evidence from studies in patients with leukaemia*. Lancet, 1985. **2**(8465): p. 1150-4.
63. Chiarla, C., et al., *Hypocholesterolemia in critical illness*. Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2681-2; author reply 2682.
64. Chiarla, C., I. Giovannini, and J.H. Siegel, *The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis*. Amino Acids, 2004. **27**(1): p. 97-100.
65. Memon, R.A., et al., *Endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-1 decrease hepatic squalene synthase activity, protein, and mRNA levels in Syrian hamsters*. J Lipid Res, 1997. **38**(8): p. 1620-9.
66. Ettinger, W.H., et al., *Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(1): p. 8-13.
67. Fraunberger, P., et al., *Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(3): p. 357-62.
68. Chenaud, C., et al., *Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 632-7.
69. Bentz, M.H. and J. Magnette, *[Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases]*. Rev Med Interne, 1998. **19**(3): p. 168-72.
70. Memis, D., et al., *High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis*. J Clin Anesth, 2007. **19**(3): p. 186-91.
71. Tietge, U.J., et al., *Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and apoA-I in response to inflammation in human apoA-I transgenic mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(7): p. 1213-8.
72. Saubion, J.L., C. Hazane, and M. Jalabert, *The role of sterols in lipid emulsions for parenteral nutrition*. Nutrition, 1998. **14**(5): p. 477-8.

73. Muldoon, M.F., et al., *Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia*. Clin Immunol Immunopathol, 1997. **84**(2): p. 145-9.
74. Hyka, N., et al., *Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes*. Blood, 2001. **97**(8): p. 2381-9.
75. Opal, S.M., et al., *Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock*. J Infect Dis, 1999. **180**(5): p. 1584-9.
76. Wright, S.D., et al., *CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein*. Science, 1990. **249**(4975): p. 1431-3.
77. Schumann, R.R., et al., *Structure and function of lipopolysaccharide binding protein*. Science, 1990. **249**(4975): p. 1429-31.
78. Van Amersfoort, E.S., T.J. Van Berkel, and J. Kuiper, *Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock*. Clin Microbiol Rev, 2003. **16**(3): p. 379-414.
79. Abu-Shanab, A. and E.M. Quigley, *The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(12): p. 691-701.
80. Wang, J.E., et al., *Peptidoglycan primes for LPS-induced release of proinflammatory cytokines in whole human blood*. Shock, 2001. **16**(3): p. 178-82.
81. Blank, C., et al., *Superantigen and endotoxin synergize in the induction of lethal shock*. Eur J Immunol, 1997. **27**(4): p. 825-33.
82. Wray, G.M., et al., *A cell wall component from pathogenic and non-pathogenic gram-positive bacteria (peptidoglycan) synergizes with endotoxin to cause the release of tumour necrosis factor-alpha, nitric oxide production, shock, and multiple organ injury/dysfunction in the rat*. Shock, 2001. **15**(2): p. 135-42.
83. Levine, D.M., et al., *In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(24): p. 12040-4.
84. Parker, T.S., et al., *Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood*. Infect Immun, 1995. **63**(1): p. 253-8.
85. Hubsch, A.P., A.T. Casas, and J.E. Doran, *Protective effects of reconstituted high-density lipoprotein in rabbit gram-negative bacteremia models*. J Lab Clin Med, 1995. **126**(6): p. 548-58.
86. Cavaillon, J.M., et al., *Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide*. Infect Immun, 1990. **58**(7): p. 2375-82.
87. Marik, P.E., *Dyslipidemia in the critically ill*. Crit Care Clin, 2006. **22**(1): p. 151-9, viii.
88. Annane, D., et al., *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. Jama, 2002. **288**(7): p. 862-71.
89. Shenker, Y. and J.B. Skatrud, *Adrenal insufficiency in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1520-3.
90. Nuzzo, G. and I. Giovannini, *Plasma cholesterol level after hepatopancreatobiliary surgery provides information on the postoperative clinical course*. Updates Surg, 2010.
91. Riedemann, N.C., R.F. Guo, and P.A. Ward, *Novel strategies for the treatment of sepsis*. Nat Med, 2003. **9**(5): p. 517-24.
92. Bonville, D.A., et al., *The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome*. Surg Infect (Larchmt), 2004. **5**(1): p. 39-49.
93. Dunham, C.M., M.H. Fealk, and W.E. Sever, 3rd, *Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection*. Crit Care, 2003. **7**(6): p. R145-53.
94. Iribarren, C., et al., *Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases*. Epidemiol Infect, 1998. **121**(2): p. 335-47.

95. Delgado-Rodriguez, M., et al., *Total cholesterol, HDL-cholesterol, and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997. **18**(1): p. 9-18.
96. Leardi, S., et al., *[Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications]*. *Ann Ital Chir*, 2000. **71**(2): p. 233-7.
97. van Leeuwen, H.J., et al., *Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(5): p. 1359-66.
98. Mesotten, D., et al., *Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): p. 219-26.
99. Giovannini I, C.C., Giuliante F, et al., *Hypocholesterolemia in surgical trauma, sepsis, other acute conditions and critical illness*. Kramer MA, editor. *Trends in cholesterol research*. Hauppauge (NY): Nova Science Publishers Inc., 2005: p. p. 137-61.
100. Druml, W., *Is cholesterol a conditionally essential nutrient in critically ill patients?* *Wien Klin Wochenschr*, 2003. **115**(21-22): p. 740-2.
101. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. *Jama*, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
102. Girardet, P., et al., *Score de gravité en réanimation*. Conférences d'actualisation SFAR 1999, 1999.
103. Giovannini, I., et al., *Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients*. *Intensive Care Med*, 1999. **25**(7): p. 748-51.
104. Tsai, M.H., et al., *Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis*. *J Hepatol*, 2009. **50**(5): p. 906-15.
105. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
106. Marik, P.E., *Adrenal insufficiency: the link between low apolipoprotein A-I levels and poor outcome in the critically ill?* *Crit Care Med*, 2004. **32**(9): p. 1977-8; author reply 1978-9.
107. van der Voort, P.H., et al., *HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients*. *Intensive Care Med*, 2003. **29**(12): p. 2199-203.
108. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem*. *Chest*, 2002. **122**(5): p. 1784-96.
109. Hamrahian, A.H., T.S. Oseni, and B.M. Arafah, *Measurements of serum free cortisol in critically ill patients*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(16): p. 1629-38.
110. Annane, D., *Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(6): p. 1868-9.
111. Blanco-Colio, L.M., et al., *Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins*. *Kidney Int*, 2003. **63**(1): p. 12-23.
112. Gao, F., et al., *Statins and sepsis*. *Br J Anaesth*, 2008. **100**(3): p. 288-98.
113. Diomedede, L., et al., *In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(8): p. 1327-32.
114. Pruefer, D., et al., *Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha-toxin*. *Circulation*, 2002. **106**(16): p. 2104-10.
115. Niessner, A., et al., *Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo*. *Atherosclerosis*, 2006. **189**(2): p. 408-13.
116. Arnaud, C., V. Braunersreuther, and F. Mach, *Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins*. *Trends Cardiovasc Med*, 2005. **15**(6): p. 202-6.
117. Giusti-Paiva, A., et al., *Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats*. *Shock*, 2004. **21**(3): p. 271-5.
118. Almog, Y., et al., *Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis*. *Circulation*, 2004. **110**(7): p. 880-5.

## 8. Annexes

### 8.1 Lettre au Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé

## **EVALUATION DE L’HYPOPHOSPHOREMIE ET DE L’HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION**

### **1. Préambule**

Le phosphore et le cholestérol, principaux constituants cellulaires, occupent une place centrale au sein du métabolisme.

L’hypophosphorémie et de l’hypocholestérolémie font actuellement l’objet d’études, notamment en réanimation, en faveur du suivi régulier de ces paramètres au cours de l’hospitalisation. En effet, l’hypocholestérolémie et l’hypophosphorémie, reflet d’insuffisances métaboliques, seraient vraisemblablement impliquées dans le pronostic des patients de réanimation. L’impact clinique de l’hypophosphorémie est relativement bien décrit, alors que la place de l’hypocholestérolémie reste encore à définir. Au cours de situations critiques, certaines études évoquent un lien entre l’hypocholestérolémie et/ou l’hypophosphorémie et l’émergence de complications, notamment infectieuses, et suggèrent que ces marqueurs seraient utiles comme indicateurs pronostiques.

Enfin, le CLAN recommande le suivi régulier de l’état nutritionnel et de la phosphorémie au cours du séjour en réanimation. Cette étude sur les troubles métaboliques au cours de l’hospitalisation en réanimation pourrait ainsi servir de base à des travaux complémentaires sur leur prise en charge nutritionnelle.

### **2. Objectifs**

- Préciser l’incidence de l’hypophosphorémie et l’hypocholestérolémie en réanimation post-chirurgicale sur le site de l’Hôpital Guillaume et René Laënnec du CHU de Nantes (chirurgie cardiaque, chirurgie vasculaire et neurochirurgie).
- Analyser les types de pathologies et l’évolution clinique associés à ces déficits.

- Etudier la cinétique et les variations de ces paramètres au cours de l'hospitalisation. D'après la littérature, il serait ainsi intéressant de définir à partir de quelle valeur, à partir de quel moment et sur quelle durée l'hypocholestérolémie et/ou l'hypophosphorémie devront être pris en compte. A cette baisse de la cholestérolémie, il est important d'ajouter un dosage de cholestérol HDL compte tenu de son implication au cours de la phase aiguë de l'inflammation.
- Etablir une relation entre ces troubles métaboliques et l'issue (en termes de morbidité et de mortalité) de l'hospitalisation, et évaluer le caractère prédictif des désordres.

### **3. Protocole**

Cette étude prospective porterait sur des patients consécutifs des services de réanimation post-chirurgicale de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec. Le bilan biochimique quotidien, de J1 jusqu'à la sortie du service de réanimation, serait complété par les dosages de phosphore, de cholestérol (total et HDL) plasmatique et de CRP, lorsque ceux-ci ne sont pas directement prescrits et indiqués dans les protocoles de prise en charge existant. La période de cette étude s'étendrait sur 3 mois afin d'y inclure les 500 patients nécessaires.

Il n'y aura donc pour le patient aucun prélèvement supplémentaire, aucune augmentation du volume sanguin prélevé, le prélèvement adressé quotidiennement au laboratoire étant suffisant en vue de l'ajout de ces dosages.

Les dosages du cholestérol (total et HDL), du phosphore et de la CRP, sont effectués en routine au laboratoire de biochimie de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec sur deux automates de la société Roche Diagnostics® (Hitachi 917 et Cobas 501). Les échantillons seront éliminés selon les pratiques en vigueur au laboratoire, aucun d'entre eux ne sera conservé et il n'y aura pas de constitution d'une bio-collection.

### **4. Résultats – Données patients**

Une information sera faite aux patients concernant leur participation à ce protocole de soin courant, et un accès aux résultats de cette étude leur sera possible. Les données patients seront recueillies à l'issue de l'hospitalisation en réanimation. Les résultats obtenus quotidiennement seront immédiatement intégrés au dossier patient. Ces résultats seront

informatiquement anonymisés pour ensuite être analysés statistiquement et mis en relation avec les données cliniques récoltées.

## **5. Conclusion**

Ce projet de thèse s'inscrit donc dans une étude clinico-biologique observationnelle sans modification des protocoles de prise en charge du patient. Les dosages seront ajoutés sur des prélèvements de toute façon effectués et sans modification du volume de sang prélevé. Enfin, aucun surcoût ne sera à la charge de l'hôpital, une participation externe étant prévu à cet effet.

**Fait à Nantes, le 28-01-2010**  
**Dr Odile Delaroche**  
**Laboratoire de Biochimie, CHU Nantes**

### 8.2 Lettre d'information patient

Cette information fut fournie par l'anesthésiste-réanimateur au cours de la consultation d'anesthésie, soit environ un mois avant la date du bloc programmé. Pour les patients opérés en urgence ou hospitalisés en réanimation chirurgicale sans bloc chirurgical préalable, cette note d'information fut mise à la disposition du patient.

**LABORATOIRE DE BIOCHIMIE**

**M. DENIS (PU-PH)**  
Chef de Service  
Tél : 02 40 08 75 90  
[marc.denis@chu-nantes.fr](mailto:marc.denis@chu-nantes.fr)

Nantes, le 22 Mars 2010

**HOTEL DIEU**  
**P. LUSTENBERGER (PU-PH)**  
Tél : 02 40 08 40 01  
[patrick.lustenberger@chu-nantes.fr](mailto:patrick.lustenberger@chu-nantes.fr)

**T. DEJOIE (PH)**  
Tél : 02 40 08 49 23  
[thomas.dejoie@chu-nantes.fr](mailto:thomas.dejoie@chu-nantes.fr)

**M. DENIS (PH)**  
Tél : 02 40 08 39 89  
[109elaroc.denis@chu-nantes.fr](mailto:109elaroc.denis@chu-nantes.fr)

**D. LE CARRER (PH)**  
Tél : 02 40 08 39 90  
[didier.lecarrer@chu-nantes.fr](mailto:didier.lecarrer@chu-nantes.fr)

**J.L. ORSONNEAU (PH)**  
Tél : 02 40 08 40 04  
[jeanluc.orsonneau@chu-nantes.fr](mailto:jeanluc.orsonneau@chu-nantes.fr)

**K. BACH (MCU-PH)**  
Tél : 02 40 08 40 05  
[kalyane.bach@chu-nantes.fr](mailto:kalyane.bach@chu-nantes.fr)

**E. BIGOT (MCU-PH)**  
Tél : 60 259  
[edith.bigot@chu-nantes.fr](mailto:edith.bigot@chu-nantes.fr)

**P. BLANCHARDIE (MCU-PH)**  
Tél : 02 40 08 49 47  
[philippe.blanchardie@univ-nantes.fr](mailto:philippe.blanchardie@univ-nantes.fr)

**A. ODARD (MCU-PH)**  
Tél : 60 259  
[anne.godard@chu-nantes.fr](mailto:anne.godard@chu-nantes.fr)

**C. GRATAS (MCU-PH)**  
Tél : 02 40 08 40 13  
[109elaroche.gratas@chu-nantes.fr](mailto:109elaroche.gratas@chu-nantes.fr)

**J. HARB (MCU-PH)**  
Tél : 60 259  
[jean.harb@chu-nantes.fr](mailto:jean.harb@chu-nantes.fr)

**D. MASSON (MCU-PH)**  
Tél : 02 40 08 40 08  
[109elaro.masson@chu-nantes.fr](mailto:109elaro.masson@chu-nantes.fr)

**C. AZOULAY (PA)**  
Tél : 02 40 08 40 07  
[claudine.azoulay@chu-nantes.fr](mailto:claudine.azoulay@chu-nantes.fr)

**D. DUDOUE (PA)**  
Tél : 02 40 08 40 06  
[danielle.dudouet@chu-nantes.fr](mailto:danielle.dudouet@chu-nantes.fr)

**N. GRAVELINE (PA)**  
Tél : 02 40 08 41 47  
[nolwenn.graveline@chu-nantes.fr](mailto:nolwenn.graveline@chu-nantes.fr)

**P. SUIRE [46]**  
Tél : 02 40 08 42 78  
[patricia.suire@chu-nantes.fr](mailto:patricia.suire@chu-nantes.fr)

**HOPITAL LAENNEC**

**O. DELAROCHE (PH)**  
Tél : 02 40 16 54 53

EVALUATION DE L'HYPHOPHOSPHOREMIE ET DE  
L'HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de votre hospitalisation au CHU de Nantes, Hôpital Laënnec, vous serez sollicité afin de participer à une étude de recherche biomédicale portant sur l'évaluation de l'hypocholestérolémie et l'hypophosphorémie en service de réanimation chirurgicale.

L'objectif de cette étude est de développer les connaissances dans l'analyse des troubles métaboliques post-opératoires des patients hospitalisés au sein des services de réanimation. L'évaluation de la cholestérolémie et de la phosphorémie post-opératoires permettra à terme d'affiner le suivi clinico-biologique des patients opérés. En effet, des études préalables soulignent la pertinence du suivi de ces paramètres dans la prise en charge globale des patients hospitalisés en réanimation.

Ainsi, au cours de votre consultation pré-opératoire, un médecin vous informera de cette étude clinique réalisée en accord avec le GNEDS (Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé). L’ensemble des équipes médico-chirurgicales du CHU de Nantes, Hôpital Laënnec, se tient à votre disposition pour répondre à vos interrogations concernant cette étude. Les documents d’information relatifs à ce travail sont également disponibles.

Enfin, votre prise en charge par les services de réanimation ne sera absolument pas modifiée du fait de votre participation à cette étude, et l’ensemble des données recueillies seront codées et anonymisées. Aucun prélèvement supplémentaire ne sera nécessaire et le volume sanguin prélevé restera inchangé. Le prélèvement adressé quotidiennement au laboratoire étant suffisant en vue de l’ajout d’analyses biologiques. A l’issue de cette étude, et si vous le souhaitez, vous pourrez être tenu au courant des résultats et des conclusions obtenus.

En vous remerciant d’avance de votre compréhension,

Recevez, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

**Fait à Nantes, le 22-03-2010**

**Dr Odile Delaroche**

**Laboratoire de Biochimie, CHU Nantes**

## **EVALUATION DE L'HYPOPHOSPHOREMIE ET DE L'HYPOCHOLESTEROLEMIE EN SERVICE DE REANIMATION**

### **1. Préambule**

Le phosphore et le cholestérol, principaux constituants cellulaires, occupent une place centrale au sein du métabolisme.

L'hypophosphorémie et de l'hypocholestérolémie font actuellement l'objet d'études, notamment en réanimation, en faveur du suivi régulier de ces paramètres au cours de l'hospitalisation. En effet, l'hypocholestérolémie et l'hypophosphorémie, reflet d'insuffisances métaboliques, seraient vraisemblablement impliquées dans le pronostic des patients de réanimation. L'impact clinique de l'hypophosphorémie est relativement bien décrit, alors que la place de l'hypocholestérolémie reste encore à définir. Au cours de situations critiques, certaines études évoquent un lien entre l'hypocholestérolémie et/ou l'hypophosphorémie et l'émergence de complications, notamment infectieuses, et suggèrent que ces marqueurs seraient utiles comme indicateurs pronostiques.

Enfin, le CLAN recommande le suivi régulier de l'état nutritionnel et de la phosphorémie au cours du séjour en réanimation. Cette étude sur les troubles métaboliques au cours de l'hospitalisation en réanimation pourrait ainsi servir de base à des travaux complémentaires sur leur prise en charge nutritionnelle.

### **2. Objectifs**

- Préciser l'incidence de l'hypophosphorémie et l'hypocholestérolémie en réanimation post-chirurgicale sur le site de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec du CHU de Nantes (chirurgie cardiaque, chirurgie vasculaire et neurochirurgie).
- Analyser les types de pathologies et l'évolution clinique associés à ces déficits.

- Etudier la cinétique et les variations de ces paramètres au cours de l'hospitalisation. D'après la littérature, il serait ainsi intéressant de définir à partir de quelle valeur, à partir de quel moment et sur quelle durée l'hypocholestérolémie et/ou l'hypophosphorémie devront être pris en compte. A cette baisse de la cholestérolémie, il est important d'ajouter un dosage de cholestérol HDL compte tenu de son implication au cours de la phase aiguë de l'inflammation.
- Etablir une relation entre ces troubles métaboliques et l'issue (en termes de morbidité et de mortalité) de l'hospitalisation, et évaluer le caractère prédictif des désordres.

### **3. Protocole**

Cette étude prospective porterait sur des patients consécutifs des services de réanimation post-chirurgicale de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec. Le bilan biochimique quotidien, de J1 jusqu'à la sortie du service de réanimation, serait complété par les dosages de phosphore, de cholestérol (total et HDL) plasmatique et de CRP, lorsque ceux-ci ne sont pas directement prescrits et indiqués dans les protocoles de prise en charge existant. La période de cette étude s'étendrait sur 3 mois afin d'y inclure les 500 patients nécessaires.

Il n'y aura donc pour le patient aucun prélèvement supplémentaire, aucune augmentation du volume sanguin prélevé, le prélèvement adressé quotidiennement au laboratoire étant suffisant en vue de l'ajout de ces dosages.

Les dosages du cholestérol (total et HDL), du phosphore et de la CRP, sont effectués en routine au laboratoire de biochimie de l'Hôpital Guillaume et René Laënnec sur deux automates de la société Roche Diagnostics® (Hitachi 917 et Cobas 501). Les échantillons seront éliminés selon les pratiques en vigueur au laboratoire, aucun d'entre eux ne sera conservé et il n'y aura pas de constitution d'une bio-collection.

### **4. Résultats – Données patients**

Une information sera faite aux patients concernant leur participation à ce protocole de soin courant, et un accès aux résultats de cette étude leur sera possible. Les données patients seront recueillies à l'issue de l'hospitalisation en réanimation. Les résultats obtenus quotidiennement seront immédiatement intégrés au dossier patient. Ces résultats seront

informatiquement anonymisés pour ensuite être analysés statistiquement et mis en relation avec les données cliniques récoltées.

## **5. Conclusion**

Ce projet de thèse s'inscrit donc dans une étude clinico-biologique observationnelle sans modification des protocoles de prise en charge du patient. Les dosages seront ajoutés sur des prélèvements de toute façon effectués et sans modification du volume de sang prélevé. Enfin, aucun surcoût ne sera à la charge de l'hôpital, une participation externe étant prévu à cet effet.

## **6. Prévisionnel**

La durée moyenne d'un séjour en réanimation suivi d'un séjour en soins de suite est évaluée à 1 semaine. Dans le cadre de cette étude, 500 patients consécutifs seraient inclus, soit une durée totale de séjour de 3500 jours (500 x 7). D'après cette estimation, et sur la base d'un bilan quotidien, 3500 dosages de cholestérol total et HDL, 3500 dosages de phosphore et 3500 dosages de CRP seront nécessaires.

**Fait à Nantes, le 28-01-2010**  
**Dr Odile Delaroche**  
**Laboratoire de Biochimie, CHU Nantes**

**Tableau 12 : Données cliniques détaillée des 6 populations opératoires**

Score opératoire	0		1		2		3		4		5	
Effectif	159		158		102		44		21		10	
<b>Sexe</b>												
Femme	55	34,6%	43	27,2%	31	30,4%	11	25,0%	6	28,6%	1	10,0%
Homme	104	65,4%	115	72,8%	71	69,6%	33	75,0%	15	71,4%	9	90,0%
Age	63,58 ± 14,19		61,91 ± 16,33		65,71 ± 12,63		66,57 ± 14,13		66,33 ± 16,05		57 ± 20,56	
IMC	25,95 ± 4,523		26,52 ± 4,891		27,17 ± 4,188		26,03 ± 4,111		25,95 ± 4,543		25,68 ± 5,531	
<b>Statine pré-opératoire</b>												
Oui	82	51,6%	65	41,1%	41	40,2%	20	45,5%	5	23,8%	6	60,0%
Non	72	45,3%	80	50,6%	47	46,1%	19	43,2%	13	61,9%	4	40,0%
Non-renseignée	5	3,1%	13	8,2%	14	13,7%	5	11,4%	3	14,3%	0	0,0%
<b>Topographie</b>												
<b>Cardiaque</b>	<b>93</b>	<b>58,5%</b>	<b>98</b>	<b>62,0%</b>	<b>73</b>	<b>71,6%</b>	<b>39</b>	<b>88,6%</b>	<b>18</b>	<b>85,7%</b>	<b>9</b>	<b>90,0%</b>
Aorte	8	5,0%	16	10,1%	10	9,8%	5	11,4%	1	4,8%	3	30,0%
Cavité	3	1,9%	5	3,2%	2	2,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%
Coronaire	33	20,8%	50	31,6%	33	32,4%	17	38,6%	10	47,6%	2	20,0%
Péricarde	1	0,6%	1	0,6%	6	5,9%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%
Valve	48	30,2%	25	15,8%	21	20,6%	16	36,4%	5	23,8%	2	20,0%
Divers	0	0,0%	1	0,6%	1	1,0%	0	0,0%	2	9,5%	1	10,0%
<b>Neurologie</b>	<b>44</b>	<b>27,7%</b>	<b>27</b>	<b>17,1%</b>	<b>11</b>	<b>10,8%</b>	<b>2</b>	<b>4,5%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
Exérèse	37	23,3%	18	11,4%	3	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Biopsie	5	3,1%	4	2,5%	2	2,0%	2	4,5%	0	0,0%	0	0,0%
DVE	0	0,0%	4	2,5%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	2	1,3%	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Evacuation	0	0,0%	0	0,0%	4	3,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Thoracique</b>	<b>8</b>	<b>5%</b>	<b>9</b>	<b>5,7%</b>	<b>4</b>	<b>3,9%</b>	<b>1</b>	<b>2,3%</b>	<b>1</b>	<b>4,8%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Vasculaire</b>	<b>13</b>	<b>8,2%</b>	<b>24</b>	<b>15,2%</b>	<b>12</b>	<b>11,8%</b>	<b>2</b>	<b>4,5%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>10,0%</b>
Circulation	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cou	4	2,5%	5	3,2%	4	3,9%	1	2,3%	0	0,0%	1	10,0%
Intracrânien	9	5,7%	13	8,2%	3	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Membre inf.	0	0,0%	6	3,8%	4	3,9%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Abdominale</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>1,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Hématologie</b>	<b>1</b>	<b>0,6%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Orhopédie</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>1,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
ASA	2,509 ± 0,615		2,728 ± 0,645		3,216 ± 0,753		3,386 ± 0,655		3,619 ± 0,865		4 ± 0,472	
<b>Progammation</b>												
Programmé	159	100%	90	57,0%	53	52,0%	25	56,8%	8	38,1%	0	0,0%
Semi-urgente	0	0,0%	40	25,3%	25	24,5%	11	25,0%	6	28,6%	4	40,0%
Urgente	0	0,0%	28	17,7%	24	23,5%	8	18,2%	7	33,3%	6	60,0%
Nombre d'intervention	1 ± 0		1,209 ± 0,4231		1,539 ± 0,699		1,795 ± 0,824		1,762 ± 0,768		2 ± 0,667	
<b>Chirurgie Redux</b>												
Oui	0	0,0%	2	1,3%	5	4,9%	6	13,6%	5	23,8%	3	30,0%
Non	159	100	156	98,7%	97	95,1%	38	86,4%	16	76,2%	7	70,0%
<b>CEC</b>												
Oui	80	50,3%	86	54,4%	63	61,8%	36	81,8%	19	90,5%	9	90,0%
Durée CEC (	1:06 ± 0:18		1:27 ± 0:35		1:38 ± 0:31		1:54 ± 0:57		2:25 ± 1:20		2:29 ± 1:27	
Non	79	49,7%	72	45,6%	39	38,2%	8	18,2%	2	9,5%	1	10,0%
Durée d'anesthésie (heure)	3:43 ± 0:50		4:20 ± 2:09		4:35 ± 1:41		5:59 ± 2:16		6:07 ± 1:22		6:39 ± 1:39	
<b>Transfusion (culot)</b>												
CG	0,126 ± 0,460		0,335 ± 0,857		0,814 ± 1,481		2,5 ± 2,766		2,81 ± 2,442		4,7 ± 2,71	
PFC	0,013 ± 0,159		0,089 ± 0,413		0,520 ± 1,326		1,841 ± 3,235		3,714 ± 2,493		3,3 ± 2,312	
CP	0,008 ± 0,068		0,030 ± 0,11		0,113 ± 0,279		0,367 ± 0,769		0,443 ± 1,081		0,498 ± 1,102	
IGS2	23,18 ± 11,02		25,08 ± 9,923		29,17 ± 12,78		30,34 ± 11,86		32,33 ± 12,42		40,70 ± 17,19	

**Tableau 13** : Cholestérolémie totale et HDL moyennes et CRP moyenne sur les 48 premières heures post-opératoires en fonction du score opératoire

Score opératoire	0	1	2	3	4	5
<b>Effectif</b>	159	158	102	44	21	10
<b>Cholestérol (mmol/L)</b>						
<b>moyenne</b>	3,886	3,429	3,351	2,948	2,747	2,63
<b>Ecart-type</b>	1,105	1,041	1,112	0,893	0,707	0,642
<b>médiane</b>	3,82	3,305	3,18	2,925	2,7	2,72
<b>Q1 - Q3</b>	2,98 - 4,67	2,613 - 4,085	2,715 - 3,903	2,17 - 3,608	2,29 - 3,035	2,225 - 3,015
<b>min - max</b>	1,67 - 6,61	1,57 - 7,35	1,59 - 8,52	1,61 - 4,94	1,78 - 4,56	1,51 - 3,78
<b>HDL (mmol/L)</b>						
<b>moyenne</b>	1,135	1,06	0,972	0,962	0,913	0,797
<b>Ecart-type</b>	0,389	0,334	0,339	0,306	0,299	0,248
<b>médiane</b>	1,09	1,02	0,96	0,945	0,88	0,765
<b>Q1 - Q3</b>	0,87 - 1,30	0,79 - 1,23	0,77 - 1,155	0,7325 - 1,098	0,78 - 1,08	0,67 - 0,9525
<b>min - max</b>	0,41 - 2,77	0,34 - 2,05	0,16 - 2,26	0,35 - 1,77	0,37 - 1,55	0,36 - 1,32
<b>CRP (mg/L)</b>						
<b>moyenne</b>	29,67	48,61	61,87	97,35	97,03	141,9
<b>Ecart-type</b>	43,43	67,24	79,68	86,98	99,68	61,96
<b>médiane</b>	10,7	15,25	25,43	95,58	53,8	130,1
<b>Q1 - Q3</b>	4,5 - 26,7	5,938 - 63,39	9,3 - 93,51	23,68 - 128,8	20,9 - 152,4	91,64 - 184,5
<b>min - max</b>	1,5 - 202,3	1,5 - 300,4	2,85 - 371,5	5 - 463,8	3,6 - 359	60,9 - 244,9



**Tableau 14 : Données cliniques détaillées des 10 populations formées à partir de leur score de réanimation**

Score Réanimation	0		1		2		3		4		5		6		7		8		9	
<b>Effectif</b>	204		93		76		42		26		21		20		5		3		4	
<b>Sexe</b>																				
<b>Femme</b>	65	31,9%	31	33,3%	20	26,3%	10	23,8%	10	38,5%	5	23,8%	6	30,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Homme</b>	139	68,1%	62	66,7%	56	73,7%	32	76,2%	16	61,5%	16	76,2%	14	70,0%	5	100%	3	100%	4	100%
<b>Age</b>	60,61 ± 14,86		64,39 ± 16,18		67,87 ± 12,88		67,21 ± 13,41		64,04 ± 16,33		67,38 ± 11,35		62,90 ± 15,84		68,60 ± 16,64		61 ± 19,52		72 ± 4,46	
<b>IMC*</b>	25,62 ± 4,147		26,68 ± 4,703		26,9 ± 4,552		28,07 ± 5,078		25,88 ± 5,966		27,14 ± 5,385		27,32 ± 6,059		28,28 ± 4,725		23,9 ± 6,065		25,38 ± 3,578	
<b>Statine pré-opératoire</b>																				
<b>Oui</b>	99	48,5%	40	43,0%	30	39,5%	15	35,7%	13	50,0%	11	52,4%	7	35,0%	2	40,0%	2	66,7%	0	0,0%
<b>Non</b>	93	45,6%	48	51,6%	44	57,9%	21	50,0%	9	34,6%	7	33,3%	6	30,0%	3	60,0%	1	33,3%	3	75,0%
<b>Non-renseignée</b>	12	5,9%	5	5,4%	2	2,6%	6	14,3%	4	15,4%	3	14,3%	7	35,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
<b>Chirurgie cardiaque</b>	107	52,5	67	72,0%	67	88,1%	36	85,7%	19	73,1%	13	61,9%	12	60%	3	60,0%	2	66,7%	4	100%
<b>Score Bloc</b>	0,726 ± 0,867		1,108 ± 1,016		1,645 ± 1,324		1,786 ± 1,26		2,154 ± 1,461		1,81 ± 1,167		2,5 ± 1,469		2,4 ± 1,673		2,667 ± 0,577		3,25 ± 0,957	
<b>IGS2</b>	19,85 ± 6,162		26,19 ± 9,229		26,64 ± 8,077		31,9 ± 12,88		33,04 ± 12,43		39,1 ± 12,57		50,05 ± 13,94		39,20 ± 7,981		41,67 ± 26,95		48 ± 10,10	
<b>Durée séjour réanimation</b>	1,27 ± 0,334		1,882 ± 1,293		3,724 ± 2,601		6,643 ± 6,032		8,577 ± 6,616		15,86 ± 14,33		17,7 ± 12,5		16,2 ± 15,06		31 ± 21		25,75 ± 9,03	
<b>Reprise chirurgicale</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	5	5,4%	10	13,2%	3	7,1%	5	19,2%	3	14,3%	1	5,0%	1	20,0%	1	33,3%	4	100%
<b>Non</b>	204	100%	88	94,6%	66	86,8%	39	92,9%	21	80,8%	18	85,7%	19	95,0%	4	80,0%	2	66,7%	0	0,0%
<b>Mouvement en réanimation</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	65	69,9%	37	48,7%	33	78,6%	23	88,5%	14	66,7%	16	80,0%	3	60,0%	3	100%	3	75,0%
<b>Non</b>	204	100%	28	30,1%	39	51,3%	9	21,4%	3	11,5%	7	33,3%	4	20,0%	2	40,0%	0	0,0%	1	25,0%
<b>Complication</b>																				
<b>Oui</b>	36	17,6%	45	48,4%	58	76,3%	37	88,1%	23	88,5%	21	100%	20	100%	5	100%	3	100%	4	100%
<b>Non</b>	168	82,4%	48	51,6%	18	23,7%	5	11,9%	3	11,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Nombre de complications</b>	0,221 ± 0,53		0,785 ± 0,942		1,579 ± 1,278		2,929 ± 1,644		3,654 ± 2,077		4,667 ± 2,576		5,5 ± 2,417		7,4 ± 1,673		7 ± 2		10,75 ± 4,193	
<b>Infection</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	1	1,1%	4	5,3%	6	14,3%	8	30,8%	7	33,3%	6	30,0%	4	80,0%	3	100%	4	100%
<b>Non</b>	204	100%	92	98,9%	72	94,7%	36	85,7%	18	69,2%	14	66,7%	14	70,0%	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Transfusion</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	15	16,1%	22	28,9%	9	21,4%	7	26,9%	7	33,3%	8	40,0%	4	80,0%	3	100%	4	100%
<b>Non</b>	204	100%	78	83,9%	54	71,1%	33	78,6%	19	73,1%	14	66,7%	12	60,0%	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Durée de ventilation</b>	0,151 ± 0,157		0,207 ± 0,206		0,489 ± 0,838		0,708 ± 1,666		2,082 ± 4,651		10,82 ± 14,81		10,01 ± 12,98		11,07 ± 15,88		29 ± 19,47		16,25 ± 7,182	
<b>Dialyse</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,8%	2	9,5%	6	30,0%	2	40,0%	3	100%	4	100%
<b>Non</b>	204	100%	93	100%	76	100%	42	100%	25	96,2%	19	90,5%	14	70,0%	3	60,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Décès en réanimation</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%	0	0,0%	1	4,8%	4	20,0%	3	60,0%	0	0,0%	1	25,0%
<b>Non</b>	204	100%	93	100%	76	100%	41	97,6%	26	100%	20	95,2%	16	80,0%	2	40,0%	3	100%	3	75,0%
<b>Décès à J30</b>																				
<b>Oui</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,8%	0	0,0%	1	4,8%	5	25,0%	4	80,0%	0	0,0%	1	25,0%
<b>Non</b>	204	100%	93	100%	76	100%	40	95,2%	26	100%	20	95,2%	15	75,0%	1	20,0%	3	100%	3	75,0%

**Tableau 15 : Données biologiques détaillées des 10 populations formées à partir de leur score de réanimation**

Score Réanimation	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Effectif	204	93	76	42	26	21	20	5	3	4
<b>Cholestérol total moyen (mmol/L)</b>										
Moyenne	3,812	3,504	3,192	3,055	3	2,97	3,141	2,352	2,35	2,658
Ecart-type	1,092	0,991	0,887	0,967	0,794	0,833	0,643	0,563	0,581	0,644
Médiane	3,76	3,30	3	2,91	2,855	2,79	3	2,24	2,04	2,42
Q1 - Q3	3,043 - 4,453	2,74 - 4,14	2,573 - 3,583	2,578 - 3,225	2,458 - 3,263	2,265 - 3,38	2,58 - 3,5	1,965 - 2,795	1,99 - 3,02	2,22 - 3,333
min - max	1,57 - 6,61	1,59 - 7,35	1,61 - 6,05	1,69 - 7,98	1,9 - 5,39	2,09 - 5,5	2,3 - 4,58	1,8 - 3,3	1,99 - 3,02	2,19 - 3,6
<b>Nadir Cholestérol total (mmol/L)</b>										
Moyenne	3,81	3,428	3,007	2,752	2,608	2,427	2,269	1,794	1,47	1,493
Ecart-type	1,093	0,981	0,893	0,925	0,865	0,746	0,513	0,593	0,185	0,248
Médiane	3,76	3,26	2,84	2,56	2,5	2,3	2,235	1,6	1,54	1,39
Q1 - Q3	3,043 - 4,453	2,74 - 3,935	2,348 - 3,458	2,215 - 2,928	1,84 - 3,043	1,9 - 2,675	1,9 - 2,653	1,445 - 2,24	1,26 - 1,61	1,338 - 1,75
min - max	1,57 - 6,61	1,59 - 7,35	1,61 - 5,92	1,69 - 7,33	1,57 - 5,27	1,2 - 4,32	1,2 - 3,24	1,32 - 2,83	1,26 - 1,61	1,33 - 1,86
<b>Cholestérol HDL moyen (mmol/L)</b>										
Moyenne	1,118	1,04	0,987	0,863	0,924	0,883	0,737	0,79	0,77	0,62
Ecart-type	0,371	0,296	0,304	0,275	0,415	0,357	0,213	0,351	0,293	0,073
Médiane	1,07	1,03	0,915	0,775	0,88	0,91	0,685	0,73	0,67	0,63
Q1 - Q3	0,87 - 1,288	0,815 - 1,19	0,7925 - 1,135	0,6775 - 1,053	0,6225 - 1,143	0,64 - 1,01	0,57 - 0,8975	0,515 - 1,095	0,54 - 1,1	0,545 - 0,685
min - max	0,4 - 2,77	0,47 - 1,93	0,4 - 1,79	0,34 - 1,75	0,24 - 2,12	0,33 - 1,88	0,44 - 1,23	0,44 - 1,36	0,54 - 1,1	0,53 - 0,69
<b>Nadir Cholestérol HDL (mmol/L)</b>										
Moyenne	1,117	1,006	0,909	0,747	0,729	0,657	0,448	0,606	0,257	0,27
Ecart-type	0,372	0,302	0,309	0,260	0,410	0,373	0,252	0,398	0,119	0,127
Médiane	1,07	1,02	0,85	0,715	0,635	0,59	0,345	0,52	0,22	0,26
Q1 - Q3	0,87 - 1,288	0,795 - 1,155	0,705 - 1,07	0,555 - 0,9625	0,4075 - 1,06	0,355 - 0,83	0,2475 - 0,62	0,295 - 0,96	0,16 - 0,39	0,1525 - 0,3975
min - max	0,4 - 2,77	0,3 - 1,93	0,21 - 1,73	0,16 - 1,48	0,17 - 1,85	0,14 - 1,76	0,17 - 1,17	0,28 - 1,26	0,16 - 0,39	0,13 - 0,43
<b>CRP moyenne (mg/L)</b>										
Moyenne	19,16	41,08	81,23	124,8	121,2	112	139,5	191,5	66,77	117,8
Ecart-type	31,14	45,71	58,55	63,92	68,25	41,27	62,25	110,7	30,49	35,62
Médiane	9,55	20,1	82,37	123,4	105,8	123,6	144	210,4	54,82	112,8
Q1 - Q3	4,425 - 19,35	7,05 - 65,79	20,49 - 126,2	66,06 - 178,4	69,65 - 167,3	68,31 - 140,9	93,11 - 158,9	82,92 - 290,6	44,06 - 101,4	86,7 - 154
min - max	1,5 - 199	1,5 - 207,2	3,6 - 255,5	8,8 - 242	12,8 - 263,7	54,23 - 188,4	55,96 - 302,6	80,61 - 342,7	44,06 - 101,4	80,46 - 165,3
<b>CRP maximale (mg/L)</b>										
Moyenne	21,95	66,6	146,6	226,9	235,7	252,4	315,1	324,3	196,2	284,8
Ecart-type	35,52	85,32	106,3	117,7	121,7	94,62	112,2	180,1	66,12	159,1
Médiane	10,7	20,9	170,2	241,6	245,7	240,4	270,1	271,1	176,4	239,5
Q1 - Q3	4,425 - 23,58	7,5 - 96,15	28,93 - 239,7	160,8 - 309,7	152,4 - 324,3	176,9 - 324,9	242,2 - 424	147,7 - 500,5	142,3 - 170	168,1 - 446,8
min - max	1,5 - 237,1	1,5 - 397,3	3,6 - 389,1	8,8 - 564	12,8 - 490,4	104,1 - 470,5	160,7 - 527,7	134,4 - 592,2	142,3 - 170	146,1 - 514,1

**Tableau 16 :** Topographie infectieuse et identification des germes bactériens et fongiques impliqués

Topographie			Germes				
	n	%	Types de germes		n	%	
Pulmonaire	38	48,7%		Sans germe retrouvé	19	23,8%	
Sepsis / Choc septique	14	18,0%	<b>Germes Aérobie</b>				
Urines	14	18,0%	<b>Gram négatif</b>	<i>Escherichia coli</i>	13	16,3%	
Endocardite	4	5,1%		<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,5%	
Cathéter	3	3,9%		<i>Serratia marcesens</i>	2	2,5%	
Abcès	1	1,3%		<i>Citrobacter koserii</i>	1	1,3%	
Mediastinite	1	1,3%		<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,3%	
Méningite	1	1,3%		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	12,5%	
Pyélonéphrite	1	1,3%		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,5%	
ORL	1	1,3%		<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,3%	
				<i>Haemophilus influenzae</i>	5	6,3%	
				<b>Gram positif</b>	<i>Enterococcus spp.</i>	8	10,0%
					<i>Staphylococcus aureus</i>	7	8,8%
					<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,3%
					<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,3%
			<i>Streptococcus sanguinis</i>		1	1,3%	
			<i>Listeria monocytogenes</i>		1	1,3%	
			<b>Germes Anaérobies</b>				
				<i>Bacteroides spp.</i>	1	1,3%	
				<i>Fusobacterium spp.</i>	1	1,3%	
				<i>Prevotella spp.</i>	1	1,3%	
			<b>Infections fongiques</b>				
				<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1,3%	
				<i>Rhizomucor pusillus</i>	1	1,3%	

**Tableau 17** : Biologie des patients ayant présenté au moins une valeur de cholestérol HDL inférieure à 0,518 mmol/L.

[HDL] mmol/L	>0,518	<0,518	p
<b>Effectif</b>	439	55	
<b>Cholestérol total moyen (mmol/L)</b>			
<b>moyenne</b>	3,544	2,753	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	1,050	0,611	
<b>médiane</b>	3,32	2,58	
<b>Q1 - Q3</b>	2,80 – 4,18	2,29 – 3,19	
<b>min - max</b>	1,59 – 7,98	1,57 – 4,40	
<b>Cholestérol HDL moyen (mmol/L)</b>			
<b>moyenne</b>	1,072	0,574	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	0,329	0,160	
<b>médiane</b>	1,030	0,550	
<b>Q1 - Q3</b>	0,83 – 1,22	0,47 – 0,64	
<b>min - max</b>	0,52 – 2,77	0,24 – 1,1	
<b>CRP moyenne (mg/L)</b>			
<b>moyenne</b>	49,79	131,1	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	57,77	70,88	
<b>médiane</b>	19,9	125,3	
<b>Q1 - Q3</b>	6,9 – 83,99	80,86 – 178,41	
<b>min - max</b>	1,5 – 342,7	3,1 – 302,6	
<b>Nadir Cholestérol total (mmol/L)</b>			
<b>moyenne</b>	3,432	2,123	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	1,081	0,675	
<b>médiane</b>	3,23	1,94	
<b>Q1 - Q3</b>	2,64 – 4,08	1,65 – 2,46	
<b>min - max</b>	1,57 – 7,35	3,1 – 302,6	
<b>Nadir cholestérol HDL (mmol/L)</b>			
<b>moyenne</b>	1,025	0,335	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	0,347	0,111	
<b>médiane</b>	0,98	0,33	
<b>Q1 - Q3</b>	0,77 – 1,2	0,23 – 0,44	
<b>min - max</b>	0,52 – 2,77	0,13 – 0,51	
<b>CRP maximale (mg/L)</b>			
<b>moyenne</b>	85,18	273,2	<0,0001
<b>Ecart-type</b>	105,9	147,6	
<b>médiane</b>	23,4	270	
<b>Q1 - Q3</b>	7,7 – 163,9	176,1 – 341,3	
<b>min - max</b>	1,5 – 470,5	3,1 – 592,2	

**Tableau 18 :** Analyse cinétique de la cholestérolémie totale au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie totale moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif	273	96	56	33	21	12	9						
Moyenne	3,486	4,023	3,239	3,14	3,424	3,264	3,73						
Ecart-type	0,995	1,212	0,895	0,735	1,145	0,989	1,296						
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	70	18	59	27	44	25	29	19	17	10	14	9	11
Moyenne	3,192	3,217	2,856	3,086	2,88	3,146	2,998	3,009	3,029	2,927	2,905	3,113	2,941
Ecart-type	1,06	1,502	0,785	1,327	0,729	1,404	0,9044	0,848	0,864	0,598	0,773	0,521	0,815
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	24	10	28	11	22	12	14	14	14	13	11	14	14
Moyenne	3,098	2,719	2,458	3,138	2,588	2,63	2,542	3,009	2,835	2,956	2,733	3,331	2,821
Ecart-type	1,33	1,226	0,944	1,152	0,750	0,691	0,774	0,860	0,787	0,992	0,694	1,227	0,880
<b>p</b>	<b>0,0050</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,0006</b>	0,5309	<b>0,0110</b>	0,3586	<b>0,0189</b>	0,9855	0,4872	0,8282	0,6029	0,9498	0,6614
Jours post-opératoires	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J24	J25	J26
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie totale moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif													
Moyenne													
Ecart-type													
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	7	8	6	8		6		7					
Moyenne	3,13	3,04	2,992	2,953		2,685		2,93					
Ecart-type	0,621	0,666	0,527	0,934		0,607		0,470					
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	10	12	6	9		9	5		5	7	7		7
Moyenne	3,145	2,668	3,173	2,732		2,777	2,8		2,714	2,916	3,074		3,074
Ecart-type	1,245	0,736	0,378	0,680		0,642	0,887		0,665	0,631	0,905		1,082
<b>p</b>	0,2222	0,1768	0,6304	0,8148		0,8596							

**Tableau 19 : Analyse cinétique de la cholestérolémie HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.**

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie HDL moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif	273	96	56	33	21	12	9						
Moyenne	1,015	1,205	1,057	1,031	0,8843	0,8767	0,9089						
Ecart-type	0,3128	0,4148	0,3023	0,2653	0,2474	0,2617	0,1168						
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	70	18	59	27	44	25	29	19	17	10	14	9	11
Moyenne	0,9821	0,89	1,038	0,7893	0,8486	0,7252	0,7028	0,7205	0,6271	0,598	0,7414	0,67	0,7482
Ecart-type	0,3495	0,2734	0,465	0,4408	0,4027	0,4124	0,2876	0,3473	0,2085	0,18	0,2083	0,2534	0,2791
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	24	10	28	11	22	12	14	14	14	13	11	14	14
Moyenne	0,8158	0,9889	0,7671	0,7255	0,5477	0,6858	0,555	0,5986	0,6057	0,5638	0,5145	0,7814	0,6043
Ecart-type	0,3299	0,2277	0,3628	0,389	0,2483	0,3922	0,2705	0,346	0,2913	0,2981	0,2606	0,3384	0,2893
<b>p</b>	<b>0,0111</b>	<b>0,0045</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0088</b>	<b>0,0005</b>	0,2698	<b>0,0048</b>	0,3818	1	0,733	<b>0,0266</b>	0,4121	0,1798
Jours post-opératoires	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J24	J25	J26
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie HDL moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif													
Moyenne													
Ecart-type													
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	7	8	6	8		6		7					
Moyenne	0,7371	0,8263	0,6983	0,8		0,6817		0,7729					
Ecart-type	0,2815	0,2366	0,2444	0,2081		0,1026		0,2324					
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	10	12	6	9		9	5		5	7	7		6
Moyenne	0,703	0,6192	0,6467	0,8067		0,8056	0,512		0,628	0,8657	0,8357		0,8333
Ecart-type	0,2654	0,2948	0,3203	0,2278		0,309	0,1972		0,2436	0,2178	0,3439		0,2334
<b>p</b>	0,7396	0,1322	0,6298	1		0,3277							

**Tableau 20 : Analyse cinétique de la CRP au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction du score de réanimation.**

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie CRP moyenne (mg/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif	273	153	50	38	20	14	8	6					
Moyenne	11,58	30,05	180,9	181,2	122,1	92,99	47,39	73,27					
Ecart-type	20,73	32,49	89,94	91,17	56,54	68,28	26,87	55,95					
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	69	30	56	29	43	24	30	17	20	11	15	9	13
Moyenne	25,12	78,3	259,2	202,6	179,6	136,4	119,7	108,3	87,5	102,1	80,11	113,4	69,33
Ecart-type	40,94	94,82	99,95	94,66	83,71	87,01	95,87	67,02	62,06	68,93	63,78	80,54	68,45
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	24	12	26	11	20	15	15	14	12	13	11	15	15
Moyenne	53,61	160,6	249,5	274,9	224,2	183,9	165,8	148	128	119,6	120,9	110,2	85,21
Ecart-type	67,02	154,3	96,82	147,8	114,4	116,1	142,2	110,6	114,1	101	110	82,33	86,3
<b>p</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>	0,0949	<b>0,0027</b>	0,0573	<b>0,0184</b>	0,3239	0,3403	0,862	0,3776	0,9051	0,7125
Jours post-opératoires	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J24	J25	J26
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie CRP moyenne (mg/L) au cours de l'hospitalisation</b>													
<b>Groupe 0-2</b>													
Effectif													
Moyenne													
Ecart-type													
<b>Groupe 3-5</b>													
Effectif	6	10	5	9		7		6				5	
Moyenne	125,8	43,78	124	53,97		26,97		39,52				20,94	
Ecart-type	46,48	56,41	135,1	54,4		23,42		23,98				18,29	
<b>Groupe 6-9</b>													
Effectif	11	12	7	9	5	8	6		5	6	6	6	7
Moyenne	107,2	83,62	116,5	85,88	97,1	99,6	87,65		66,06	89,48	61,23	79,52	55,13
Ecart-type	88,62	71,16	94,61	56,6	106,4	112,3	81,56		11,28	82,39	61,79	85,57	61
<b>p</b>	0,3146	<b>0,0443</b>	0,7551	0,2224		0,1206						0,1255	



**Tableau 21** : Analyse cinétique de la cholestérolémie totale au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie totale moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
Effectif	361	117	133	67	80	43	49	33	31	20	24	20	24	14	19	8	18	6	14
Moyenne	3,414	3,859	2,947	3,131	2,979	3,144	3,049	3,167	2,957	3,005	2,803	3,314	2,828	3,085	2,824	2,969	2,770	2,733	2,795
Ecart-type	1,034	1,301	0,887	1,027	0,889	1,204	1,020	0,898	0,826	0,848	0,745	1,070	0,890	1,169	0,734	0,447	0,817	0,852	0,590
<b>Décès</b>																			
Effectif	6	7	10	4	7	6	3	4		4		4		4		4			
Moyenne	2,833	2,839	2,677	2,915	2,464	2,363	2,223	2,565		2,568		3,055		3,01		3,31			
Ecart-type	1,26	1,337	1,123	1,476	0,8627	0,6516	0,0808	0,3943		0,5153		0,3584		0,0469		0,4047			
p	0,1368	<b>0,0407</b>	0,2729	0,6179	<b>0,0313</b>	0,1059	0,0842	0,1949		0,4282									
Jours post-opératoires	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J29	J30	J31	J32	J33	J35	J36	J39	
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie totale moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
Effectif	8	11	6	11	5	11	4	9	5	6	5	6	4	4	5	3	3	3	
Moyenne	2,836	2,884	3,065	3,090	3,150	3,117	3,360	3,041	3,678	3,105	3,278	3,375	3,118	3,368	3,446	3,243	2,793	3,203	
Ecart-type	0,721	0,488	0,769	0,654	0,810	0,778	0,950	0,930	0,662	1,331	0,703	1,623	0,615	2,126	0,530	0,301	0,763	0,281	
<b>Décès</b>																			
Effectif																			
Moyenne																			
Ecart-type																			
p																			

**Tableau 22** : Analyse cinétique de la cholestérolémie HDL au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie HDL moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
<b>Effectif</b>	361	119	133	66	80	43	49	33	31	20	24	20	24	14	19	8	18	6	14
<b>Moyenne</b>	1	1,153	0,9962	0,8974	0,7929	0,7719	0,7153	0,68	0,6374	0,605	0,6696	0,76	0,6875	0,7143	0,7274	0,7525	0,7894	0,605	0,7929
<b>Ecart-type</b>	0,3233	0,4054	0,4008	0,3784	0,3317	0,3645	0,2823	0,3366	0,2565	0,2529	0,2654	0,3041	0,2863	0,2323	0,2697	0,267	0,214	0,3445	0,2124
<b>Décès</b>																			
<b>Effectif</b>	6	7	10	4	7	6	3	4		4		4		4		4			
<b>Moyenne</b>	0,715	0,9971	0,94	0,7625	0,6471	0,615	0,4267	0,5575		0,5575		0,66		0,7225		0,5125			
<b>Ecart-type</b>	0,2576	0,3493	0,4301	0,4385	0,6178	0,4635	0,0416	0,3108		0,3308		0,3144		0,3711		0,2358			
<b>p</b>	<b>0,0335</b>	0,2892	0,7217	0,6487	<b>0,051</b>	0,1948	<b>0,052</b>	0,5905		0,7274									
Jours post-opératoires	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J29	J30	J31	J32	J33	J35	J36	J39	
<b>Etude de la variation de la cholestérolémie HDL moyenne (mmol/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
<b>Effectif</b>	8	11	6	11	5	11	4	8	5	6	5	6	4	4	5	3	3	3	
<b>Moyenne</b>	0,5913	0,8418	0,710	0,914	0,748	0,856	0,770	0,865	0,808	0,908	0,676	0,870	0,730	0,898	0,788	0,760	0,970	0,737	
<b>Ecart-type</b>	0,1441	0,2173	0,151	0,193	0,098	0,285	0,124	0,215	0,189	0,214	0,085	0,138	0,045	0,205	0,212	0,114	0,445	0,076	
<b>Décès</b>																			
<b>Effectif</b>																			
<b>Moyenne</b>																			
<b>Ecart-type</b>																			
<b>p</b>																			

**Tableau 23** : Analyse cinétique de la CRP au cours de l'hospitalisation en réanimation chirurgicale en fonction de l'issue.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18
<b>Etude de la variation de la CRP moyenne (mg/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
<b>Effectif</b>	360	187	122	75	75	48	51	33	31	22	24	21	27	14	22	8	19	6	14
<b>Moyenne</b>	15,99	41,98	227,5	194,6	172,1	127	120,2	108,2	97,75	88,38	99,47	101,1	75,39	96,36	58,36	104,7	69,01	134,8	69,63
<b>Ecart-type</b>	29,67	60,36	104,2	95,01	91,78	87,54	110,5	75,38	81,07	66,83	89,89	75,34	76,05	54,63	59,4	106,8	54,86	125,8	91,19
<b>Décès</b>																			
<b>Effectif</b>	6	8	10	3	8	5		4		4	3	4		4		4			
<b>Moyenne</b>	70,57	128,1	229,8	397,4	218,2	247,5		195,6		197,5	56,17	142,6		165,6		149,5			
<b>Ecart-type</b>	95,28	158,7	70,69	180,5	100	119,9		145,7		129,7	37,7	109,1		112,9		117,8			
<b>p</b>	0,0883	0,1069	0,7115	<b>0,0427</b>	0,244	<b>0,0234</b>		0,1786		<b>0,0302</b>	0,6713	0,394		0,3128		0,4606			
Jours post-opératoires	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J29	J30	J31	J32	J33	J35	J36	J39	
<b>Etude de la variation de la CRP moyenne (mg/L) au cours de l'hospitalisation</b>																			
<b>Survie</b>																			
<b>Effectif</b>	9	10	7	10	6	11	6	11	6	5	6	5	4	4	6	4	3	3	
<b>Moyenne</b>	62,04	50,3	44,87	63,82	40,92	42,92	76,13	43,66	80,02	65,26	59,93	56,52	28,2	48,3	25	12,83	42,03	17,73	
<b>Ecart-type</b>	39,46	55,18	23,07	70,56	29,78	49,85	86,26	51,78	102,3	75,52	52,55	29,66	13,93	37,51	20,31	5,334	32,84	2,822	
<b>Décès</b>																			
<b>Effectif</b>																			
<b>Moyenne</b>																			
<b>Ecart-type</b>																			
<b>p</b>																			



**Tableau 24 :** Evolution post-opératoire sur une semaine de la cholestérolémie totale en fonction du score opératoire.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
<b>Groupe 0-1</b>								
Effectif	281	82	68	27	38	19	23	14
Moyenne	3,517	4,16	3,032	3,196	3,067	3,328	3,173	3,336
Ecart-type	1,006	1,215	0,9446	1,067	1,025	1,141	1,095	0,9804
<b>Groupe 2-3</b>								
Effectif	111	33	59	32	36	22	22	14
Moyenne	3,267	3,283	2,968	3,209	2,834	3,033	2,79	2,977
Ecart-type	1,088	1,33	0,8486	1,155	0,822	1,309	0,9238	0,7697
<b>Groupe 4-5</b>								
Effectif	25	9	16	12	13	8	7	9
Moyenne	2,982	2,43	2,341	2,707	2,845	2,429	3,106	2,931
Ecart-type	0,957	0,409	0,7247	0,5175	0,6431	0,5725	0,983	0,8731
<b>p</b>	<b>0,0017</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0259</b>	0,3494	0,4695	0,0978	0,4107	0,4539

**Tableau 25 :** Evolution post-opératoire sur une semaine de la cholestérolémie HDL en fonction du score opératoire.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
<b>Groupe 0-1</b>								
Effectif	231	84	68	27	38	19	23	14
Moyenne	1,032	1,246	0,9982	1,026	0,8063	0,9095	0,7135	0,7586
Ecart-type	0,324	0,423	0,3741	0,4	0,3705	0,4077	0,3136	0,3355
<b>Groupe 2-3</b>								
Effectif	111	34	59	31	36	22	22	14
Moyenne	0,9446	0,9429	1,059	0,8335	0,8017	0,7009	0,69	0,655
Ecart-type	0,3261	0,264	0,4274	0,3168	0,3638	0,3209	0,2498	0,3226
<b>Groupe 4-5</b>								
Effectif	25	8	16	12	13	8	7	9
Moyenne	0,8884	0,93	0,7194	0,7275	0,6508	0,5225	0,6771	0,5422
Ecart-type	0,2677	0,2713	0,3124	0,412	0,309	0,3115	0,3106	0,3343
<b>p</b>	<b>0,009</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,01</b>	<b>0,0392</b>	0,2777	0,0364	0,8956	0,3168

**Tableau 26 :** Evolution post-opératoire sur une semaine de la CRP en fonction du score opératoire.

Jours post-opératoires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
<b>Groupe 0-1</b>								
Effectif	230	135	61	33	34	23	21	14
Moyenne	12,52	28,81	230,4	179,1	180,2	135,1	122,6	119,2
Ecart-type	27,65	34,94	106,7	114,2	87,38	93,88	110,2	69,11
<b>Groupe 2-3</b>								
Effectif	111	49	54	35	13	8	7	9
Moyenne	20,33	74,02	205,3	207	178,1	134,4	128,4	102,7
Ecart-type	30,95	99,09	78,57	71,8	88,52	96,08	121,5	103,6
<b>Groupe 4-5</b>								
Effectif	25	11	17	10	14	6	9	7
Moyenne	41,78	123,4	288,7	262,8	163,8	166,8	103,2	148,7
Ecart-type	56,76	114,8	126,5	150,6	120,1	119,8	84,23	80,92
<b>p</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,043</b>	0,1667	0,4924	0,8841	0,8832	0,1826

**Tableau 27 :** Corrélations entre les valeurs biologiques et les critères de gravité opératoire et de réanimation.

<b>Opératoire (valeurs biologiques moyennes sur J0 à J2)</b>					
	ASA	Durée d'anesthésie	Durée de CEC	CRP	
<b>Effectif</b>	494	494	292	494	
<b>Cholestérol total (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,271	-0,345	-0,238	-0,283	
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
<b>Cholestérol HDL (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,136	-0,297	-0,179	-0,218	
<b>p</b>	0,0024	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
<b>CRP (mg/L)</b>					
<b>r</b>	0,29	0,213	0,267	-	
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	-	
<b>Réanimation (valeurs biologiques moyennes sur l'hospitalisation)</b>					
	IGS2	Durée de séjour en réanimation	nombre de complications	Durée de ventilation	CRP moyen
<b>Effectif</b>	494	494	494	494	494
<b>Cholestérol total (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,315	-0,289	-0,299	-0,337	-0,313
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Nadir cholestérol total (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,406	-0,486	-0,441	-0,452	-0,455
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Cholestérol HDL (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,253	-0,346	-0,249	-0,291	-0,308
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Nadir Cholestérol HDL (mmol/L)</b>					
<b>r</b>	-0,348	-0,537	-0,397	-0,397	-0,472
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>CRP (mg/L)</b>					
<b>r</b>	0,356	0,683	0,564	0,36	-
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	-
<b>Maximum CRP (mg/L)</b>					
<b>r</b>	0,368	0,738	0,606	0,402	-
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	-

**Vu, le Président du Jury,**

Jean-Marie BARD

**Vu, le Directeur de Thèse,**

Edith Bigot-Corbel

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

Alain Pineau

---

Nom : **L'HIRONDEL**

Prénom : **Julien**

Titre : **Intérêt du suivi de la cholestérolémie en réanimation chirurgicale**

---

**Résumé :**

Le cholestérol est essentiel. Ses propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses, son implication membranaire et sa contribution au métabolisme stéroïdien lui confèrent une importance capitale. Les patients de réanimation chirurgicale sont vulnérables. L'agression chirurgicale, les complications post-opératoires septique et multiviscérale, amènent à considérer ces patients autrement.

Cette étude prospective de 3 mois est fondée sur l'analyse de 494 hospitalisations de réanimation chirurgicale. Le cholestérol total et HDL, ainsi que la CRP, ont été dosés toutes les quarante huit heures, de l'entrée à la sortie du service de réanimation. Afin d'évaluer l'impact de l'intervention chirurgicale et de l'évolution post-opératoire sur la cholestérolémie, des scores de gravité ont été établis par addition de critères de gravité préalablement retenus. L'hypocholestérolémie profonde est fréquente en réanimation chirurgicale. La diminution de cholestérolémie totale et HDL des premières 48 heures est corrélée à l'importance de l'acte chirurgical. Sur l'ensemble de l'hospitalisation, l'hypocholestérolémie, notamment HDL, est significativement associée à une évolution critique, dans un contexte inflammatoire intense et généralement septique. Le risque relatif de décès à 30 jours multiplié par dix (RR = 10,64) chez les patients ayant présenté une valeur de cholestérol HDL inférieure à 0,518 mmol/L.

Le suivi de la cholestérolémie, notamment HDL, constitue un outil diagnostique et pronostique pertinent dans l'évaluation du statut clinique et métabolique des patients de réanimation chirurgicale.

---

**MOTS-CLES** : HYPOCHOLESTEROLEMIE, REANIMATION CHIRUGICALE, INFLAMMATION, CINETIQUE, PRONOSTIC.

---