

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-228

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en Anesthésie-Réanimation

par

Paul ROOZE

Né le 10 juillet 1989 à Pueblo Colorado, Etats-Unis d'Amérique

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2019

**Évaluation de l'impact d'un support nutritionnel adapté à un monitoring
biologique chez les patients de réanimation,
une étude monocentrique avant-après**

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

A mon grand-père, le Docteur André MAZIN

Remerciements

À mon président de Jury, Monsieur le Professeur Asehnoune,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de la juger. Je vous en remercie. Votre autorité dans le domaine de l'anesthésie-réanimation, comme dans votre service, et votre proximité avec vos internes invitent à se lancer dans la recherche fondamentale et dans la carrière hospitalière. Vous savez partager vos vastes connaissances et votre grande expérience. Vous savez guider par vos conseils et vos encouragements. Vous savez aussi exiger et faire confiance afin de responsabiliser. Veuillez recevoir ma gratitude et mon profond respect.

À mon directeur de thèse, le Professeur Antoine Roquilly,

En quête de révolutionner l'approche médicale et de penser la médecine du futur, tu offres un œil novateur sur l'anesthésie-réanimation et sur les nouveaux enjeux de la recherche fondamentale. Ta vivacité à débloquer les situations les plus complexes et ta patience envers tous restent un modèle d'exigence. Les nombreux échanges au labo ouvrent un champ d'exploration vaste et motivant. Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse. Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements dans les moments difficiles et ta disponibilité sans faille.

A mon juge, Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC,

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement. Votre sens clinique et votre rigueur ont marqué ma formation tout au long de mon internat. Vous savez transmettre combien l'anesthésie-réanimation cardio-thoracique est une discipline noble et passionnante. Je vous en remercie de tout le temps que vous passez au service des étudiants et vous en suis reconnaissant. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et je vous en suis gré.

A mon juge, Monsieur le Docteur R. CINOTTI,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Un merci tout particulier pour ton aide et ton apport à ce travail. Sans ton aide de statisticien émérite, cette thèse n'aurait pu aboutir. Je t'en suis profondément reconnaissant. Merci enfin pour avoir poussé le perfectionnisme et la conscience professionnelle, le week-end venu, jusque dans des travaux appliqués sur la nutrition grillée, hypercalorique et hyperprotidique. Sois assuré de toute ma respectueuse considération.

A tout le service d'anesthésie et réanimation Nazairien et Nantais, grâce à qui j'ai tellement appris.

Au personnel infirmier et aide-soignant du bloc opératoire et de réanimation ainsi qu'au personnel de recherche clinique et au laboratoire EA 3826, merci pour votre confiance et votre gentillesse.

Au personnel des archives, qui a durement œuvré dans l'ombre avec efficacité et sympathie.

A mes futurs collègues, avec qui travailler est un plaisir de tous les jours, heureux d'intégrer cette belle équipe de réanimation et du bloc urgence.

A mes parents, jamais je n'aurais pu imaginer meilleure éducation et une telle bienveillance. J'espère un jour atteindre autant de dévouement et de générosité envers mon prochain. Merci infiniment.

A ma sœur, future mère de famille, à aucun moment je n'ai douté de tes capacités à transmettre les valeurs qui nous ont été inculquées. Merci pour tous ces moments partagés ensemble, j'espère qu'ils se poursuivront pour longtemps et que nous les partagerons désormais à plusieurs. Merci à Emerick de rendre chaque jour ma sœur si heureuse.

A Françoise et au Dr Henri Le Penndu, merci infiniment de m'accueillir dans votre famille, avec tant de générosité et de m'apporter une source d'inspiration d'une richesse inestimable lors d'épreuves littéraires parcourues ensemble.

A mes grands-parents, qui m'ont assuré une jeunesse douce et généreuse.

A tous mes bons rôtis poitevins, cette grande famille avec qui je partage cette passion commune pour la musique, de m'avoir permis d'étendre mon éventail musical vers des horizons plus ensoleillés.

Aux copains de fête nantais, pour tous ces beaux moments passés ensemble.

A mon vendeur de granulés pour cochons berlinois, en espérant que notre entreprise se pérennise pour de nombreuses années.

Au meilleur collègue, au bloc ou dans les airs, la TAF a bien fait le Taff.

A mon cher compère, fidèle serviteur du vrai empereur, Marc Aurèle, heureux et chanceux de t'avoir avec moi depuis tout ce temps.

A mon bon collègue, binôme inséparable à l'hôpital ou sur la faille, probablement un peu stressé au moment où il lira ces quelques mots.

A mon surfeur du soir, à toutes ces belles sessions partagés ensemble.

A mon premier binôme nazairien, merci de m'avoir offert de si belles rencontres brestoises.

Au bon compagnon de copain Paul, pour ta perpétuelle bonne humeur et de ton optimisme sans faille, merci de nous avoir fait confiance et de construire votre nouvelle vie à nos côtés.

A mon grand escogriffe, merci pour ces solides sessions, les pieds dans le sable ou autours des platines, passées ensemble.

A mon colosse de gentillesse, heureux que tu deviennes Nantais à ton tour.

A mon cher ami, que ta générosité et ta polaire jaune nous apporte encore de bons moments ensemble.

A ma chère Marguerite, aucun de mes mots ne pourront jamais exprimer ma gratitude et mon amour pour toi.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	6
MATERIEL ET METHODES.....	11
• Type d'étude	
• Aspects éthiques	
• Population	
• Design de l'étude	
• Critère de jugement principal	
• Critères de jugement secondaire	
• Définitions	
• Recueil de données	
• Analyse statistique	
RESULTATS.....	21
• Caractéristiques de la population	
• Application du protocole	
• Impact du protocole sur la nutrition en réanimation	
• Le critère de jugement principal	
• Critères de jugement secondaires	
DISCUSSION	32
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
ANNEXES	49
RESUME	52

Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
cm	Centimètre
DOOR	Desirability Of Outcome Ranking
DS	Déviation Standard
ESV	Épreuve de Sevrage de Ventilation mécanique
GNEDS	Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé
IGSII	Indice de Gravité Simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISO	Infection de Site Opératoire
Jn1	Premier jour de l'introduction de la nutrition
kg	Kilogramme
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NA	Nez Artificiel
ND	donnée Non Disponible
ORL	Oto Rhino Laryngé
PO	<i>Per Os</i>
VNI	Ventilation Non Invasive
WIND	Weaning outcome according to a new definition

Introduction

Alors que quarante pourcent des patients sont d'ores et déjà dénutris à l'admission (1), le support nutritionnel est un enjeu qui concerne tous les patients hospitalisés en réanimation pendant plus de quarante-huit heures (2). Les modifications métaboliques intenses engendrées par les pathologies conduisant les patients dans nos unités de soins intensifs, nous poussent en effet à instaurer un support nutritionnel rapide et adapté, pour prévenir un déficit énergétique potentiellement profond, dont l'impact est majeur pour leur devenir (3). Un soutien nutritionnel inadapté impacte le devenir des patients sur de multiples facettes de la prise en charge comme le sevrage de la ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation, la durée de ventilation mécanique et la survenue d'infection. (4)

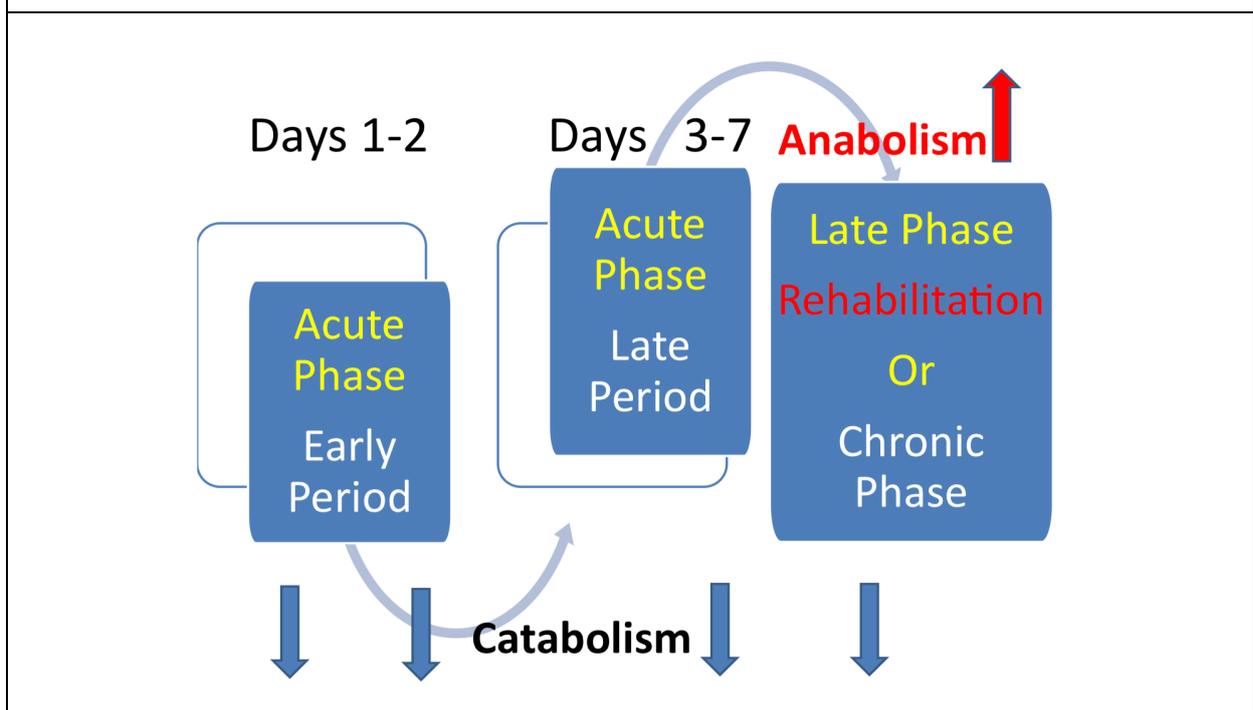
Après plusieurs décennies de recherche, la quantité d'apport énergétique à administrer aux patients de réanimation demeure un sujet de controverse. Les données de la littérature ont démontré que l'équilibre entre sous-nutrition et surnutrition est précaire et que ces deux situations sont délétères (5-8) (9). Déterminer la posologie calorique nécessaire à apporter aux patients revient à calculer et combler la dépense énergétique de base des patients. L'une des difficultés est que les besoins métaboliques du patient varient chronologiquement au cours de son hospitalisation, étant changeants à chaque nouvelle complication infectieuse ou hémorragique (10). Sur le plan physiopathologique, il existe deux grandes phases métaboliques distinctes (11). La phase primaire, ou catabolique, débute par une phase de sidération hyper-aigüe et se prolonge par une phase subaigüe catabolique avec une perte protéique forte par la consommation des substrats énergétiques endogènes. La seconde phase dite tardive correspond à la phase de reconstruction, anabolique.

A la phase initiale, l'excès de nutrition semble être le plus délétère (6). L'évolution actuelle de la prise en charge nutritionnelle à la phase initiale tend vers une restriction des apports nutritionnels à la phase initiale (2,12). Cependant, l'application généralisée d'une restriction énergétique ne modifie pas le devenir des patients de réanimation (13). Cette restriction est probablement bénéfique pour certains patients. Cette sous-population de patients pourrait correspondre à ceux qui vont développer un syndrome de renutrition (14). La forme la plus caricaturale du syndrome de renutrition est celle décrite chez les patients

profondément dénutris (anorexie mentale, etc) (15). Néanmoins, une forme plus fruste ou syndrome de dénutrition débutant peut survenir en moins de quarante-huit heures chez nos patients de réanimation. Les définitions actuelles et la prise en charge des syndromes de renutrition restent débattues (16). Certains auteurs suggèrent une définition comprenant un faisceau d'arguments associant un contexte de dénutrition, une hypophosphorémie et une répercussion clinique (17,18). Cependant, les outils actuels ne permettent pas un dépistage correct d'un état de dénutrition à l'admission en réanimation (19), ainsi les scores issus de ce faisceau d'arguments ont de très faibles valeurs prédictives (20,21). D'autres auteurs proposent une définition purement biologique, avec une phosphorémie inférieure à 0.65 mmol/L accompagnée d'une diminution de 0.15 mmol/L à l'introduction de la nutrition (14). L'abolition du contexte et des répercussions cliniques de cette définition scinde les populations de réanimation en deux groupes. D'un côté les patients présentant un syndrome de renutrition avec des répercussions cliniques importantes et de l'autre les patients ayant une chute isolée de la phosphorémie. Cette chute brutale de la phosphorémie à l'introduction de la nutrition sans manifestation clinique grave ni dénutrition sévère, est une réaction métabolique appelée « hypophosphorémie de renutrition » (22). Cette dernière est très largement sous-estimée en réanimation car très souvent non recherchée, et son incidence est estimée jusqu'à 34% (23,24). Ce syndrome de renutrition débutant, peut survenir chez des patients potentiellement non dénutris. Ceci s'explique par la modification des voies métaboliques lors d'une agression sévère. En effet à la phase initiale, les voies métaboliques du patient agressé sont majoritairement celles du catabolisme protéique, avec une oxydation majeure des acides aminés induisant ainsi en quarante-huit heures un état de dénutrition sévère (25). En 2016, le dépistage et le traitement des hypophosphorémies de renutrition ont montré une baisse la morbi-mortalité des patients de réanimation (14). Sa prise en charge consiste donc à supplémer en phosphore mais surtout à revoir les objectifs énergétiques à la baisse. La prise en charge des troubles hydroélectrolytiques en réanimation est chose courante et aisée, l'objectif principal était donc la restriction énergétique (26). Cette baisse des apports énergétiques sera guidée par la gravité et l'intensité du syndrome de renutrition, dont le témoin est l'évolution de la phosphorémie. Ainsi l'on identifie à la phase initiale une large population de patient qui pourrait bénéficier d'une adaptation énergétique individualisée, basée sur le suivi biologique.

Lors de la phase tardive ou de reconstruction, le gap le plus délétère paraît, à l'inverse, être celui de du déficit énergétique. Conformément aux recommandations internationales (27), l'un des outils diagnostic biologique de la sous-nutrition repose sur le dosage hebdomadaire du taux sanguin de préalbumine (28,29). Un patient souffrant de sous-nutrition en réanimation est exposé à de multiples complications (30) : retard de cicatrisation, majoration des infections, augmentation des complications de décubitus ainsi qu'un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité (31). En cas de sous-nutrition documentée, il est recommandé d'augmenter les apports nutritionnels à 30-35 kCal/kg/jour, que ce soit en augmentant les apports par voie entérale ou en initiant une nutrition parentérale de complément(30), tout en dépistant le risque de mauvaise tolérance notamment hépatique (32,33).

Figure 1. Description physiopathologique des phases métaboliques après une agression systémique aigüe (11)



En se basant sur l'identification des situations à risque liées à ces deux phases métaboliques (Figure 1), les recommandations actuelles (11,27) préconisent d'utiliser les formules d'évaluation énergétique en fonction du poids ajusté des patients, avec une augmentation progressive des apports de 20-25 kcal/kg/j à la phase initiale à 25-30 kcal/kg/j

à la phase secondaire. Il n'existe pas dans les recommandations actuelles de définition précise du passage en phase secondaire, et aucune adaptation personnalisée n'est proposée. Pourtant une revue de la littérature (34) rapporte que les études qui appliquent un protocole nutritionnel à doses identiques en continu, et ne prennent donc pas en compte les variations de la dépense énergétique mais se basant uniquement sur une posologie continue, ne modifient pas le devenir des patients (12,13,35). Inversement, des études de plus petite ampleur, utilisant une méthode d'évaluation personnalisée au cas par cas (la calorimétrie indirecte), présentent de meilleurs résultats (8,36,37) . Une administration énergétique à posologie identique pour tous les patients de réanimation semble donc peu adaptée. L'intérêt d'une évaluation personnalisée, de fait, paraît devenir une priorité. Nous avons donc cherché un moyen simple pour évaluer la dépense énergétique individuelle pour chaque patient.

Plusieurs méthodes ont été proposées. Historiquement, des formules ont été élaborées afin d'évaluer *a priori* la dépense énergétique et donc les apports caloriques nécessaires, cependant leur application n'a jamais démontré de réels bénéfices cliniques (38-40). Des systèmes plus précis ont été mis en place, comme la calorimétrie indirecte. Cette dernière utilise la mesure de l'oxydation des glucides, lipides et protéides à partir de la consommation en O₂ et CO₂ (41). Il s'agit actuellement de la seule méthode permettant une mesure fiable de la dépense énergétique quotidienne en réanimation et son utilisation améliore nettement le devenir des patients de réanimation (37). Cependant, elle est rarement disponible dans des services de réanimation non spécialisés en réanimation nutritionnelle et son coût et sa faible reproductibilité ne peuvent pas en faire un moyen d'évaluation courant de la dépense énergétique, généralisable à toutes les réanimations (41).

Un monitoring qui permettrait une évaluation au cas par cas, se basant sur un suivi biologique simple, serait plus adapté à une pratique nutritionnelle généralisable à tous les patients de réanimation (28).

Nous avons donc fait l'hypothèse que l'adaptation des apports caloriques à l'aide d'un monitoring biologique simple standardisé améliorerait le devenir des patients de réanimation. De façon consensuelle, le dosage du phosphore à la phase précoce permet de diagnostiquer les excès d'apport à la phase initiale, alors que le dosage de la préalbumine permet de diagnostiquer les déficits à la phase tardive. Notre protocole de prise en charge nutritionnelle adaptée au monitoring biologique se base donc sur le dépistage et le

traitement du syndrome de renutrition à la phase initiale, puis de la sous nutrition à la phase tardive. Ce protocole de soin permettra également de standardiser les modalités de prise en charge nutritionnelle au sein de notre service de réanimation chirurgicale.

Matériel et méthodes

Type d'étude :

Nous avons réalisé au centre hospitalo-universitaire (CHU) de NANTES une étude monocentrique, ouverte, interventionnelle, prospective de type avant – après, de janvier 2016 à avril 2018. Tous les patients nécessitant plus de quarante-huit heures de ventilation mécanique étaient inclus. (2)

Aspects éthiques :

Cette étude fut validée par le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) et était soutenue par la Direction de la Recherche et le Département de Promotion en Soins Courants de Nantes.

Du fait de sa méthodologie, s'agissant d'une étude évaluant des soins courants, elle ne soulevait pas de problème éthique particulier et ne relevait pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, aucun consentement n'était requis. Les patients recevaient une information sur l'utilisation de leurs données médicales et pouvaient à tout moment s'y opposer.

Population de l'étude :

Nous avons inclus tous les patients majeurs ayant séjourné en réanimation chirurgicale pendant la période de l'étude et ayant eu plus de quarante-huit heures de ventilation mécanique. L'étude a été implémentée dans l'unité de réanimation chirurgicale du CHU de Nantes sur le seul site de l'Hôtel Dieu. La durée totale de l'analyse est de vingt cinq mois de Janvier 2016 à Avril 2018.

Les patients mineurs, sous tutelle ou sous curatelle, ou ayant une décision de limitation thérapeutique prise dans les quarante-huit premières heures étaient exclus.

Design de l'étude :

La phase rétrospective, période historique dite « avant », s'est déroulée du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016, avec une analyse des données liées aux pratiques de prise en charge.

La phase prospective, de mise en place du protocole, dite « après » lui succédait, de janvier 2017 à avril 2018. Il s'agissait de la mise en place du protocole, avec une analyse des données portant sur la période s'étalant du 1^{er} avril 2017 au 30 avril 2018. Du 1^{er} janvier 2017 au 31 mars 2017 avait lieu la mise en place et l'application du protocole, et les données n'étaient alors pas prises en compte.

Phase avant :

L'adaptation de la quantité d'apport calorique quotidien au cours du séjour était laissée à la libre appréciation du clinicien, qui s'appuyait sur les recommandations en vigueur. (27,42,43)

Phase de formation :

Afin d'implémenter le protocole dans la prise en charge des patients, le protocole était affiché dans toutes les chambres, les équipes médicales et paramédicales étaient formées avec des présentations tous les deux mois. Un interne du service dédié à la recherche clinique veillait à l'application du protocole. Une nouvelle grille de prescription était utilisée chaque matin par les cliniciens et permettait de faciliter les prescriptions et le respect du protocole.

Phase après :

Durant cette période, il était recommandé d'adapter le support nutritionnel selon un monitoring biologique régulier qui comprenait un bilan nutritionnel à l'admission (phosphorémie ; albuminémie ; préalbuminémie), suivi du dosage quotidien du phosphore dès l'introduction de la nutrition et ce pendant trois jours, dans le but de dépister un syndrome de renutrition (Jn1-Jn2-Jn3). En cas de syndrome de renutrition, le monitoring de la phosphorémie devenait quotidien jusqu'à sa correction (atteinte d'une cible énergétique

de 20 à 25 kcal/kg/j). Le dosage de la préalbumine +/- albumine était effectué de manière hebdomadaire pour tous les patients (28).

Gestion de la nutrition :

La voie entérale était favorisée (44), l'utilisation de la parentérale était réservée en cas de contre-indication de la voie entérale (45) ou en complément si l'objectif nutritionnel n'était pas atteint (< 60% de l'objectif calorique initial) (30). La voie d'abord digestive utilisée en première intention était la sonde nasogastrique sauf en présence de gastrostomie ou jéjunostomie ou sonde naso-jéjunales auquel cas elles étaient utilisées en priorité.

Pour la nutrition parentérale exclusive, si elle était introduite en cas de contre-indication à la voie entérale, elle était mise en place sur voie veineuse centrale exclusivement. Pour une nutrition parentérale de complément, la nutrition parentérale pouvait être administrée sur voie centrale ou sur veine périphérique en utilisant l'outil nutritionnel adapté à la voie d'abord.

La nutrition devait débuter dans les quarante-huit heures après l'admission (2). L'objectif calorique était calculé en fonction du poids ajusté. L'objectif initial était de 20 à 25 kcal/kg/j pour la première semaine d'hospitalisation et de 25 à 30 kcal/kg/j à partir de la deuxième semaine d'hospitalisation. L'objectif calorique devait être atteint de manière progressive sur les quarante-huit premières heures du début de la nutrition. La nutrition était administrée en continue, par cycle de vingt-quatre heures, en évitant le plus possible les interruptions de traitement. Aucun protocole de rattrapage n'avait lieu en cas d'interruption de traitement. Les patients étaient dans la mesure du possible en position proclive 30°(43). Le bon positionnement des voies d'abord (voie centrale et sonde nasogastrique) était vérifié par une radiographie thoracique avant leur utilisation.

En cas d'intolérance, un protocole de prise en charge était proposé aux cliniciens (Annexe 1). Ce dernier n'était pas évalué directement dans cette étude. Il n'y avait pas de mesure du résidu gastrique (46).

Pour les supports nutritionnels, uniquement la posologie calorique était prescrite selon le protocole, et non le volume de nutrition. Le choix d'utilisation de ces différents supports nutritionnels était laissé à la discrétion du clinicien. En cas d'utilisation exclusive de nutrition parentérale, un complément vitaminique (Decan® et Cernevit®) était administré

quotidiennement. La supplémentation électrolytique était réalisée par voie intraveineuse séparément de l'alimentation parentérale, en fonction des besoins du patient.

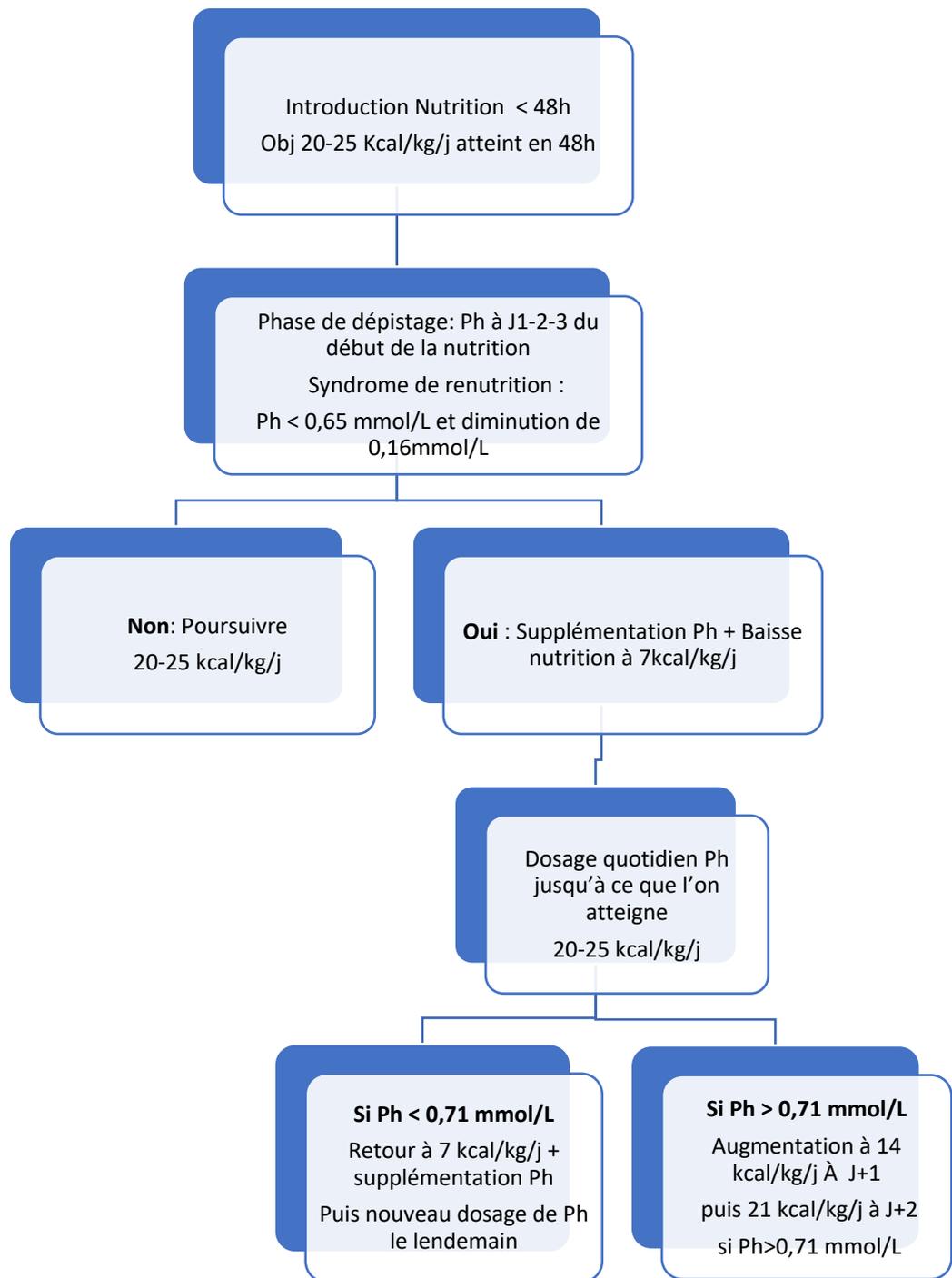
Au cours de la maladie, deux phases distinctes ont été identifiées. La première phase, critique de J0, de l'admission jusqu'à J7, (coïncidant au Jn5 avec introduction de la nutrition en dans les quarante-huit premières heures), correspondait à la phase catabolique durant laquelle était dépisté le syndrome de renutrition. Lors de la phase tardive et anabolique, dite de reconstruction qui débutait à partir du septième jour de l'hospitalisation, était dépisté le risque de sous-nutrition. (11)

Le diagnostic de syndrome de renutrition était équivalent à une hypophosphorémie de renutrition pour certains auteurs. C'est-à-dire que sa définition, dans notre protocole, était purement biologique et correspondait à une chute de plus de 0.15 mmol/L avec un taux de phosphore inférieur à 0.65 mmol/L dans les trois premiers jours de l'introduction de la nutrition (14). Selon le protocole, le clinicien devait supplémenter en phosphore (Figure 2), baisser les apports à 7 kcal/kg/j, puis doser quotidiennement le phosphore jusqu'à sa normalisation. On ne pouvait majorer la posologie de nutrition par tranche de 7 kcal/kg/j qu'une seule fois par jour et seulement si le taux de phosphore dépassait 0.71 mmol/L. En cas de nouvelle baisse du phosphore en-dessous de 0.71 mmol/L lors de la hausse de l'objectif calorique, ce dernier était à nouveau diminué à 7 kcal/kg/j (14) (Figure 3).

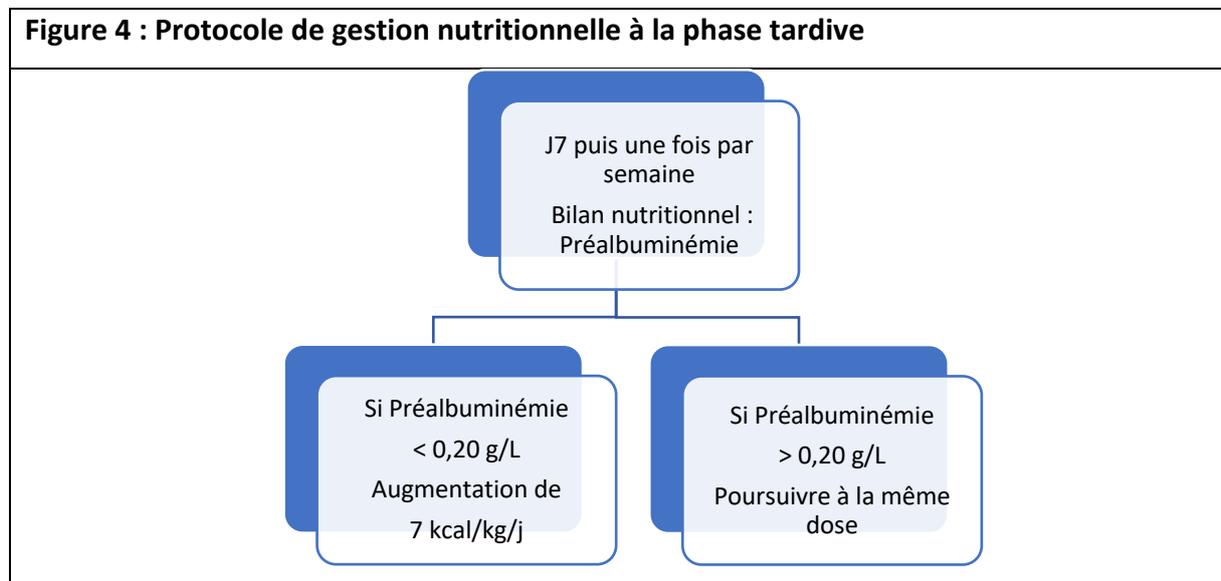
Figure 2 : Posologie de supplémentation en phosphore

Poids du patient				
Phosphorémie	40 – 60 kg	61 – 80 kg	81 – 120 kg	> 120 kg
0.55 – 0.71 mmol/L	10 mmol sur 6h	15 mmol sur 6h	20 mmol sur 6h	25 mmol sur 6h
0.32 à 0.55 mmol/L	20 mmol sur 6h	30 mmol sur 6h	40 mmol sur 6h	50 mmol sur 6h
< 0.32 mmol/L	30 mmol sur 6h	40 mmol sur 6h	50 mmol sur 6h	60 mmol sur 6h

Figure 3 : Protocole de gestion nutritionnelle à la phase précoce



Lors de la phase tardive après J7 de l'hospitalisation, l'objectif calorique à atteindre devait être réévalué à l'excès si la préalbuminémie est en dessous de 0.20 mmol/L (Figure 4). (28)



Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de l'étude était un critère de jugement composite comprenant la mortalité, les modalités de sevrage ventilatoire selon la classification WIND (groupe 1 et 2 versus groupe 3), la survenue d'infections du site opératoire (ISO) et d'infections pulmonaires.

Critères de jugements secondaires :

Premièrement, nous avons souhaité évaluer l'impact du protocole sur la nutrition, avec la dose totale de nutrition administrée, les doses moyennes pour la première semaine et le reste de l'hospitalisation, le délai d'introduction de la nutrition, le nombre de jours nécessaire pour atteindre l'objectif de 20 à 25 kcal/kg/j, l'utilisation de la parentérale ainsi que son indication.

Nous avons également évalué le syndrome de renutrition, à savoir sa prévalence ainsi que le délai de survenue, la durée de traitement en phosphore et la dose de phosphore administrée.

L'applicabilité du protocole a également été examinée sur différents critères notamment sur le dépistage du syndrome de renutrition, ainsi que sa prise en charge. Pour la phase tardive, le dosage hebdomadaire de la préalbuminémie ainsi que l'adaptation ou non de la posologie apportée au patient selon les résultats du bilan nutritionnel.

Étaient également analysés les composants du critère de jugement principal pris indépendamment, ainsi que la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, la durée de ventilation mécanique, la durée de sevrage de la ventilation mécanique, l'analyse des groupes de sevrage de la ventilation mécanique selon la classification WIND, les échecs d'extubation, la nécessité de recours à la VNI, le nombre de séances de VNI, le nombre d'épreuves de sevrage ventilatoire (ESV), les réadmissions en réanimation pour complication respiratoire, les reprises de ventilation mécanique après plus de 7 jours de sevrage, le recours à la trachéotomie pour le sevrage, les délais de sevrage de la trachéotomie pour la déventilation et décanulation, le nombre d'infections totales, le nombre d'ISO superficielles et profondes, les reprises chirurgicales après 48h en réanimation et les indications, la différence de poids entre l'admission et la sortie de réanimation.

Définitions :

- Le syndrome de renutrition ou hypophosphorémie de renutrition était défini comme un taux de phosphore inférieur à 0.65 mmol/L durant les trois premiers jours après l'introduction de la nutrition, accompagné d'une baisse de plus de 0.15 mmol/L de phosphorémie durant cette même période (14).
- Jn1 était défini comme le premier jour de nutrition artificielle, Jn2 le second etc...
- Le poids idéal théorique était calculé selon la formule de Lorenz (31) : [38-69]
 - Poids idéal masculin (en Kg) = Taille (en cm) - 100 - [(Taille (en cm) - 150) / 4]
 - Poids idéal féminin (en Kg) = Taille (en cm) - 100 - [(Taille (en cm) - 150) / 2.5]
- Poids ajusté : l'objectif calorique était ajusté en fonction du poids idéal théorique et du poids réel du patient selon la formule suivante :
 - Poids idéal théorique + (Poids – poids idéal théorique) x 0.25 (47)

- Le diagnostic d'infections pulmonaires était posé selon les recommandations (48) :
 - Deux clichés radiologiques successifs à partir desquels l'apparition d'un foyer de pneumonie était suspectée, ou un seul examen radiologique en l'absence d'antécédent de cardiopathie.
 - Avec un signe parmi : Température > 38.3°C sans autre étiologique ou des leucocytes < 4000/mm³ ou > 12000/mm³.
 - Et au moins deux signes suivants : sécrétions purulentes – toux ou dyspnée – désaturation ou besoin accru en oxygène ou nécessité d'une assistance ventilatoire.
- Les ISO étaient définies comme une infection de plaie chirurgicale survenant dans les trente jours après l'intervention. Elles étaient classées en ISO superficielles (atteinte des tissus sous-cutanés et de la paroi) ne nécessitant pas d'antibiothérapie et ISO profondes (infection des cavités ou des viscères) nécessitant une antibiothérapie. (49)
- Afin de classer les patients en fonction des modalités de sevrage de la ventilation mécanique, la classification WIND était utilisée (50). Les ESV consistaient en une épreuve de « pièce en T » ou une ESV à aide inspiratoire < 8 cmH₂O avec une pression d'expiration positive nulle. Pour les patients intubés, quatre groupes étaient définis :
 - Groupe « no weaning » : aucune ESV n'a pu être réalisée au cours du séjour en réanimation.
 - Groupe 1 : sevrage court. La durée entre la première ESV et l'extubation réussie n'excédait pas vingt-quatre heures
 - Groupe 2 : sevrage difficile. La durée entre la première ESV et l'extubation réussie avait lieu entre la vingt-quatrième heure et le septième jour après la première ESV
 - Groupe 3 : sevrage prolongé.
 - Groupe 3 a : la durée entre la première ESV de l'extubation réussie était de plus de 7 jours
 - Groupe 3 b : échec de sevrage de la ventilation mécanique

Pour les patients trachéotomisés : la même classification était utilisée et l'EVS était définie comme une déventilation de plus de vingt-quatre heures de suite.

L'échec d'extubation était définie par une réintubation dans les sept jours après l'extubation (50).

Recueil de données :

Les données démographiques et cliniques étaient extraites du dossier médical pour le séjour de réanimation et pour le séjour de postréanimation. Elles incluaient la taille du patient, le poids d'admission ainsi que le dernier poids connu avant la sortie de réanimation. Les durées de séjour en réanimation, dans le service conventionnel, à l'hôpital et dans le service de Médecine physique et de réadaptation (MPR) étaient relevées. La mortalité ainsi que l'étiologie du décès l'étaient également. Étaient colligés sur le plan nutritionnel : le jour d'introduction de la nutrition ; le nombre de jours pour atteindre la dose de 20 à 25 Kcal/kg/j ; le nombre de jours de réanimation avec une alimentation artificielle ; l'utilisation ou non de la parentérale ainsi que son indication ; les doses cumulées de nutrition artificielle entre les cinq premiers jours de nutrition artificielle (Jn1 à Jn5) ainsi que durant le reste de l'hospitalisation de Jn6 à l'arrêt de la nutrition artificielle. La valeur de la préalbumine était mesurée de façon hebdomadaire, de l'admission au vingt-huitième jour. La présence ou non d'un syndrome de renutrition, le délai de découverte et sa modalité de prise en charge (nombre de jours de phosphore et dose de phosphore utilisé) était également notés. Les données de ventilation mécanique étaient recueillies avec : la durée de ventilation totale et du sevrage ; le nombre d'ESV ; l'utilisation de ventilation non invasive (VNI) postextubation ; les échecs d'extubation ; le recours à la trachéotomie et ses délais de sevrage (décanulation et déventilation) ; la réadmission en réanimation pour complication respiratoire et la reprise d'une ventilation mécanique sept jours après la déventilation. Sur le plan infectieux, était colligés les infections pulmonaires ; du site opératoire superficielles et profondes ; nombre total d'infections. Au niveau chirurgical étaient notés les reprises chirurgicales : différentes indications (hémorragiques / septiques / mécanique) en les distinguant des chirurgies fonctionnelles (gastrostomie trachéostomie etc...) ne relevant pas de complications du séjour hospitalier. Nous avons également évalué le respect de l'application du protocole en récupérant les données concernant le respect de l'augmentation de l'objectif énergétique en cas de préalbuminémie < 0.20 mmol/L ; le respect de la prise en charge du syndrome de renutrition (réduction de l'objectif calorique et supplémentation en phosphore) ; la réalisation des dosages de la préalbuminémie (le protocole était considéré comme respecté si les dosages étaient effectués au moins une fois tous les dix jours) et du dosage de la phosphorémie

à la phase initiale (le protocole était respecté si on ne dénombrait pas plus qu'une donnée manquante sur les 3 dosages après l'introduction de nutrition).

Analyse statistique :

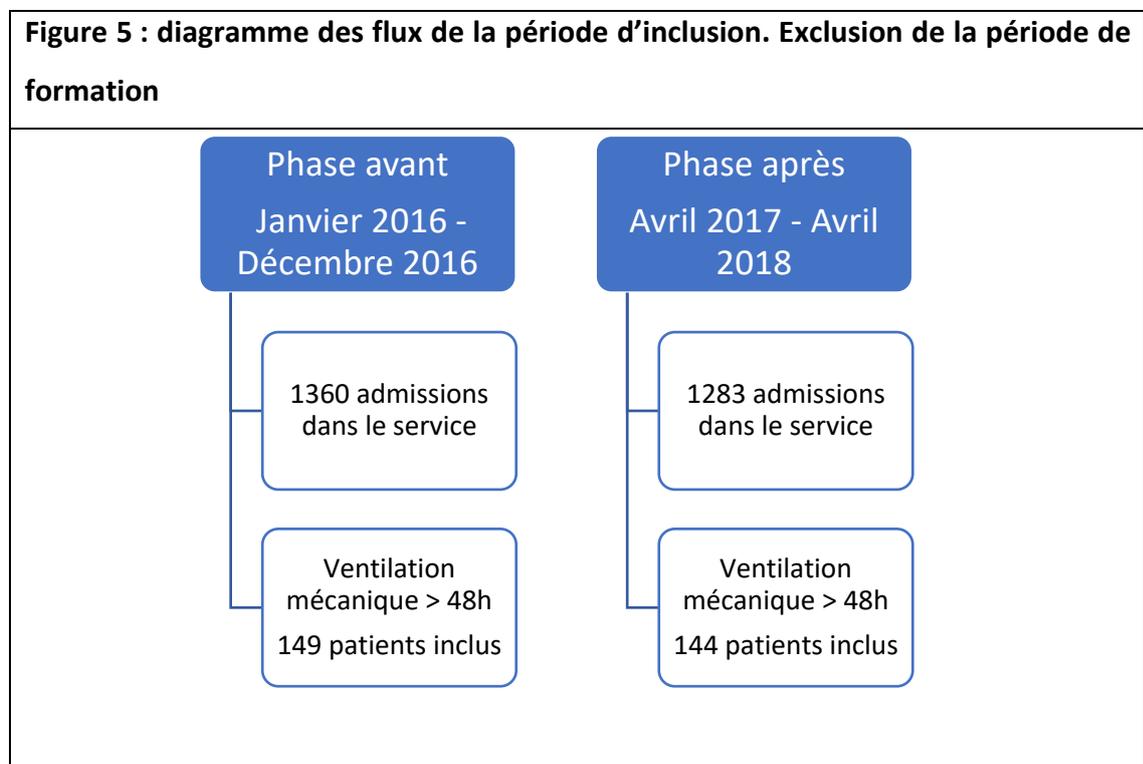
Pour analyser le critère de jugement principal, nous avons utilisé une méthode statistique de hiérarchisation des différents composants : analyse DOOR (Desirability Of Outcome Ranking) (51). Cette méthode a été mise au point pour analyser les effets de thérapeutique dans le cadre d'études de non-infériorité (52). Nous avons extrapolé cette méthode statistique à l'application d'un protocole de soin. Cette méthode étant récente, elle n'avait initialement pas été prévue dans le protocole initial soumis au GNEDS, nous avons donc modifié la méthode d'analyse sans pour autant modifier les composants du critère de jugement principal. Elle consistait à classer les patients en rang croissant en fonction des critères de jugement choisis. Chaque critère devait être indépendant des autres. La hiérarchisation des critères a été faite en fonction de l'impact sur la morbidité et la mortalité du patient en réanimation. Étaient ainsi sélectionnés par ordre croissant de gravité, la survenue de pneumonie (53), les ISO, la difficulté de sevrage de la ventilation mécanique (54) et la mortalité. Les patients étaient donc classés en rang en fonction de ces critères puis les rangs des deux groupes étaient comparés par le test de Mann Whitney.

Pour l'analyse comparative univariée des critères de jugements secondaires, un test T de Student était appliqué pour les valeurs continues et un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard : DS) selon une distribution normale et les variables nominales en nombre N (%).

Aucun calcul de puissance n'a été réalisé pour cette étude. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Les analyses ont été faites avec le logiciel de R version 1.0.153. et avec le site internet biostat TGV.

Résultats

Entre le 1^{ER} janvier 2016 et le 31 avril 2018, 293 patients ont été inclus dans l'étude (sans la période d'implantation du protocole), répartis entre 149 patients (50,85%) pendant la période avant (janvier – décembre 2016), et 144 patients (49,14%) sur la période après (Figure 5).



Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des deux populations sont décrites dans le Tableau 1. Les deux populations étaient comparables. Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (N= 201 sur 293, 68.6%). Les admissions dans le service étaient plutôt d'origine traumatique (N= 170 sur 293, 58.0%). Les caractéristiques cliniques morphologiques étaient similaires entre les phases avant et après avec notamment le poids (75.6 kg [59.3 ; 91.3] *versus* 76.0 kg [59.6 ; 92.3], p=0.083) et donc des objectifs énergétiques comparables (1688 kcal/j [1574 ; 1779] *versus* 1703 kcal/j [1593 ; 1825], p=0.50). Le score d'IGSII de gravité à la phase initial était identique entre les deux périodes (47 [40 ; 52] *versus* 47 [37 ; 56], p=0.80) (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population			
	Avant N = 149	Après N= 144	P value
Age (années)	56 [38-69]	53 [37-68]	0.40
Genre (homme)	97 (77%)	104 (72%)	0.40
IMC (kg/m ²)	25.9 [20.5 ; 31.4]	25.8 [20.7 ; 30.9]	0.85
Étiologie d'admission			0.19
- Traumatisme crânien	45 (30,2%)	44 (30,5%)	
- Polytraumatisme	36 (24,1%)	45 (31,2%)	
- Chirurgie programmée	25 (13,7%)	18 (12,5%)	
- Chirurgie urgente	34 (22,8%)	21 (14,5%)	
- Choc hémorragique	3 (2%)	7 (4,8%)	
- Autre	6 (4%)	9 (6,2%)	
IGSII	47 [40 ; 52]	47 [37 ; 56]	0.80
Poids à l'admission (kg)	75.6 [59.3 ; 91.3]	76.0 [59.6 ; 92.3]	0.83
Objectifs caloriques journaliers à 25 kcal/kg/j de poids ajusté. (kcal)	1688 [1574 ; 1779]	1703 [1593 ; 1825]	0.50
Dialyse à la phase initiale	21 (14%)	13 (9%)	0.17
L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de Khi ₂ pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).			
<i>IMC: Indice de Masse Corporelle. IGSII : indice de gravité simplifié.</i>			

Application du protocole :

L'évaluation de l'application du protocole montrait un meilleur dépistage du syndrome de renutrition lors de la phase après (N= 55 sur 149, 36.9% *versus* 142 sur 144, 98.6%, $p<0.01$). Un syndrome de renutrition était dépisté chez 31 patients en phase avant et 74 en phase après, sa prise en charge était adaptée uniquement lors de la phase après (N= 0 sur 31, 0% *versus* 51 sur 74, 68.9%, $p<0.01$). Lors de la phase après, le dépistage de sous-nutrition était mieux réalisé (N=65 sur 149, 43.6% *versus* 129 sur 144, 89.5%, $p<0.01$). Lorsqu'une sous nutrition était mise en évidence (pour N=65 et 129 patients) l'adaptation nutritionnelle était optimisée dans le groupe après (N=25 sur 65, 38.4% *versus* 85 sur 129, 65.8%, $p<0.01$). (Tableau 2)

Tableau 2 : Application du protocole			
	Avant N= 149	Après N= 144	P Value
Dépistage du Syndrome de renutrition (0/1)	55/149 (36.9%)	142/144 (98.6%)	< 0.01
En cas de syndrome de renutrition, prise en charge adaptée : (0/1)	0/31 (0%)	51/74 (68.9%)	< 0.01
Dépistage de la sous nutrition : (0/1)	65/149 (43.6%)	129/144 (89.5%)	< 0.01
En cas de sous nutrition, prise en charge adaptée : (0/1)	25/65 (38.4%)	85/129 (65.8%)	< 0.01
L'analyse statistique était réalisée par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les variables nominales étaient exprimées en nombre N (%).			

Impact du protocole sur la nutrition en réanimation :

L'application du protocole en réanimation n'a pas modifié la dose totale de nutrition artificielle reçue par les patients (20.4 kcal/kg/j [12.9 ; 27.9] *versus* 21.0 kcal/kg/j [13.3 ; 28.8], p=0.53), mais la répartition globale des posologies était modifiée, avec une restriction significative modérée à la phase initiale (18.3 kcal/kg/j [11.5 ; 25.1] *versus* 20.0 kcal/kg/j [12.0 ; 27.7], p=0,049) et une augmentation des apports non significative à la phase secondaire (24.1 kcal/kg/j [12.3 ; 33.3] vs 22.1 kcal/kg/j [10.5 ; 34.7] p=0.09). L'objectif énergétique était atteint de manière significativement plus tardive dans le groupe après (2 jours [1-3] *versus* 2 jours [1-4], p=0.04). (Tableau 3)

Tableau 3 : Impact du protocole sur la prise en charge nutritionnelle			
	Avant N= 149	Après N=144	P Value
Dose de nutrition:			
Dose totale reçue (kcal/kg/j)	20.4 [12.9 ; 27.9]	21.0 [13.3 ; 28.8]	0,53
Dose reçue Jn1-Jn5 (kcal/kg/j)	20.0 [12.0 ; 27.7]	18.3 [11.5 ; 25.1]	0,049
Dose reçue Jn6 - reprise PO (kcal/kg/j)	22.1 [10.47 ; 34.7]	24.1 [12.3 ; 33.4]	0,09
Délais:			
Introduction de la nutrition artificielle (jours)	1 [1-2]	1 [1-2]	0.26
Atteinte de l'objectif nutritionnel (jours)	2 [1-3]	2 [1-4]	0.04
Parentérale :			
≥ 1 administration lors de l'hospitalisation en réanimation	57/149 (38.2%)	48/144 (33.3%)	0.37
Dose totale de nutrition parentérale par patient (kcal)	16064 [3331 ; 28796]	10091 [6018 ; 14059]	0.04
Utilisation de la nutrition parentérale en complément	14/57 (24.5%)	24/48 (50%)	< 0.01
L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).			
<i>Jn1 : Premier jour de l'introduction de la nutrition. Jn2 deuxième jour de l'introduction de la nutrition. ND : donnée non disponible.</i>			

La mise en pratique du protocole était associée à une diminution de la dose de la nutrition parentérale par patient (16064 kcal [3331 ; 28796] *versus* 10091 kcal [6018 ; 14059], $p=0,04$). Les indications de la nutrition parentérale étaient également modifiées avec une augmentation de l'utilisation de la nutrition parentérale de complément (N= 14 sur 57, 24.5% *versus* 24 sur 48, 50% , $p<0,01$) (Tableau 3).

Le syndrome de renutrition survenait au deuxième jour de l'introduction de la nutrition artificielle (2 [1-3]). La durée de prise en charge moyenne était de 1 jour ([1-2]). Aucun syndrome de renutrition n'a été diagnostiqué dans la phase après pour les patients dialysés (Tableau 4).

Tableau 4 : Syndrome de renutrition			
	Avant N= 31	Après N=74	P Value
Chute de phosphore maximale (mmol/L)	ND	0.58 [0.24 ; 0.91]	ND
Phosphorémie la plus basse (mmol/L)	ND	0.46 [0.33 ; 0,59]	ND
Nombre de jours de supplémentation en phosphore (jours)	ND	1 [1-2]	ND
Dose administrée en phosphore (mmol)	ND	40.9 [19.8 ; 46.2]	ND
Délais d'apparition du syndrome de renutrition (jours après le début de la nutrition)	ND	2 [1-3]	ND
Syndrome de renutrition parmi les patients dialysés :	2/10 (20%)	0/13 (0%)	0.10
L'analyse statistique était réalisée par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les variables nominales étaient exprimées en nombre N (%).			
<i>ND : Non Disponible</i>			

Le critère de jugement principal :

Le devenir clinique des patients était classé en rang selon la méthode DOOR (Desirability Of Outcome Ranking) (51). Les patients présentant les rangs les plus bas avaient une morbidimortalité plus faible (Annexe 3). La comparaison des rangs des patients, hiérarchisée selon la méthode DOOR, montrait une différence statistiquement significative de rang médian entre les deux groupes (4 [2-9] versus 2 [2-6], $p=0.02$) (Tableau 5). Les critères utilisés pour le score DOOR étaient hiérarchisés de manière croissante quant à l'impact de leur survenue chez les patients. La survenue de pneumonie (N=84 sur 149, 56.3% versus 84 sur 144, 58.3%, $p=0.73$), puis la survenue d'ISO (N=43 sur 149, 28.9% versus 20 sur 144, 13.9%, $p<0.01$), puis la survenue d'un sevrage de la ventilation mécanique prolongé (groupe 3 de la classification WIND) (N=38 sur 149, 25.5% versus 17 sur 144, 11.8%, $p<0.01$) et enfin la mortalité (N=40 sur 149, 26.8% versus 33 sur 144, 22.9%, $p=0.44$).

Tableau 5 : Critère de jugement principal

	Avant N=149	Après N=144	P Value
Comparaison des médianes des rangs DOOR	4 [2-9]	2 [2-8]	0.02
Comparaison des rangs grâce à une analyse par un test de Mann-Whitney. Les valeurs continues ont été exprimées en médianes [Interquartile]			
<i>DOOR: Desirability of outcome ranking.</i>			

Critères de jugements secondaires

L'analyse des critères de jugement secondaires, n'a montré aucune différence entre les phases avant et après sur la mortalité (N=40 sur 149, 26.8% versus 33 sur 144, 22.9%, p=0.44).

Il n'y avait pas de différence significative sur la variation pondérale entre le début et la sortie d'hospitalisation (+3,66 kg [-5.54 ; +12.86] versus +2.27 kg [-5,12 ; +9.66], p=0,16).

La durée moyenne de séjour pour les patients sortant vivants de réanimation était identique (22 jours [13 ; 32] vs 16 jours [9 ; 32], p=0.06), de même que les durées d'hospitalisation totales (41 jours [24 ; 65] vs 41 jours [21 ; 65], p=0.79) (Tableau 6).

Tableau 6. Mortalité et durée de séjour			
	Avant N= 149	Après N=144	P Value
Mortalité	40 (26.8%)	33 (22.9%)	0.44
Variation pondérale (kg)	+ 3,66 [-5,54 - + 12,86]	+ 2,27 [-5,12 - + 9,66]	0.16
Durée de séjour (patient sortant vivant)			
Réanimation (jours)	22 [13 ; 32]	16 [9 ; 32]	0.06
Service (jours)	16 [8 ; 31]	17 [8 ; 35]	0.35
Hôpital (jours)	41 [24 ; 65]	41 [21 ; 65]	0.79
MPR (jours)	87 [24 ; 256]	72 [36 ; 175]	0.18
L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).			
<i>MPR : Médecine Physique et Réadaptation</i>			

La durée médiane de ventilation mécanique était statistiquement identique (12 jours [7-17] vs 10 jours [6-22], p=0.94). Cependant l'analyse des données de ventilation mécanique montrait un délai plus court entre la première ESV et une extubation réussie pour le groupe intervention (1 jour [0-5] vs 0 jour [0-2], p< 0.01). On observait moins d'échec d'extubation dans le groupe après (N=33 sur 100, 33% versus 19 sur 112, 16.9%, p=0.02) (Tableau 7).

Tableau 7. Ventilation mécanique et sevrage			
	Avant N= 149	Après N=144	P Value
Durée de ventilation mécanique (jours)	12 [7-17]	10 [6-22]	0.94
Première mise en VSAI (jours)	4 [2-6]	3 [2-6]	0.87
VSAI – ESV (jours)	4 [1-7]	4 [1-10]	0.07
ESV – Extubation réussie (jours)	1 [0-5]	0 [0-2]	< 0.01
Nombres ESV (médiane)	2 [1-3]	1 [1-3]	0.61
VNI postextubation (0/1)	20/93 (21,5%)	24/94 (25,5%)	0.51
Nombre de séances de VNI (médiane)	3 [2-5]	3 [1-6]	0.82
Échec d'extubation (< J7)	33/100 (33%)	19/112 (16,9%)	< 0.01
Reprise d'une ventilation mécanique (après J7) (0/1)	17/122 (13,9%)	12/120 (10%)	0.34
Réadmission en réanimation pour complication respiratoire (0/1)	11/118 (9,3%)	10/118 (8,4%)	0.81
<p>L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).</p> <p><i>VSAI : ventilation spontanée en aide inspiratoire. ESV : épreuve de sevrage ventilatoire. NA : Nez artificiel. VNI : ventilation non invasive</i></p>			

Le sevrage de la ventilation mécanique selon la classification Wind montrait que le sevrage de la ventilation mécanique était statistiquement prolongé (Groupe3) dans le groupe avant (N=38 sur 149, 25.5% *versus* 17 sur 144, 11.8%, p=0.01) (Tableau 8).

Tableau 8. Sevrage de la ventilation mécanique selon la classification WIND

	Avant N= 149	Après N=144	P Value
No weaning	30 (20.1%)	24 (16.6%)	0.44
Groupe 1	46 (30.8%)	53 (36.8%)	0.28
Groupe 2	37 (24.8%)	42 (29.1%)	0.40
Groupe 3	38 (25.5%)	17 (11.8%)	< 0.01
- Groupe 3a	29 (19.4%)	17 (11.8%)	0.07
- Groupe 3b	9 (6.0%)	0 (0.0%)	< 0.01

L'analyse statistique était réalisée par un test de χ^2 pour les valeurs nominales et elles étaient exprimées en nombre N (%).

WIND : Weaning according to a New Définition. Groupe « no weaning » : aucune épreuve de sevrage de ventilation n'a pu être réalisée au cours du séjour en réanimation. Groupe 1 : sevrage court : la durée entre la première épreuve de sevrage et l'extubation réussie n'excède pas 24h. Groupe 2 : sevrage difficile : la durée entre la première épreuve de sevrage et l'extubation réussie est plus de 24h mais moins de 7 jours. Groupe 3 : sevrage prolongé. Groupe 3 a : La durée entre la première épreuve de sevrage de l'extubation réussie est de plus de 7 jours. Groupe 3 b : Échec de sevrage de la ventilation mécanique.

Le recours à la trachéotomie dans le groupe après était diminué (N=44 sur 149, 29.5% *versus* 28 sur 148, 18.9%, $p=0.03$). Les durées de sevrage de la ventilation mécanique sur trachéotomie ou de décanulation étaient par ailleurs identiques (Tableau 9).

Le nombre total d'infections contractées lors du séjour hospitalisation était similaire entre les deux groupes (1 jour [1-2] et 1 jour [0-2] $p=0.10$) malgré moins d'ISO (N=43 sur 116, 37.0% *versus* 20 sur 101, 19.0%, $p< 0.01$) (Tableau 10).

Tableau 9. Trachéotomie

	Avant N= 44	Après N= 28	P Value
Trachéotomie 0/1	44/149 (29.5%)	28/148 (18.9%)	0.03
Indication respiratoire de trachéotomie	14 (31.8%)	6 (21.4%)	0.33
Trachéotomie pour Trauma crânien	12 (27.7%)	11/28 (39.2%)	0.28
Trachéotomie pour traumatisé médullaire	10 (22.7%)	8 (28.5%)	0.57
Trachéotomie pour étiologie ORL	8 (18.18%)	3 (10.7%)	0.39
Trachéotomie - déventilation (jours)	8 [2-17]	7 [4-9]	0.80
Trachéotomie – décanulation (jours)	28 [14-39]	55 [35-68]	0.31
Temps de sevrage premier NA – Déventilation (jours)	4 [1-9]	5 [1-8]	0.57
L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).			
<i>NA : Nez Artificiel ORL : Oto-rhino-laryngée</i>			

Tableau 10. Complications infectieuses

	Avant N= 116	Après N= 101	P Value
Infection lors du séjour hospitalier (0/1)	116/149 (77.8%)	101/144 (70.1%)	0.13
Infection pulmonaire (0/1)	84 (72.4%)	84 (83.1%)	0.06
Infection du site opératoire (0/1)	43 (37.0%)	20 (19.0%)	< 0.01
ISO superficielle (0/1)	16 (13.7%)	8 (7.9%)	0.16
ISO profonde (0/1)	37 (31.8%)	17 (16.8%)	0.01
Nombre total d'infections (médiane)	1 [1-2]	1 [0-2]	0.10
L'analyse statistique était réalisée par un Test T de Student pour les valeurs continues et par un test de χ^2 pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).			
<i>ISO : Infection du site opératoire</i>			

Le nombre de reprise chirurgicale était similaire entre les deux groupes (N=55 sur 149, 36.9% versus 42 sur 144, 29.1%, p=0.15) avec néanmoins un taux plus important de reprise chirurgicale pour saignement dans le groupe après (N=6 sur 55, 10.9% versus 26 sur 42, 61.9%, p< 0.01) (Tableau 11)

Tableau 11. Reprises chirurgicales			
	Avant N= 55	Après N= 42	P Value
Reprise chirurgicale après 48h de l'admission (0/1)	55/149 (36.9%)	42/144 (29.1%)	0.15
Septique (0/1)	38 (69.0%)	23 (54.7%)	0.14
Hémorragique (0/1)	6 (10.9%)	26 (61.9%)	< 0.01
Mécanique (0/1)	21 (38.1%)	18 (42.8%)	0.76
Neurochirurgie non septique ou chirurgie fonctionnelle (0/1)	7 (12.7%)	10 (23.8%)	0.15
<i>L'analyse statistique était réalisée par un test de χ^2 pour les valeurs nominales et elles étaient exprimées en nombre N (%).</i>			

Discussion

Notre étude monocentrique démontre que l'application d'un protocole d'adaptation de la nutrition à un monitoring biologique simple standardisé est faisable et est associée à une diminution de la morbidité. Plus de la moitié des patients admis en réanimation avait un syndrome de renutrition (52.1%). A sept jours de l'hospitalisation, 81.4 % (N=79 sur 97) des patients avaient une préalbuminémie inférieure à 0.20 g/L. La posologie totale de nutrition apportée est restée la même dans les deux groupes, avec cependant une réduction posologique à la phase initiale (18.3 kcal/kg/j) et une augmentation des apports dans la phase tardive (24.1 kcal/kg/j).

L'utilisation de la méthode DOOR a permis d'apporter un niveau d'importance variable aux différents critères. Cette méthode statistique renforce la pertinence clinique du critère principal en pondérant les critères de jugement dont la survenue rare (exemple : la mortalité dans notre étude) mais grave impacterait peu les calculs statistiques classiques. Inversement, un critère de jugement fréquent et peu grave modifierait moins le résultat final (exemple : la survenue de pneumonie dans notre étude (55)). Conçue initialement pour des études de non infériorité, évaluant l'efficacité des nouveaux traitements (notamment infectieux) (52), cette méthode est ici extrapolée de son utilisation originelle (51). Sur le plan méthodologique, certains auteurs ont souligné que la méthode DOOR maximise l'effet clinique risquant ainsi de surestimer l'impact du protocole de soin sur nos patients (56). Le choix *a priori* de la hiérarchisation des critères composites peut également être utilisé à mauvais escient. L'analyse de la répercussion de chaque critère doit être connue avant d'appliquer cette méthode (57), ce qui était le cas pour chaque élément du critère composite de notre étude (55,58-60). Notre hiérarchisation a donc pris en compte avec discernement l'impact de chacun des critères sur le devenir des patients (Annexe 4). Bien que cette méthode ait déjà été utilisée en dehors de son contexte (61), elle reste plébiscitée notamment par le groupe COMBACTE's STAT Net (62) pour l'évaluation des nouvelles antibiothérapies. Néanmoins elle reste novatrice et il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats.

L'implémentation de ce protocole de soins apporte une notion nouvelle, le monitoring biologique pour l'optimisation de l'apport énergétique des patients. Cependant, ce protocole est un « bundle » de prise en charge mettant en jeu plusieurs axes de la prise en charge de la nutrition. Outre l'évaluation biologique de la réponse métabolique à l'apport nutritionnel, il permet de standardiser la prise en charge nutritionnelle et de renforcer l'application des recommandations actuelles en réanimation.

En effet, l'adhésion aux recommandations de bonne pratique dans les services met du temps à être implémentée (63). Ce protocole permet donc également de favoriser l'application des recommandations de soins. En plus d'évaluer l'impact du monitoring biologique individuel, ce protocole évaluait aussi l'application des recommandations actuelles, pouvant ainsi surestimer nos résultats. L'analyse ne portait pas sur le niveau d'application des recommandations dans la phase avant, ni sur celui des autres axes du protocole durant la phase après. Ceci permet d'expliquer des taux si hauts d'application pour une étude avant-après, fait non retrouvé dans la littérature (64). Du fait d'un très grand nombre de données à colliger, le protocole de prise en charge des intolérances (Annexe 1) n'a pas pu être testé dans cette étude. Toutefois les patients recevaient une quantité nettement moindre de nutrition parentérale dans la phase après, témoignant d'une meilleure tolérance digestive de la nutrition artificielle entérale. Outre le protocole de gestion de l'intolérance, l'association d'une initiation de la nutrition à posologies réduites avec augmentation plus lente améliore la tolérance (13,65). L'induction de ce protocole de prise en charge a probablement amélioré la tolérance digestive des patients inclus (66), impactant directement leurs devenir, la mortalité et la durée de sevrage de la ventilation mécanique (67), surestimant ainsi également les résultats obtenus.

L'analyse univariée objectivait une amélioration du sevrage respiratoire lors de la phase après, et une diminution des échecs d'extubation et du recours à la trachéotomie. Dans la littérature traitant de la nutrition artificielle, seules 6 études randomisées sur 136 ont comme critère de jugement principal la « ventilation mécanique » (4). Un déficit nutritionnel ou une mauvaise orientation métabolique induisent une fonte musculaire rapide, et l'on sait qu'une prise en charge nutritionnelle optimale permet de réduire le catabolisme musculaire, essentiel au sevrage de la ventilation mécanique (68-70). Le recours fréquent à la trachéotomie chez les patients de réanimation chirurgicale induit une interprétation

inhomogène du sevrage de la ventilation mécanique. La classification WIND permet de classer uniformément les patients selon la difficulté de sevrage de la ventilation mécanique (sans ou avec trachéotomie). Dans notre étude, selon cette classification, le sevrage était plus court après la mise en place du protocole. Néanmoins, la classification WIND est une classification récente (50), validée pour le sevrage de la ventilation chez les patients admis en réanimation pour des étiologies d'ordre médicale et qui sont pour la plupart déjà atteints d'une pathologie respiratoire avant l'hospitalisation (28.6%) (59). Nous avons choisi d'extrapoler cette classification chez nos patients, dont les motifs d'hospitalisation sont chirurgicaux, et impliquent donc des modalités de sevrage qui diffèrent, ce qui peut altérer l'interprétation des résultats.

Nous retrouvons dans notre protocole une incidence de syndrome de renutrition de 53% pour la phase après, similaire à celle de la phase avant alors que le protocole de dépistage n'était pas encore débuté. Si la prévalence des hypophosphorémies dans l'hôpital est faible, de 2 à 3% (71,72) celle de réanimation peut atteindre jusqu'à 45% (73,74). Le syndrome de renutrition quant à lui peut atteindre jusqu'à 34% (23). De nombreuses autres causes d'hypophosphorémie sont présentes en réanimation, pouvant surestimer cette évaluation (75). Cependant, le caractère dynamique et majeur ($- 0.58$ mmol/L) de la chute de la phosphorémie dans les premiers jours suivant l'introduction de la nutrition est le témoin d'une imputabilité importante et écarte le diagnostic de syndromes de renutrition faussement positifs. Notre définition étant uniquement biologique, sans prendre en compte l'état nutritionnel du patient à l'admission, nous n'avons probablement pas identifié plus de 50% de véritables syndromes de renutrition, mais plutôt des hypophosphorémies de renutrition (22). La prise en charge courte de ces hypophosphorémies (1 jour [1-2]) suggère une atteinte métabolique modérée ne pouvant induire des répercussions cliniques majeures comme celles rencontrées lors d'authentiques syndromes de renutrition.

Nous avons volontairement inclus la totalité des patients de réanimation ventilés plus de quarante-huit heures sans prendre en compte leur état nutritionnel pré-réanimatoire. Seul paramètre nutritionnel connu à l'admission, l'indice de masse corporelle (IMC) était dans le groupe « syndrome de renutrition », inférieur à ceux qui en étaient indemnes (27.11 kg/m² vs 24.84 kg/m² ; $p < 0.01$) (Annexe 3). A l'heure actuelle, aucune mesure anthropologique ne permet de prédire une dénutrition en préexistante à la réanimation(76,77), les seules

données fiables de dépistage étant un antécédent de pathologie inflammatoire chronique ou toute insuffisance organique chronique (19). Malheureusement, ces données n'ont pas été colligées à la phase avant (Annexe 2). Par ailleurs le motif d'admission en réanimation des patients développant ensuite un syndrome de renutrition était plus souvent traumatique (54%), ce qui est associé à une absence d'état prémorbide. L'hypothèse physiopathologique la plus probable pour les patients de réanimation chirurgicale est une hyperactivation métabolique intense à la phase initiale du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Ainsi, tout patient admis en réanimation est à risque de syndrome de renutrition et doit bénéficier d'un dépistage lors de l'introduction de la nutrition artificielle.

Comme dans beaucoup d'études portant sur la nutrition artificielle en réanimation, les objectifs caloriques sont très rarement atteints (13) surtout à la phase secondaire. La moyenne pour notre étude était de 24 kcal/kg/j pour des objectifs entre 25 à 30 kcal/kg/j. Cependant, si l'on regarde les patients dont la phase de reconstruction est plus longue, c'est-à-dire ceux hospitalisés en réanimation depuis plus de 15 jours et pour qui la nutrition artificielle à la phase secondaire est primordiale, les objectifs nutritionnels sont au-dessus de 25 kcal/kg/j. Ce décalage entre apports énergétiques prescrits et administrés est bien connu (78). Outre les classiques périodes de transfert au bloc opératoire, au scanner ou épisodes de gestion des voies aériennes supérieures, il existe pour certains patients une transition entre nutrition artificielle et apports entéraux standards. Les jours durant lesquels les patients se nourrissaient exclusivement par voie orale étaient décomptés des jours de nutrition artificielle, cependant aucune quantification de l'alimentation orale n'était effectuée lors de la période de transition, pouvant ainsi expliquer des objectifs nutritionnels inférieurs à ceux prescrits. Malheureusement les taux de préalbumine n'ont pas été colligés lors de la phase avant (Annexe 2), bien que cette pratique était déjà partiellement appliquée dans notre service. Une comparaison des moyennes de préalbuminémie aurait permis d'apprécier la répercussion biologique d'une hausse des objectifs nutritionnels basée sur ces mêmes dosages.

La méthodologie utilisée pour cette étude avant-après a permis de réaliser rapidement une évaluation du protocole. Néanmoins les études avant-après comportent de nombreux biais. En effet, entre 2016 et 2017, certaines pratiques ont été modifiées, de nouveaux

protocoles ont été mis en place et ont pu interférer avec le devenir de ces mêmes patients de réanimation. Pour tenter de corriger ce biais, en vue d'une publication, nous effectuerons une analyse chronologique de l'évolution du critère de jugement principal. Ainsi une amélioration progressive du devenir des patients après l'instauration du protocole renforcerait sa validité.

L'évolution de la prise en charge nutritionnelle à la phase initiale tend vers une restriction des apports nutritionnels à la phase aiguë (2,7,79). Les résultats de notre étude vont dans ce sens. Notre hypothèse selon laquelle l'hypophosphorémie de renutrition est un marqueur métabolique d'excès d'apports nutritionnels en réanimation est probablement une explication parmi d'autres. Les principales études en faveur d'une restriction énergétique à la phase initiale résultent d'études en sciences fondamentales (80,81). L'autophagie est un mécanisme de cytoprotection utilisant un « recyclage » cellulaire, notamment cytoplasmique, générant ainsi une production énergétique endogène (82). Un apport nutritionnel trop précoce et trop abondant inhibe les fonctions d'autophagie. De récentes études ont montré un lien direct entre métabolisme du phosphore et activation de l'autophagie (83). L'hyperphosphorémie, semble activer les fonctions d'autophagie notamment, au niveau musculaire (84). Cette activation est également retrouvée au niveau cardiovasculaire, faisant preuve d'un phénomène global (85,86). Aucune étude n'a cependant mis en évidence une action inhibitrice de l'hypophosphorémie sur les fonctions de l'autophagie.

Une restriction énergétique permettrait donc de limiter les variations de phosphore, préservant ainsi les fonctions bénéfiques de l'autophagie et de conserver une production endogène énergétique à la phase initiale (87) tout en gardant une posologie minimale pour assurer la trophicité de la muqueuse digestive (88,89).

Le débat portant sur la quantité énergétique à apporter à la phase précoce en réanimation est très floride menant à de nombreuses avec des résultats parfois contradictoires (12,90). Parmi toutes, un vecteur commun se dégage. La généralisation de l'apport nutritionnel n'améliore pas le devenir des patients et pourrait même être délétère (12). Seules les études portant sur un apport énergétique personnalisé rapportaient une amélioration du devenir des patients pour une nutrition artificielle précoce (90-93).

Depuis quelques années, de nombreuses équipes axent leurs recherches sur l'intérêt d'une médecine personnalisée. En ventilation artificielle, la modification des paramètres

ventilatoires de chaque patient en fonction de l'analyse individualisée des coupes thoracique pulmonaire scannographique s'avère bénéfique pour le patient (94). Restreindre l'hyperinflation hydrosodée en monitorant au cas par cas la réponse au remplissage en réanimation ou au bloc opératoire réduit les complications postopératoires (95).

Les avancées technologiques en sciences fondamentales et notamment en génétique, permettent également une prise en charge de plus en plus personnalisée. Chaque patient répond de façon différente à une agression, comme l'a montré l'analyse de la génomique dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (96,97). Pour les patients en état de choc septique, la variabilité de réponse interindividuelle offre également de futures pistes thérapeutiques (98). Nous pensons qu'il en est de même pour la nutrition artificielle, où la réponse métabolique à l'apport énergétique varie selon différents facteurs, liés à l'hôte (génétique, antécédents médicaux), à la maladie (sepsis versus traumatisme, évolution dans le temps de la maladie, complications, atteinte digestive...) ou encore liés aux traitements (amines vasopressives, antiseptiques). L'analyse de la réponse dynamique du patient au support nutritionnel administré, par le diagnostic du syndrome de renutrition qui témoigne d'un excès ou d'un manque d'apport par les marqueurs de dénutrition, permet d'englober tous ces facteurs et rend donc possible une approche personnalisée dès aujourd'hui. Par contre, elle ne permet pas encore de traiter les causes d'une mauvaise adaptation, nous avons par exemple traité symptomatiquement les cas de renutrition, sans prendre en charge leur étiologie. Une recherche fondamentale des causes de mauvaise réponse à la nutrition est nécessaire pour avancer vers de nouveaux traitements innovants.

Conclusion

L'incidence du syndrome de renutrition dans notre cohorte était extrêmement élevée. Nous proposons le terme hypophosphorémie de renutrition plutôt que syndrome de renutrition. Les données de la littérature et celle de notre étude montrent qu'un dépistage systématique d'hypophosphatémie à la phase initiale doit être réalisé et que sa prise en charge passe par une supplémentation en phosphore, mais surtout par la réduction de la cible énergétique. D'autre part elle suggère qu'un dosage hebdomadaire de la pré albuminémie permettrait d'éviter une dénutrition sévère en ajustant les objectifs énergétiques à la phase de reconstruction. Ce monitoring biologique, peu coûteux, associé à l'application des recommandations d'experts, améliore la morbi-mortalité des patients.

Références bibliographiques :

1. Rebecca J Stratton. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *British journal of nutrition*; 2004 Oct 12;;1–10.
2. Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Feb 4;;1–19.
3. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003 Jun;;22(3):321–36.
4. Taverny G, Lescot T, Pardo E, Thonon F, Maarouf M, Alberti C. Outcomes used in randomised controlled trials of nutrition in the critically ill: a systematic review. *Critical Care*; 2019 Jan 11;;1–10.
5. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, Heyland D. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Medicine*. 2004 Jun 8;30(8):1–6.
6. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux RN M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2005 Aug;24(4):502–9.
7. Casaer MP, Hermans G, Wilmer A, Van den Berghe G. Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Trials*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan 24;12(1):21.
8. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Medicine*. 2009 Jul 2;35(10):1728–37.
9. Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*. BioMed Central; 2007;11(5):R114–9.
10. Wischmeyer PE. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon? *Crit Care*. BioMed Central; 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):S7–8.
11. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. Elsevier Ltd; 2019 Feb 1;38(1):48–79.

12. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):506–17.
13. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2398–408.
14. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Chester D, Caterson ID, et al. Articles Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory*. Elsevier Ltd; 2015 Nov 14;:1–10.
15. Buzzi M, Limonta A, Pichard C, Stirnemann J. [Refeeding syndrome: practical issues]. *Rev Med Suisse*. 2015 Oct 14;11(490):1886–1888–91.
16. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the Refeeding Syndrome: Results of a Systematic Review. *Nutrition*. Elsevier Ltd; 2016 Jun 7;:1–31.
17. Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev*. 2003 Sep;61(9):320–3.
18. Marvin VA, Brown D, Portlock J, Livingstone C. Factors contributing to the development of hypophosphataemia when refeeding using parenteral nutrition. *Pharm World Sci*. 4 ed. 2008 Mar 30;30(4):329–35.
19. Jensen GL, Bistrrian B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition Syndromes: A Conundrum vs Continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Nov 5;33(6):710–6.
20. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clinical Nutrition*. Elsevier Ltd; 2011 Jun 1;30(3):365–8.
21. Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, Elnenaei MO, Alaghband-Zadeh J, Sherwood RA, et al. Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 3rd ed. 2015 Jan;52(1):82–7.
22. Skipper A. Refeeding Syndrome or Refeeding Hypophosphatemia. *Nutr Clin Pract*. 2012 Feb 2;27(1):34–40.
23. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg. American Medical Association*; 1996 Oct;131(10):1043–7.
24. Kraft MD, Btaiche IF and Sacks GS. Review of refeeding syndrome. Invited Review. 2005 Nov 14;:1–9.

25. Buzzi M, Limonta A, Stirnemann J, Pichard C. Syndrome de renutrition inappropriée : aspects pratiques. *Revue medicale suisse* 2015 ; 11 : 1886-91
26. Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):235–40.
27. Lefrant JY, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser JC, Tamion F. Nutrition artificielle en réanimation Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Ann Fr Anesth Reanim*. Elsevier Masson SAS; 2014 Mar 1;33(3):202–18.
28. Crenn P, Vasson M-P, Bouteloup C, Barnoud D, Hasselmann M, Hennequin V, et al. Suivi biologique du patient en nutrition artificielle. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2009 Sep;23(3):149–59.
29. Raguso C A, Dupertuis Y M, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003 Feb 6;:1–6.
30. Heidegger CP, Berger M M, Graf S, Zingg W, Darmon P, Pichard C, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2013 Feb 2;381(9864):385–93.
31. Garrouste-Orgeas M, Troché G, Azoulay E, Caubel A, de Lassence A, Cheval C, et al. Body mass index. *Intensive Care Medicine*. 2004 Feb 6;30(3):437–43.
32. Grau T, Bonet A. Caloric intake and liver dysfunction in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009 Mar;12(2):175–9.
33. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Mesejo A, et Al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Critical Care*. 2007 Feb 1;:1–12.
34. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the Acute Phase of Critical Illness. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1227–36.
35. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, et al. Initial Trophic vs Full Enteral Feeding in Patients With Acute Lung Injury: The EDEN Randomized Trial. *JAMA*. 2012 Feb 21;307(8):795–803.
36. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Straaten HMO-V. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. 2014 Dec 28;:1–10.
37. Singer P, Anbar R, Zecharia M. The Tight calories control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2011 Feb 22;37(4):564–5.

38. Tatucu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as Determined by Indirect Calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Jul 6;40(2):212–25.
39. Oren Zusman MD, Ilya Kagan MD, Itai Bendavid MD, Miriam Theilla P, Jonathan Cohen MD, Pierre Singer MD. Predictive Equations versus Measured Energy Expenditure by Indirect Calorimetry: A Retrospective Validation. *Clinical Nutrition. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*; 2018 May 8;:1–22.
40. Ireton-Jones C, Jones JD. Improved Equations for Predicting Energy Expenditure in Patients: The Ireton-Jones Equations. *Nutr Clin Pract.* 2016 Jun 25;17(1):29–31.
41. Faisy C, Taylor SJ. Dépense énergétique en réanimation. *Réanimation.* 2009 Aug;18(6):477–85.
42. Czupran A, Headdon W, Deane AM, Lange K, Chapman MJ, Heyland DK. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries*; 2015 May 1;41(3):510–8.
43. Hurel D, Lefrant JY, Cano NJ, Ichai C, Preiser JC, Tamion F. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Réanimation.* 2014 May 15;23(3):332–50.
44. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2014 Oct 30;371(18):1673–84.
45. Doig GS. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition. *JAMA.* 2013 May 22;309(20):2130–9.
46. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Jan 16;309(3):249–56.
47. Breen HB, Ireton-Jones CS. Predicting energy needs in obese patients. *Nutr Clin Pract. John Wiley & Sons, Ltd*; 2004 Jun;19(3):284–9.
48. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauterive S, Chanques G, et al. Recommandations formalisées d'experts Pneumonies associées aux soins de réanimation. *SFAR SRLF.* 2017 Sep 21;:1–32.
49. Godmet B. Réseau ISO-Raisin Surveillance des infections du site opératoire Protocole national Année 2010. 2009 Dec 15;:1–50.

50. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 3rd ed. 2017 Mar 15;195(6):772–83.
51. Evans SR, Rubin D, Follmann D, Pennello G, Huskins WC, Powers JH, et al. Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR). Weinstein RA, editor. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 10;61(5):800–6.
52. Weiss E, Zahar J-R, Alder J, Asehnoune K, Bassetti M, Bonten MJM, et al. Elaboration of Consensus Clinical Endpoints to Evaluate Antimicrobial Treatment Efficacy in Future Hospital-acquired/Ventilator-associated Bacterial Pneumonia Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 4;63:e61–7.
53. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1249–56.
54. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug;158(2):489–93.
55. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 1;60(1):64–75.
56. Phillips PPJ, Morris TP, Walker AS. DOOR/RADAR: A Gateway Into the Unknown?: Table 1. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(6):814–5.
57. Evans S, Follmann D, Schoenfeld D, Fowler VG Jr, Chambers HF. Reply to Phillips, Morris, and Walker. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(6):815–6.
58. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dager S, Gibot S, et al. Hospital-Acquired Pneumonia In Icu. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); 2017 Nov 15;:1–32.
59. Jeong B-H, Lee KY, Nam J, Ko MG, Na SJ, Suh GY, et al. Validation of a new WIND classification compared to ICC classification for weaning outcome. *Annals of Intensive Care*. Springer International Publishing; 2018 Nov 29;:1–9.
60. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection*. The Hospital Infection Society; 2008 Nov 1;70:3–10.
61. Celestin AR, Odom SR, Angelidou K, Evans SR, Coimbra R, Guidry CA, et al. Novel Method Suggests Global Superiority of Short-Duration Antibiotics for Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 28;65(9):1577–9.

62. Timsit J-F, Kraker MEA, Sommer H, Weiss E, Bettiol E, Wolkewitz M, et al. Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infections: a perspective from COMBACTE's STAT-Net. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Apr 29;:1–11.
63. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Jun 23;:1–9.
64. Asehnoune K, Mrozek S, Perrigault PF, Seguin P, Dahyot-Fizelier C, Lasocki S, et al. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Mar 18;:1–14.
65. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, et al. Physical and Cognitive Performance of Patients with Acute Lung Injury 1 Year after Initial Trophic versus Full Enteral Feeding. EDEN Trial Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep;188(5):567–76.
66. Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJL. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Apr;13(2):187–94.
67. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, et al. Prognostic Value of Prolonged Feeding Intolerance in Predicting All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Aug 20;43(3):380–11.
68. Herridge. 030220 One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. 2003 Feb 10;:1–11.
69. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591–10.
70. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, Vanbeckevoort D, De Dobbelaer B, Güiza FG, et al. Impact of Early Parenteral Nutrition on Muscle and Adipose Tissue Compartments During Critical Illness*. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2298–309.
71. Betro MG, Pain RW. Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. *Br Med J. British Medical Journal Publishing Group*; 1972 Jan 29;1(5795):273–6.
72. Lee R, Weber TJ. Disorders of phosphorus homeostasis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010 Dec;17(6):561–7.
73. Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: Efficacy of phosphorus

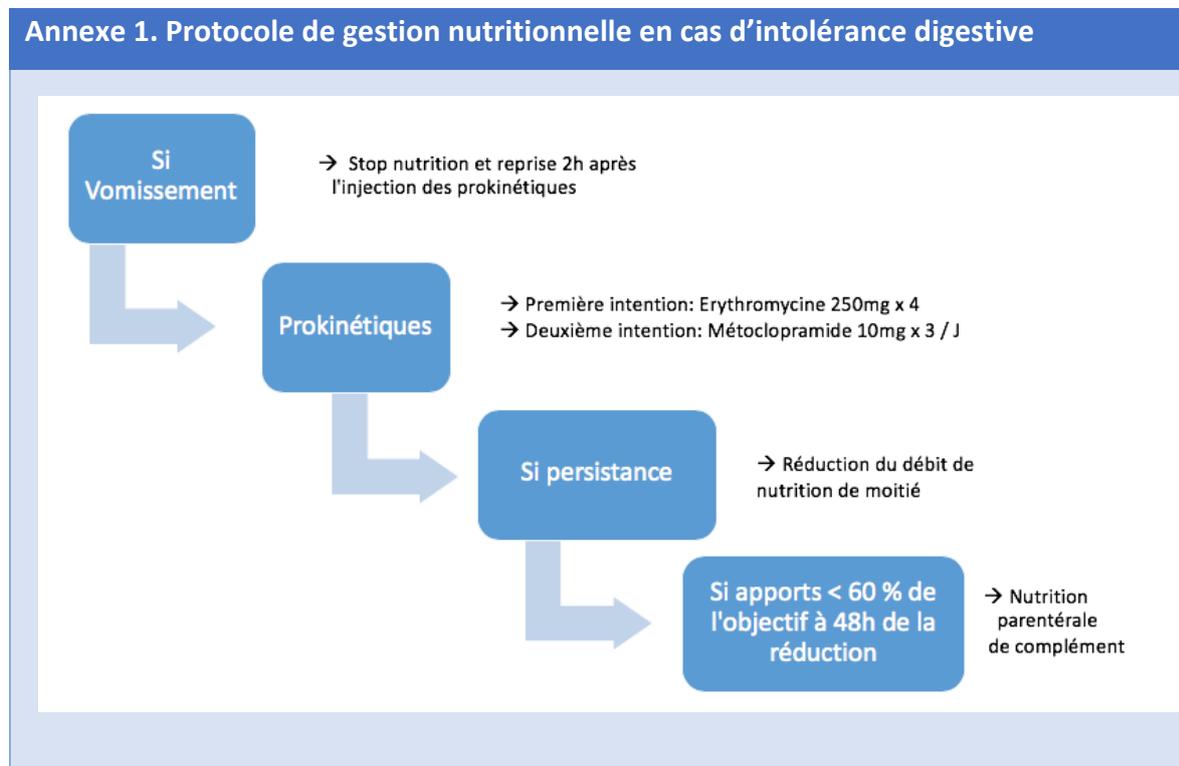
- therapy on myocardial function. *Intensive Care Medicine*. Springer-Verlag; 1995 Oct;21(10):826–31.
74. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial*. 2006 Nov;19(6):496–501.
 75. Thomas C, Fourrier F. Hypophosphorémies en réanimation Hypophosphatemia in the ICU. *Réanimation*. 2003 Jun;12(4):280–7.
 76. Anthony PS. Nutrition Screening Tools for Hospitalized Patients. *Nutr Clin Pract*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 Aug;23(4):373–82.
 77. Lambell K, King S, Ridley E. Identification of Malnutrition in Critically Ill Patients via the Subjective Global Assessment Tool. *J Intensive Care Med*. 2016 Jul 9;32(1):95–5.
 78. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clinical Nutrition*. 2006 Feb;25(1):37–44.
 79. van Zanten ARH. Changing paradigms in metabolic support and nutrition therapy during critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):223–7.
 80. Bonniaud P. Autophagie : autocannibalisme ou autodéfense ? *Rev Med Respir*. 2008 Sep 22;:1–3.
 81. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*. Elsevier Inc; 2011 Nov 11;147(4):728–41.
 82. Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, et al. Early Parenteral Nutrition Evokes a Phenotype of Autophagy Deficiency in Liver and Skeletal Muscle of Critically Ill Rabbits. *Endocrinology*. 2012 May;153(5):2267–76.
 83. Sosa P, Alcalde-Estevez E, Plaza P, Troyano N, Alonso C, Martínez-Arias L, et al. Hyperphosphatemia Promotes Senescence of Myoblasts by Impairing Autophagy Through Ilk Overexpression, A Possible Mechanism Involved in Sarcopenia. *Aging and disease*. 2018;9(5):769–16.
 84. Zhang Y-Y, Yang M, Bao J-F, Gu L-J, Yu H-L, Yuan W-J. Phosphate stimulates myotube atrophy through autophagy activation: evidence of hyperphosphatemia contributing to skeletal muscle wasting in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*; 2018 Feb 19;:1–7.
 85. PhD Y-JHM, MSc S-CH, PhD S-MH, PhD H-SLM, MD S-HL, MD C-ST, et al. Hyperphosphatemia induces protective autophagy in endothelial cells through the inhibition of Akt/mTOR signaling. *Journal of Vascular Surgery*. Society for Vascular Surgery; 2014 May 1;:1–14.

86. Liu Y-L, Lin K-H, Tamilselvi S, Chen W-K, Shen C-Y, Chen R-J, et al. Elevated Phosphate Levels Trigger Autophagy-Mediated Cellular Apoptosis in H9c2 Cardiomyoblasts. *Cardiorenal Med.* 2017 Dec 13;8(1):31–40.
87. Schetz M, Casaer MP, Van den Berghe. Does artificial nutrition improve outcome of critical illness? *Critical Care.* 2013 Jan 25;:1–7.
88. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1545–8.
89. Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, Castillo L, Bugedo G, Maiz A, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care.* 1999 Jun;14(2):73–7.
90. Heidegger CP, Berger M M, Graf S, Zingg W, Darmon P, Pichard C, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet.* Elsevier Ltd; 2013 Feb 2;381(9864):385–93.
91. Doig GS. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition. *JAMA.* 2013 May 22;309(20):2130–9.
92. Wernerman J. Individualized ICU nutrition for a better outcome. *Intensive Care Medicine.* Springer-Verlag; 2011 Apr;37(4):564–5.
93. Weijs PJM, Stapel SN, de Groot SDW, Driessen RH, de Jong E, Girbes ARJ, et al. Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Jan 10;36(1):60–8.
94. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Futier E et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory.* Elsevier Ltd; 2019 Aug 5;:1–12.
95. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *The Lancet.* 2007 Jun;369(9578):1984–6.
96. Horhat FG, Gundogdu F, David LV, Boia ES, Pirtea L, Horhat R, et al. Early Evaluation and Monitoring of Critical Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Using Specific Genetic Polymorphisms. *Biochemical Genetics.* Springer US; 2016 Dec 23;:1–8.
97. Hernández-Beeftink, Guillen-Guio, Villar, Flores. Genomics and the Acute Respiratory Distress Syndrome: Current and Future Directions. *IJMS.* 2019 Aug;20(16):4004–19.

98. Lazăr A, Georgescu AM, Vitin A, Azamfirei L. Precision Medicine and its Role in the Treatment of Sepsis: A Personalised View. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2019 Jul 31;5(3):90–6.

99. Kagan I, Zusman O, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Validation of carbon dioxide production (VCO₂) as a tool to calculate resting energy expenditure (REE) in mechanically ventilated critically ill patients: a retrospective observational study. *Critical Care*; 2018 Jul 10;:1–6.

Annexes



Annexe 2. Suivi de la préalbuminémie moyenne en fonction du temps

J0 (92/144)	ND	0.14 [0.08 ; 0.22]	ND
J7 (97/135)	ND	0.14 [0.08 ; 0.21]	ND
J14 (74/104)	ND	0,19 [0.11 ; 0.27]	ND
J21 (49/75)	ND	0,19 [0.11 ; 0.26]	ND
J28 (45/59)	ND	0,21 [0.13 ; 0.29]	ND

Un Test T de Student était réalisé pour les valeurs continues. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard)

ND : donnée non disponible

Annexe 3. Analyse de la sous population syndrome de renutrition			
Analyse des populations présentant	Pas de syndrome de renutrition	Syndrome de renutrition	P value
Genre : Femme	20/64 (31.25%)	19/74 (25.6%)	0.46
IMC moyen	27.11 [21.57 – 32.65]	24.84 [20.45 – 29.24]	< 0.01
Age (année)	51.9	51.43	0.86

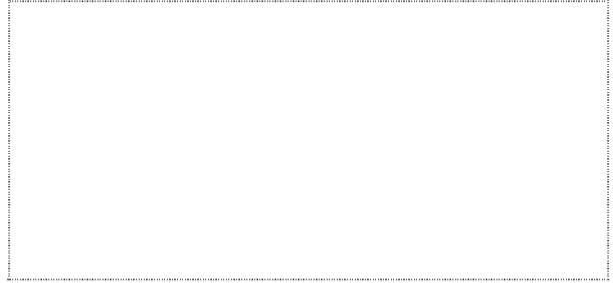
Un Test T de Student était réalisé pour les valeurs continues et un test de Khi₂ pour les valeurs nominales. Les valeurs continues étaient exprimées en médiane [Interquartile] ou moyenne (+/- Déviation Standard) et les variables nominales en nombre N (%).

IMC : Indice de masse corporel

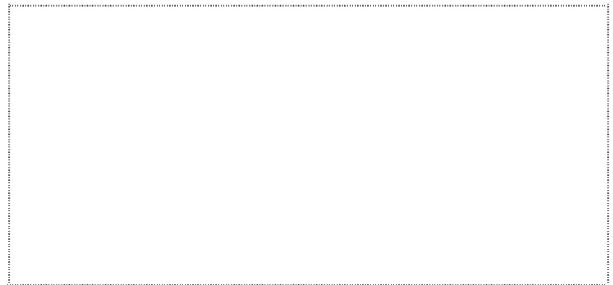
Annexe 4. Score DOOR détaillé								
Rang DOOR	Décès	Sevrage difficile	Infection de site	Infection pulmonaire	Nombre de patients : groupe contrôle	Nombre de patients : groupe Intervention	DOOR Témoin	DOOR Intervention
1	0	0	0	0	28	34	28	34
2	0	0	0	1	33	53	66	106
3	0	0	1	0	8	7	24	21
4	0	0	1	1	10	5	40	20
5	0	1	0	0	3	1	15	1
6	0	1	0	1	16	7	96	42
7	0	1	1	0	4	0	28	0
8	0	1	1	1	7	4	56	32
9	1				40	33	360	297
Total					N = 149	N = 144	713	535

DOOR : Désirability of outcome ranking

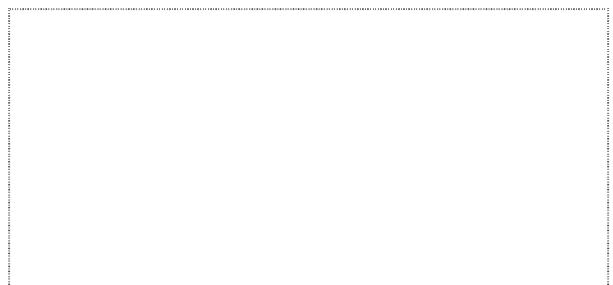
Vu, le Président du Jury,



Vu, le Directeur de Thèse,



Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Résumé

NOM : ROOZE

PRENOM : Paul

Titre de Thèse : Évaluation de l'impact d'un support nutritionnel adapté à un monitoring biologique chez les patients de réanimation, une étude monocentrique avant-après

→ INTRODUCTION

L'objectif énergétique à atteindre à la phase initiale de la prise en charge nutritionnelle des patients de réanimation est débattu. Une évaluation de la réponse métabolique à l'apport de nutrition permettrait d'adapter au cas par cas la dépense énergétique des patients. Cette réponse métabolique est d'abord évaluée par le dépistage biologique du syndrome de renutrition puis une préalbuminémie basse témoigne d'une sous nutrition.

→ MATERIEL ET METHODES

Une étude de type avant-après, interventionnelle et monocentrique est réalisée en réanimation au CHU de Nantes, incluant les patients nécessitant plus de 48h de ventilation. La première phase était observationnelle, puis un protocole nutritionnel restreignait les apports en cas d'hypophosphorémie de renutrition à la phase initiale et majorait ceux-ci en cas de sous-nutrition à la phase secondaire. Le critère de jugement principal était composite (mortalité ; sevrage long de la ventilation mécanique ; infection de site opératoire ; infection pulmonaire). L'analyse statistique a été réalisée grâce à la méthode de hiérarchisation DOOR (desirability of outcome ranking).

→ RESULTATS

Entre janvier 2016 à avril 2018, 293 patients ont été inclus. Le rang DOOR était plus faible (morbimortalité réduite) dans le groupe intervention (4 [2-9] versus 2 [2-6], $p=0.02$). L'application du protocole était de 65.8%. Les patients recevaient moins de nutrition à la phase initiale, 18.3 kcal/kg/j [11.5 ; 25.1] versus 20.0 kcal/kg/j [12.0 ; 27.7], $p=0,049$. Un syndrome d'hypophosphorémie de renutrition était retrouvé dans N=74 sur 144, 51.3%. L'analyse univariée montrait une diminution des infections de site opératoire (N=43 sur 149, 28.9% versus 20 sur 144, 13.9%, $p<0.01$), une diminution des sevrages ventilatoires longs (N=38 sur 149, 25.5% versus 17 sur 144, 11.8%, $p<0.01$).

→ CONCLUSION

L'incidence du syndrome de renutrition dans notre cohorte était extrêmement élevée. Ce monitoring biologique, peu coûteux, associé à l'application des recommandations d'experts, améliore la morbimortalité des patients.

MOTS-CLES

Nutrition artificielle – syndrome de renutrition – monitoring biologique – Réanimation – Dépense énergétique – médecine personnalisée