

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 010

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Anesthésie-Réanimation

par

Florence PENGAM

Née le 21 Février 1982 à Lesneven

Présentée et soutenue publiquement le 8 Avril 2013

Evaluation du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire, comme marqueur
biologique du statut nutritionnel en réanimation : étude pilote

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Antoine ROQUILLY

Tables des Matières

INTRODUCTION.....	3
MATERIELS ET METHODES.....	7
Descriptif de l'étude.....	7
Population.....	7
Protocole de nutrition.....	7
Bilans biologiques.....	8
Définitions.....	9
Recueil des données.....	10
Critère principal.....	11
Critères secondaires.....	12
Analyse statistique.....	12
RESULTATS.....	13
Population.....	13
Nutrition en réanimation.....	13
Evolution du statut nutritionnel en réanimation.....	14
Critère principal.....	14
Critères secondaires.....	15
Analyse exploratoire.....	15
DISCUSSION.....	16
CONCLUSION.....	26
ANNEXES ET TABLEAUX.....	27
BIBLIOGRAPHIE.....	35

INTRODUCTION

La dénutrition se définit par un déficit d'apport énergétique, protéique, de macro-nutriment (protides, lipides, glucides) ou de micro-nutriment (vitamines, oligo-éléments), résultant d'un déséquilibre entre les apports nutritionnels et les besoins métaboliques de l'organisme (1). La dénutrition concerne 40 à 60 % des patients dès l'entrée en réanimation (2)(3) et elle s'aggrave généralement durant l'ensemble du séjour en réanimation (4). Le malade de réanimation est par définition un malade agressé (5) et le stress métabolique de la maladie aiguë conduit à une dénutrition protéinoénergétique par augmentation des besoins métaboliques et baisse de l'absorption digestive. Cette dénutrition influence de manière négative le pronostic des patients (6)(7). En effet, les études cliniques menées ces dix dernières années dans les services de réanimation ont montré qu'un déficit nutritionnel acquis en réanimation est délétère pour le devenir clinique des patients, cela se manifestant par une augmentation des complications infectieuses (8), de la durée de la ventilation mécanique (9), d'un retard de cicatrisation (4), d'une augmentation de la durée de séjour (6) et, par conséquent, des coûts hospitaliers (10).

Il a donc été proposé d'augmenter les apports énergétiques à des valeurs supra-physiologiques pour couvrir les besoins des patients de réanimation et ainsi prévenir le risque de dénutrition. Malheureusement, la sur-nutrition est elle aussi néfaste et est associée à des complications qui lui sont propres : augmentation des complications infectieuses (11)(12)(13), des complications hépatiques (11), de la durée de ventilation mécanique (11)(12), de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (11) et de la mortalité (13). Ainsi, ces résultats ont incité les sociétés européennes et américaines à édicter des recommandations

(14)(15)(16)(17) visant à prévenir aussi bien la dénutrition que la surnutrition. Les sociétés savantes concernant la nutrition recommandent l'administration de 20 à 25 kcal/kg/j en phase aiguë post-agressive et de 25 à 30 kcal/kg/j en phase de réhabilitation (15). Les groupes d'experts nationaux et internationaux (14)(15)(16)(17)(18) recommandent la mise en place précoce, c'est-à-dire dans les 48H suivant l'admission en réanimation, d'un support nutritionnel entéral, après stabilisation hémodynamique du patient et la nutrition parentérale ne doit être proposée que si la cible énergétique n'est pas atteinte dans les sept jours suivant l'admission en réanimation. Cette période de sept jours est sensée correspondre au passage d'une phase hypercatabolique initiale à une phase de retour au métabolisme physiologique.

Mais si la volonté d'assurer un support nutritionnel optimal fait désormais partie des pratiques courantes, la réalité du terrain rend cet objectif souvent difficile. En effet, durant le stade aigu de l'agression (72 à 96H après l'admission), désigné dans la littérature anglo-saxonne comme l'« ebb-phase », les nutriments administrés ne peuvent pas être efficacement métabolisés en énergie. A ce stade aigu, succède une étape de stabilisation métabolique, la « flow-phase », qui permet une utilisation optimale des nutriments administrés (19). De ce fait, durant la phase aiguë de l'agression, le patient est donc plus à risque de sous-nutrition que de sur-nutrition. De plus, la dépense énergétique du patient en réanimation dépend également de l'apparition de complications (infections, fièvre, reprise chirurgicale...) et des différents traitements reçus (amines, sédation, ventilation mécanique...). La nutrition entérale exclusive reste la méthode privilégiée pour nourrir les patients de réanimation (15)(20)(21), mais elle est régulièrement associée à un déficit énergétique (22)(23). La mise en place d'une nutrition parentérale de complément pourrait permettre d'optimiser la prise en charge nutritionnelle en prévenant la survenue du déficit énergétique précoce. Mais le moment où il faut initier ce support nutritionnel combiné reste débattu. Déterminer les besoins protéinoénergétiques du patient en réanimation est donc crucial pour une prise en charge

optimale. Plus de 200 méthodes d'évaluation des besoins caloriques sont rapportés dans la littérature. Si la calorimétrie indirecte semble être la plus précise, son application en réanimation est difficile et nécessite des matériels spéciaux à coût élevé (24)(25). De plus, de nombreuses circonstances en réanimation sont susceptibles de biaiser les mesures obtenues par calorimétrie indirecte et une étude a montré que 43 % des patients intubés et ventilés en réanimation médicale n'avaient pas les critères requis pour réaliser des mesures calorimétriques fiables (26). C'est pourquoi différentes formules prédictives ont été proposées. L'équation de Harris et Benedict (27), qui permet d'estimer le métabolisme de base en intégrant comme variables l'âge, la taille et le sexe, peut être utilisée et ajustée selon des coefficients de correction pour tenir compte des facteurs de stress, d'agression, de maladie. Diverses autres formules sont proposées telle que la méthode de Fick et l'équation de Frankenfield (26)(28). Cette dernière prend en compte la ventilation-minute, la dose de dobutamine, la température et la présence d'un état septique (28). Bien que ces formules soient une alternative à la calorimétrie indirecte, elles sous-estiment ou sur-estiment régulièrement les besoins réels des patients (29). En effet, il a été démontré que la corrélation entre les méthodes reste médiocre (26)(29)(30)(31) et ne sont donc pas fiables en réanimation (32). A l'heure actuelle, il n'y a aucune formule biologique simple qui permette de diagnostiquer une mauvaise évolution du statut nutritionnel des patients de réanimation et donc de décider d'une intervention spécifique telle que l'initiation d'une nutrition parentérale de complément par exemple, afin de réajuster aux mieux les prescriptions nutritionnelles.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire, comme marqueur biologique d'une mauvaise évolution du statut nutritionnel en réanimation. Ce rapport biologique a été comparé aux bilans de références : les pertes azotées et la perte de masse maigre musculaire mesurée par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique. L'objectif

secondaire était d'évaluer les valeurs pronostiques de ce rapport pour le devenir des patients de réanimation.

MATERIELS ET METHODES

Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, menée au CHU de Nantes, au sein du service de réanimation chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, sur une période de 6 mois. La réanimation chirurgicale, comprenant 14 lits de patients ventilés et 3 lits d'USC, accueille essentiellement des polytraumatisés et traumatisés crâniens après la phase initiale de déchoquage, et des patients en post-opératoire de chirurgie digestive, urologique et orthopédique. Dans cette étude observationnelle, le protocole de nutrition artificielle était celui utilisé en pratique quotidienne dans le service et la balance azotée était habituellement mesurée chez les patients les plus sévères. Cette recherche non interventionnelle nécessitait la recherche de non opposition des patients à l'utilisation de leurs données médicales.

Population

Les critères d'inclusion étaient : tout patient hospitalisé en réanimation chirurgicale, quel qu'en soit le motif, pour une durée supposée supérieure à 72H et recevant une nutrition entérale. Les critères de non inclusion étaient les patients ayant une contre-indication à la voie entérale totale et les patients ayant une insuffisance rénale chronique ou aiguë à l'admission en réanimation.

Protocole de nutrition

Dans l'étude, la nutrition entérale était instaurée dans les vingt-quatre premières heures suivant l'admission en réanimation, d'emblée au débit cible maximal (25 kcal/kg/j), sans mesure des résidus gastriques. La nutrition entérale prescrite était du Nutrison® isocalorique (1 ml=1 kcal), administrée par une sonde naso-gastrique siliconée de calibre 14-F, dont le positionnement gastrique était vérifié par radiographie.

Si la nutrition entérale couvrait moins de 50 % des objectifs caloriques prescrits au cinquième jour (intolérance digestive), une nutrition parentérale complémentaire était introduite. Celle-ci était du Périkabiven® (1440 ml = 900 kcal), administrée sur un cathéter central.

Bilans biologiques

Les apports azotés étaient aisément évalués à partir de la teneur en protéines de la solution de nutrition et du volume administré, puisque tous les patients inclus dans l'étude étaient totalement sous nutrition assistée, entérale et/ou parentérale. La nutrition entérale apportait 40 g de protéines par litre de Nutrison® isocalorique et la nutrition parentérale 34 g de protéines pour 1440 ml de Périkabiven®. Les apports azotés étaient rapportés au poids idéal théorique des patients en Kg et exprimés en g de protéine par Kg.

Chez l'homme, les pertes azotées sont essentiellement urinaires (90%) et fécales (9%), le reste étant des pertes insensibles. L'azote étant éliminée à 85% sous forme d'urée, l'estimation des pertes azotées était donc réalisée à partir de l'urée urinaire des 24H par la formule de Lee et Hartley (33) : $[\text{urée urinaire (mmol/24H)} \times 0,06 \times 1,2] / 2,14$; le facteur 0,06 est utilisé pour convertir les mmol en gramme, le facteur 1,2 pour tenir compte des pertes azotées non uréiques, et le facteur 2,14 pour tenir compte de la masse de l'azote dans la

molécule d'urée. Les pertes azotées étaient exprimées en g de protéine, sachant qu'un gramme d'azote est égal à 6,25 grammes de protéines. De la même façon, les pertes azotées étaient rapportées au poids idéal théorique des patients en Kg et exprimées en g de protéine par Kg.

Le bilan azoté représente la différence entre apports et pertes azotées quotidiens. Il est exprimé en g de protéine par Kg. Positif, il traduit un état anabolique, négatif, un état catabolique.

Le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire était réalisé à partir de l'urée urinaire et de la créatinine urinaire recueillies sur les urines des 24H, exprimées en mmol par 24H.

Définitions

Selon les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS), les pneumonies nosocomiales sont des infections acquises après 48H au moins d'hospitalisation et pour les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, après 48H au moins de ventilation mécanique. Les critères de pneumonies nosocomiales et de PAVM étaient définis par la présence d'une nouvelle opacité pulmonaire sur la radiographie thoracique associée à au moins deux des critères suivants : fièvre > 38.3 °C ou hypothermie < 36 °C, hyperleucocytose $> 10000/mm^3$ ou leucopénie $< 5000/mm^3$ ou aspirations endotrachéales purulentes. Le diagnostic était validé par la présence d'un examen bactériologique positif. Les prélèvements bactériologiques étaient effectués soit par prélèvement distal protégé, soit par lavage broncho-alvéolaire réalisé sous contrôle fibroscopique (34).

La défaillance d'organe se définit par une anomalie d'expression d'un paramètre clinique ou biologique de cet organe. Dans l'étude, les défaillances d'organes étaient définies comme : défaillance rénale (diurèse inférieure à 0,3 ml/kg/min pendant 24H ou créatinine de

base multipliée par 3), défaillance myocardique (Index Cardiaque mesuré inférieur à 2 L/min/kg), défaillance hépatique (TP inférieur à 40% et bilirubine supérieure à 50 mmol/L), défaillance respiratoire (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu défini par un infiltrat radiologique bilatéral, une hypoxémie (PaO₂/FiO₂ inférieur à 200) et une PAPO inférieure à 18 mmHg en cas de monitoring hémodynamique ou en l'absence d'argument clinique pour une insuffisance cardiaque gauche).

La formule de calcul du poids idéal théorique selon Lorentz (35) est pour les hommes $50 + 0.91$ (taille en cm -152.4) ; pour les femmes $45.5 + 0.91$ (taille en cm -152.4). La taille en cm, est estimée par la distance talon-genou (DTG) selon la formule de Chumlea (36) : chez l'homme, taille en cm = $64,19 - 0,04 \times \text{âge (années)} + 2,03 \times \text{DTG (cm)}$; chez la femme, taille en cm = $84,88 - 0,24 \times \text{âge (années)} + 1,83 \times \text{DTG (cm)}$.

De manière arbitraire, les patients ayant une mauvaise évolution du bilan nutritionnel ont été définis par une valeur du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire inférieure à la médiane observée (50% des patients ont ainsi été définis comme ayant une mauvaise évolution du bilan nutritionnel et 50% comme ayant une bonne évolution du bilan nutritionnel).

Recueil des données

Le recueil des données comprenait : l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation en réanimation, le score IGS 2, la taille en cm, le poids idéal théorique ; à J1, J3 et J6 : le poids en Kg mesuré à l'aide du même système de pesée (lit ou balance), le périmètre brachial, mesuré à l'aide d'un ruban gradué en cm, sur le bras non dominant à demi-fléchi, à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne (seuil de dénutrition pour la femme < 19 cm et pour

l'homme < 24 cm), l'épaisseur du pli cutané, réalisé dans les mêmes conditions que sus-citées, à l'aide d'un compas de Harpenden (adipomètre) (valeurs normales comprises entre 12 et 13 mm chez l'homme et 16 et 17 mm chez la femme). Les données concernant la composition corporelle étaient recueillies à l'aide de l'analyseur d'impédancemétrie corporelle bioélectrique Quadscan 4000® à quatre électrodes, utilisant une fréquence de 50 kHz. Les électrodes autocollantes étaient disposées deux sur la face dorsale de la main droite et deux sur la face dorsale du pied droit, séparées par 3 cm. Après avoir enregistré l'âge, le sexe, la taille (cm), le poids, un logiciel intégré donnait une évaluation de la masse grasse (Kg), la masse maigre (Kg), masse cellulaire corporelle (Kg). Les données biologiques étaient d'une part plasmatiques : albumine (g/L), préalbumine (g/L), CRP (mg/L), phosphore (mmol/L), urée ($\mu\text{mol/L}$), créatinine (mmol/24H) et d'autre part, urinaires : urée (mmol/24H), créatinine (mmol/24H). Étaient ensuite calculés selon les formules sus-citées l'azote urinaire (g protéine/Kg/j), le bilan azoté (g protéine/Kg) et le rapport urée urinaire (mmol/24H) sur créatinine urinaire (mmol/24H) ; le nombre total de calories administrées par la nutrition entérale et/ou parentérale ; la durée de ventilation mécanique, les défaillances d'organes (oui/non), les pneumonies nosocomiales (oui/non), la mortalité en réanimation (oui/non).

Critère principal

Le critère principal de l'étude était le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à J6.

La corrélation de ce rapport avec le bilan azoté était étudiée.

Critères secondaires

Les critères secondaires étaient de corréler le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à la perte de masse musculaire mesurée par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique. Le pouvoir pronostic du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire pour le devenir des patients était également étudié.

Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en médiane (25-75%) ou moyenne +/- déviation standard et les variables qualitatives exprimées en effectif (%). Un test de Kolmogorov-Smirnov était utilisé pour vérifier la normalité des variables. Les tests de χ^2 ou de Fisher étaient utilisés pour les variables qualitatives, alors que le test de Student était utilisé pour les variables quantitatives normales, et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. La corrélation entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et le bilan azoté était étudiée par un test de Pearson. L'évolution dans le temps des éléments du bilan nutritionnel était étudiée par une ANOVA à mesures répétées. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina).

RESULTATS

Population

Les caractéristiques démographiques sont rapportées dans le Tableau 1. Sur la période étudiée, 40 patients ont été inclus dans l'analyse. L'âge médian était de 55 ans (27-65). Les motifs d'hospitalisation en réanimation étaient représentés par 10 sepsis (25%), 23 traumatismes (57.5%), 5 suites de chirurgie (12.5%) et 2 autres (5%). A l'entrée en réanimation, le score IGS 2 médian était de 41 (29-51) et la clairance de la créatinine de 128.3 ml/min (106.9-164.2). A l'admission en réanimation, le poids mesuré médian était de 71 Kg (67-82) et l'Indice de Masse Corporelle médian de 25.4 (22.3-30.1). La masse maigre médiane mesurée par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique, n'a été réalisé que chez 10 patients ; la valeur médiane était de 60.3 (45.3-64.6).

Nutrition en réanimation

La nutrition en réanimation est rapportée sur la Figure 1. Dans les vingt-quatre premières heures suivant l'admission en réanimation, la quantité moyenne de calories apportées par la nutrition entérale aux 40 patients inclus dans l'étude, était de 623 Kcal/j et au sixième jour de 1114 Kcal/j. Rappelons, que l'objectif calorique moyen à J1 et à J6 était de 1825 Kcal/j. A l'entrée, aucun patient n'a reçu de nutrition parentérale de complément et à J6, 3 patients (7.5%) en bénéficiaient.

Evolution du statut nutritionnel en réanimation

L'évolution du statut nutritionnel en réanimation est rapportée dans le Tableau 2. Dès l'admission, les marqueurs biologiques de l'état nutritionnel étaient inférieurs aux valeurs normales : albuminémie médiane à 24.2 g/L (20.7-28.5) (valeur normale 40-51,2 g/L) et préalbuminémie médiane à 0.14 g/L (0.09-0.17) (valeur normale 0.22-0.39 g/L), avec une CRP médiane à 151.1 mg/L (103.5-244.4) (valeur normale 0-5 mg/L).

L'état nutritionnel des patients restait stable sans amélioration durant la première semaine en réanimation, avec une albuminémie médiane à J6 à 21.6 g/L (17.8-26.3) et une pré-albuminémie médiane à J6 à 0.13 g/L (0.09-0.16), pour une CRP médiane à 121.1 mg/L (65.3-237.2).

De J1 à J6, le poids médian augmentait de 71 Kg (67-82) à 76 Kg (68-90) ($p<0.05$), ainsi que le périmètre brachial médian de 28 cm (25-30) à 30 cm (27-31) ($p<0.05$), le pli cutané tricipital médian de 20 cm (25-30) à 22 cm (15-28) ($p>0.05$) et la masse maigre médiane mesurée par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique, de 60.3 Kg (45.3-64.6) à 69.7 Kg (53.9-65.5) ($p<0.01$).

Critère principal

Dès le premier jour de l'étude, le bilan azoté était négatif à -0.44 g de protéine/Kg. Les patients sont restés hypercataboliques pendant les six jours d'observation : avec à J3 un bilan azoté à -0.125 g de protéine/Kg et à J6 à -0.093 g de protéine/Kg ($p<0.01$ entre J1 et J6).

Le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire médian, quant à lui, augmentait de J1 à J6 : à J1 [25.3 (17.3-30.9)], à J3 [28.9 (22.8-37.5)] et à J6 [42.7 (36.2-53.3)] ($p<0.01$). Il existe une

corrélation négative entre le bilan azoté à J6 et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à J6 (Rho de Spearman = - 0.473 ; $p= 0.0075$) (Figure 2).

La cinétique de l'état nutritionnel était estimée par la différence du bilan azoté J6-J3 et la différence du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire J6-J3. Il existe une corrélation négative entre le bilan azoté et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire entre J6 et J3 (Rho de Spearman = - 0.454 ; $p= 0.0103$) (Figure 3).

Critères secondaires

Il existe une corrélation positive entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et la mesure de la masse maigre entre J6 et J3 (Rho de Spearman = 0.668 ; $p= 0.0207$) (Figure 4)

Analyse exploratoire

Puisqu'il existe une corrélation entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et le bilan azoté, nous avons fait l'hypothèse que ce rapport, reflet de l'évolution du statut nutritionnel en réanimation, était corrélé au devenir des patients. Il a donc été choisi de prendre le rapport J6-J3, qui pourrait nous aider en pratique clinique à instaurer une nutrition parentérale de complément. La comparaison des patients avec un rapport inférieur au chiffre médian, c'est-à-dire, ceux ayant un statut nutritionnel qui se dégrade, à ceux qui ont un rapport supérieur à ce chiffre médian, donc qui s'améliorent du point de vue nutritionnel, est donné au Tableau 3. Aucune différence n'a été mise en évidence, en ce qui concerne le nombre de défaillance d'organe ($p=0.37$), la durée de la ventilation mécanique ($p=0.89$), le taux de pneumonies nosocomiales ($p=0.77$) et le taux de mortalité ($p=0.25$).

DISCUSSION

Dans ce travail, malgré un protocole de nutrition entérale « agressif » initié dès J1, à dose maximale et sans mesure des résidus gastriques, les apports nutritionnels totaux sont restés inférieurs aux recommandations internationales. Dans les vingt-quatre premières heures suivant l'admission en réanimation, aucun patient n'a reçu les apports caloriques recommandés et au sixième jour, seulement 26 (65%) sur 40. A l'analyse des marqueurs anthropométriques et biologiques, on constate un état de dénutrition dès l'entrée en réanimation, albuminémie médiane à 24.2 g/L (20.7-28.5) et préalbuminémie médiane à 0.14 g/L (0.09-0.17), avec une tendance à l'excès pondéral, IMC médian à 25.4 (22.3-30.1), correspondant à un surpoids. Ce profil reflète bien la tendance générale de la population occidentale, ingérant de grandes quantités d'aliments glucidolipidiques aux dépens des protéines favorisant l'excès pondéral. La dénutrition initiale observée peut aussi être expliquée par le délai d'inclusion dans l'étude (24 premières heures), les patients étant déjà dans la phase d'agression de réanimation. Au cours des six premiers jours, l'état nutritionnel des patients s'est stabilisé, avec à J6, une albuminémie médiane à 21.6 g/L (17.8-26.3) et une préalbuminémie médiane à 0.13 g/L (0.09-0.16). L'augmentation du poids, du périmètre brachial et du pli cutané tricipital s'expliquaient, quant à eux, par l'hyperhydratation et/ou la rétention hydro-sodée, généralement de mise pendant la première semaine (19). Le suivi des quantités de nutrition assistée administrées par jour était correctement effectué par l'équipe infirmière, mais durant l'analyse, aucune mesure des besoins nutritionnels et protéiques, en particulier par la calorimétrie indirecte ou par les formules de calcul de la dépense énergétique, n'a été réalisée, afin d'adapter les apports caloriques. Le dosage de l'urée

urinaire pour le calcul du bilan azoté n'a pas été pris en compte pour modifier les prescriptions nutritionnelles.

Ce travail retrouve une corrélation négative entre le bilan azoté à J6 et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à J6 (Rho de Spearman = - 0.473 ; $p= 0.0075$) (Figure 2) comme prévu. En effet, rappelons que l'urée urinaire fait partie de la formule d'estimation des pertes azotées (33). De même, il existe une corrélation positive entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et la mesure de la masse maigre entre J6 et J3 par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique (Rho de Spearman = 0.668 ; $p= 0.0207$) (Figure 4). Notons, que l'urée urinaire et la créatinine urinaire sont deux marqueurs biologiques reflétant le catabolisme musculaire. La corrélation dans les deux cas est faible, s'expliquant sans doute par les variations de la fonction rénale en réanimation, entraînant par conséquent des variations de l'urée urinaire et de la créatinine urinaire, indépendamment de l'état nutritionnel.

Longtemps considéré comme un traitement accessoire loin derrière les assistances circulatoires ou respiratoires, la protection neuronale ou la suppléance rénale, la nutrition figure aujourd'hui parmi les traitements de première ligne, appliquée à tout patient en réanimation. La nutrition artificielle a actuellement pour ambition de restaurer la fonction d'organes, prévenir les défaillances viscérales, moduler les réponses immunitaires et inflammatoires de la phase aiguë et limiter le stress oxydatif (37). Lorsque le tube digestif est fonctionnel, les sociétés savantes concernant la nutrition recommandent l'initiation précoce de nutrition entérale (17)(20)(16). En effet, la nutrition entérale offre des avantages par rapport à la nutrition parentérale : elle est plus physiologique, contribue à maintenir la trophicité intestinale et est associée à une diminution du risque de complications infectieuses chez les patients de réanimation en comparaison avec la nutrition parentérale (38)(39). Mais sa mise en pratique optimale en réanimation n'est pas toujours aisée (40)(41)(42)(43). Le retard de la

mise en route et les raisons d'interrompre la nutrition entérale en réanimation sont nombreuses : examens radiologiques ou endoscopiques, acte chirurgical, problèmes mécaniques (obstruction ou mauvais positionnement de la sonde naso-gastrique) ou intolérance digestive, survenant chez 46% des patients alimentés en entéral (43). Il existe une inadéquation majeure entre les recommandations, les apports caloriques prescrits et les apports réellement délivrés aux patients (44). Deux études, l'une conduite au Canada (22) et l'autre en Grande-Bretagne (23), ont respectivement montré que seulement 52 et 56 % des calories prescrites étaient apportées par voie entérale. Des études récentes ont observé une corrélation entre le déficit énergétique durant la phase aiguë et l'augmentation des complications lors du séjour en réanimation (8)(45)(44)(23). Une étude rétrospective de 295 malades de réanimation met en évidence un risque de mortalité multiplié par 2,43 chez les malades recevant moins de 60% des apports énergétiques recommandés durant la première semaine (46). L'étude de Villet et al, réalisée chez 48 patients de réanimation chirurgicale, a mis en évidence que le déficit énergétique mesuré une semaine après l'admission en réanimation était corrélé avec le taux global de complications ($p=0.048$), notamment infectieuses ($p=0.005$) (8). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude menée chez 50 patients de réanimation chez lesquels il a été mis en évidence une corrélation entre l'augmentation du déficit énergétique et la fréquence des complications, dont le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'insuffisance rénale, le recours à la chirurgie et la survenue d'escarres (45). Le fait que la cible énergétique soit rarement atteinte chez les patients recevant une nutrition entérale exclusive (40)(23)(44) entraîne l'apparition progressive de déficits nutritionnels. Le déficit énergétique ainsi cumulé ne peut plus être compensé dans les suites du séjour en réanimation et est associé à une augmentation de la morbi-mortalité des patients en réanimation (8)(45). Il est donc important de diagnostiquer précocement les patients nécessitant une nutrition parentérale de complément.

En réanimation, la nutrition parentérale exclusive est indiquée pour les patients qui ne tolèrent pas et/ou ont des contre-indications à la nutrition entérale. Le manque de précaution, ainsi qu'un suivi nutritionnel et glycémique insuffisant ont favorisé l'émergence de complications infectieuses et métaboliques. La méta-analyse de Doig et al (47) regroupant 11 études comparant la nutrition entérale à la nutrition parentérale exclusive, indique pour la première fois un bénéfice à la nutrition parentérale totale en terme de mortalité ($p= 0.04$). Le bénéfice de la nutrition parentérale était encore plus important lorsqu'étaient pris en compte les essais comparant l'utilisation de la nutrition parentérale exclusive précoce à la nutrition entérale retardée ($p=0.006$). Cette méta-analyse confirmait les résultats de méta-analyses précédentes (20)(39)(48) indiquant que la nutrition parentérale n'est pas associée à une surmortalité, en dépit d'une augmentation du nombre d'infections.

L'ensemble des résultats va dans le sens d'une nutrition parentérale complémentaire dans le but d'optimiser la nutrition entérale lorsque cette dernière n'assure pas une couverture satisfaisante des besoins énergétiques. L'intérêt potentiel de compléter la nutrition entérale avec une nutrition parentérale a été suggéré par une étude indiquant une corrélation entre une balance énergétique négative et l'augmentation des complications en réanimation (8). Les patients recevant une nutrition entérale et une nutrition parentérale combinée avaient des apports caloriques significativement plus élevés (2160 kcal/j) que les patients recevant une nutrition entérale seule (1365 kcal/j ; $p<0.0001$). Dans une autre étude menée chez 49 patients de réanimation, dénutris, sous ventilation mécanique, la préalbuminémie moyenne augmentait significativement après deux semaines de traitement par nutrition entérale et nutrition parentérale combinées ($p<0.05$) alors qu'il n'était noté aucune amélioration chez les patients recevant une nutrition entérale ou parentérale seule (49). Fait nouveau, une étude randomisée contrôlée bicentrique suisse de 2013, enrôlant 305 patients (50) a montré pour la première fois le bénéfice clinique de l'association d'une nutrition entérale et parentérale chez les patients de

réanimation dénutris à J6, diagnostiqués par calorimétrie indirecte, en diminuant le taux de complications infectieuses nosocomiales. Cette étude incite à promouvoir une utilisation plus large de la nutrition parentérale chez le patient en réanimation qui reste en bilan azoté négatif après la phase aiguë post-agressive.

Cette approche ne garantit toutefois pas la couverture des besoins caloriques et peut aussi au contraire, induire une sur-nutrition tout aussi délétère qu'une sous-nutrition. Une autre problématique est le moment où il faut initier ce support nutritionnel combiné. Il est donc essentiel de dépister précocément et facilement les patients présentant une dénutrition excessive en réanimation, malgré l'assistance nutritionnelle recommandée, afin d'optimiser les apports énergétiques au cas par cas et ne pas apporter de nutrition parentérale systématiquement à tous les patients. L'évaluation et le suivi de l'état nutritionnel est recommandé de manière systématique chez les patients de réanimation (51) reposant sur : des mesures anthropométriques, simples, peu coûteuses et non invasives : la taille, le poids, permettant de calculer l'Index de Masse Corporelle ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$) interprété selon les valeurs de référence (4) ; des mesures biologiques : albumine, pré-albumine interprétées en fonction de l'état inflammatoire ou infectieux, indiqué par la valeur de la C-réactive protéine sérique (52). L'évaluation de l'état nutritionnel et son suivi en réanimation sont difficiles, en raison des modifications de la composition corporelle et du milieu intérieur (inflation hydro-sodée) et d'un syndrome inflammatoire majeur, consécutifs à l'agression (53). Il n'existe pas actuellement de méthode simple et précise réalisable en pratique clinique courante. Chaque marqueur nutritionnel pris isolément manque de sensibilité et de spécificité (54).

S'il existe une certaine hétérogénéité des patients en réanimation, il existe sur le plan métabolique, un tableau commun lié à l'agression sévère. Celle-ci est responsable d'un

syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), lié à une réponse cytokinique, hormonale et neuroendocrine, ayant pour objectif de redistribuer les priorités au profit du maintien de l'équilibre hémodynamique, du système immunitaire et du processus cicatriciel. La réponse métabolique à l'agression s'accompagne d'une augmentation du turnover protéique avec une protéolyse accrue et une synthèse protéique diminuée. Ce catabolisme protéique est activé par des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) et par des hormones secrétées suite à l'agression (cortisol, catécholamines, glucagon) (19). Un des reflets de ces changements métaboliques est une augmentation des pertes azotées urinaires, estimées par la formule de Lee et Hartley (33), aboutissant à une balance azotée négative (55), signant ainsi la diminution de la réserve protéique musculaire du patient. En effet, une longue hospitalisation dans un service de réanimation conduit de façon quasi-inéluctable à une atrophie musculaire. Streat et al (56) ont identifié des pertes de protéines chez ces patients, de l'ordre de 1,5 Kg ou 12,5 % de la masse protéique du corps entier, sur une période de 10 jours. Chez des patients traumatisés crâniens, Monk et al (57) ont observé une perte de protéines totales de 1,6 Kg sur 21 jours. De même, l'étude de François et al (58) ont montré qu'au décours d'un polytraumatisme sévère, l'organisme perd environ 2 g/Kg/j de protéines la première semaine et jusqu'à 1,20 g les semaines suivantes de protéines. Ces études ont démontré que 66% de ces pertes de protéines provenaient du muscle squelettique. Cela a un impact considérable en réanimation, puisque la perte de masse musculaire squelettique, se traduit d'un point de vue clinique, par une diminution de la force musculaire, ayant pour résultat la ventilation mécanique prolongée (59).

La dénutrition est donc caractérisée par une perte de masse musculaire, secondaire à l'hypercatabolisme protéique. Cette perte de masse musculaire est une conséquence directe du déficit protéino-énergétique (60), qui est fortement associé à la morbidité en réanimation. Les moyens de suivi de l'état nutritionnel en réanimation se sont donc

concentrés sur les déficits protéiques, plus que sur les déficits en glucides ou en lipides. La mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie permet d'estimer indirectement cet hypercatabolisme protéique. Néanmoins, elle n'est pas réalisable dans certaines situations ($FiO_2 > 60\%$, ventilation non invasive) (61). Un autre moyen d'estimer cet hypercatabolisme protéique en réanimation, est la mesure du bilan azoté, reflet de l'état protéique global de l'organisme. Il ne permet pas, stricto sensu, d'apprécier l'état nutritionnel mais reste une mesure incontournable en thérapeutique nutritionnelle pour suivre l'efficacité d'un support nutritionnel et pour adapter les apports aux besoins spécifiques d'un patient. Le bilan azoté représente la différence entre les apports et les pertes azotées quotidiens. A l'état physiologique, chez l'adulte, ce bilan est équilibré car les flux de synthèse et de dégradation sont égaux. En règle générale, un bilan azoté positif reflète un état anabolique, tandis qu'un bilan négatif indique un état catabolique. L'apport azoté peut être déterminé facilement lorsque le malade est totalement sous nutrition assistée, entérale et/ou parentérale. Chez l'homme, les pertes azotées sont essentiellement urinaires (90%) et fécales (9%) ; le reste se situant au niveau de la peau et d'autres territoires (pertes insensibles). L'azote est éliminé essentiellement sous forme d'urée, représentant en moyenne 85% des pertes urinaires. L'estimation des pertes azotées peut donc être réalisée à partir de l'urée urinaire des 24H (33), méthode la plus souvent employée car simple et peu coûteuse. Il existe cependant certaines limites au bilan azoté : limites techniques, recueil parfait des urines des 24H et limites métaboliques, rétention azotée non protéique, notamment lors de l'insuffisance rénale.

Mais malgré ces limites, le bilan azoté constitue, un critère objectif et précoce en pratique courante de l'efficacité nutritionnelle de l'adaptation des apports.

Un autre marqueur biochimique simple permettant d'évaluer la masse musculaire est la créatininurie. La créatinine provient de la transformation non-enzymatique de la créatine

contenue presque exclusivement dans le tissu musculaire. La créatininurie des 24H est donc un reflet fidèle de la masse musculaire catabolisée par jour. Comme beaucoup de paramètre biochimique, celui-ci ne doit pas être pris isolément. Dans cette étude, le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire, facile à réaliser et à calculer en clinique quotidienne, reflétant la masse musculaire catabolisée, a été comparé au bilan azoté chez des patients de réanimation. Ce travail retrouve une corrélation négative entre le bilan azoté à J6 et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à J6. Ce résultat suggère que le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire, plus simple de réalisation que le bilan azoté, pourrait être utilisé pour estimer l'état nutritionnel des patients en réanimation.

Une autre technique de mesure permettant le suivi régulier de l'évolution de la masse musculaire est l'estimation de la masse maigre par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique : la diminution de la masse maigre signerait l'augmentation du catabolisme musculaire. Une étude prospective américaine a montré, chez 33 patients de réanimation, médicaux et chirurgicaux, ventilés mécaniquement, que les modifications de la masse maigre mesurée quotidiennement par impédancemétrie corporelle bioélectrique étaient corrélées aux apports énergétiques et protéiques (62). Des apports en énergie et en protéines adaptés permettaient de stabiliser la masse maigre. Une étude canadienne prospective réalisée chez 45 patients médicaux et chirurgicaux de réanimation (63), ventilés mécaniquement et recevant une nutrition artificielle pendant 7 jours, rapporte le maintien de la masse maigre mesurée par impédancemétrie corporelle bioélectrique. Ainsi, le suivi de la masse maigre par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique pourrait permettre, en optimisant les apports et le suivi nutritionnels, de limiter la perte de masse musculaire des patients de réanimation. En raison de sa simplicité, de sa reproductibilité et de son faible coût, l'impédancemétrie corporelle bioélectrique paraît séduisante, mais l'impédancemétrie corporelle bioélectrique a donné lieu à de nombreux travaux dont les résultats sont contradictoires (64)(65). Cette

technique n'estime directement que le volume d'eau total et les équations établies pour calculer la masse maigre ne semblent pas fiables chez tous les malades (65). Il est bien établi qu'une des limites principales de l'évaluation de la composition corporelle par l'impédancemétrie corporelle bioélectrique est la variation des compartiments hydriques en rapport avec les mouvements de fluides intra et extra cellulaire (66)(67). En effet, la méthode de mesure repose sur le principe que la résistance électrique (ou impédance) qu'opposent les tissus au passage d'un courant alternatif, varie en fonction de leur composition hydro-électrique. L'agression a pour conséquence des modifications rapides et importantes des compartiment hydriques, dont le but est de maintenir la volémie et la perfusion tissulaire. La rétention hydro-sodée est la conséquence d'altérations rénales hormonales et hémodynamiques. La constitution d'un troisième secteur peut s'ajouter encore à ces perturbations. Le poids d'un patient sévèrement traumatisé ou infecté, peut ainsi rapidement augmenter de 5 à 10 Kgs (68).

Dans cette étude, les valeurs de l'impédancemétrie corporelle bioélectrique n'ont pu être exploitées que sur 10 patients, en raison de valeurs aberrantes (eau intra et extra cellulaire négative par exemple) sur les 30 autres patients. Les résultats vont à l'encontre des autres marqueurs biologiques du statut nutritionnel en réanimation. En effet, la masse maigre estimée augmentait de 9.4 Kg de l'admission au sixième jour, ce qui est en opposition avec les mesures biologiques objectives du bilan azoté et les données de la littérature. L'impédancemétrie corporelle bioélectrique ne permet donc pas une mesure fiable pour suivre l'évolution de l'état nutritionnel en réanimation.

Ce travail présente plusieurs limites. La cohorte n'est que de 40 patients, d'où la faible puissance de l'étude. La principale limite est l'utilisation de ce rapport urée urinaire sur

créatinine urinaire pour estimer l'état nutritionnel chez les patients à risque d'altération de la fonction rénale. La proportion de patients de réanimation admis avec ou développant une insuffisance rénale aiguë au cours du séjour, varie de 5 à 60% dans la littérature, et 5 à 10% des patients de réanimation nécessitent le recours à l'épuration extra-rénale (69)(70).

Enfin, étant donné, la faible puissance de notre étude, le meilleur seuil du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire pour prédire le devenir des patients, n'a pas pu être réalisé par une courbe ROC, mais arbitrairement fixé à son chiffre médian, ce qui pourrait expliquer le faible pouvoir pronostic de ce rapport sur le devenir des patients.

CONCLUSION

En conclusion, le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire est corrélé au bilan azoté à J6 chez les patients en réanimation. Ce rapport, facile à réaliser en pratique clinique quotidienne, pourrait devenir un nouveau marqueur biologique du statut nutritionnel en réanimation et permettre de dépister les patients présentant une dénutrition excessive en réanimation, afin d'ajuster les prescriptions nutritionnelles, à l'aide d'une nutrition parentérale de complément.

ANNEXES ET TABLEAUX

Tableau 1 – Caractéristiques démographiques

	Population
Nombre de patients	40
Age, années, <i>médiane (IQR)</i>	55 (27-65)
Sexe, <i>N (%)</i>	
Homme	27 (67.5)
Femme	13 (32.5)
Motif d'hospitalisation en réanimation, <i>N (%)</i>	
Sepsis	10 (25)
Traumatisme	23 (57.5)
Chirurgie	5 (12.5)
Autre	2 (5)
Score IGS 2 à l'entrée en réanimation, <i>médiane (IQR)</i>	41 (29-51)
Fonction rénale à l'entrée en réanimation*, <i>médiane (IQR)</i>	128.3 (106.9-164.2)
Etat nutritionnel à l'entrée en réanimation**, <i>médiane (IQR)</i>	
<i>Clinique</i>	
Poids mesuré (Kgs)	71 (67-82)
IMC (Kg/m ²)	25.4 (22.3-30.1)
Périmètre brachial (cm)	28 (25-30)
Pli cutané tricipital (cm)	20 (15-26)
<i>Paraclinique</i>	
Impédancemétrie***	
Masse grasse (Kg)	12.9 (8.5-14.8)
Masse maigre (Kg)	60.3 (45.3-64.6)
Masse corporelle cellulaire (Kg)	35.7 (23.9-37.9)
<i>Biologie</i>	
Albumine (g/L)	24.2 (20.7-28.5)
Préalbumine (g/L)	0.14 (0.09-0.17)
CRP (mg/L)	151.1 (103.5-244.4)
Phosphore (mmol/L)	0.78 (0.51-1.04)
Urée sanguine (mmol/L)	4.7 (3.5-7.7)
Créatinine sanguine (μmol/L)	66 (55-94)
Urée urinaire (mmol/24H)	282.2 (131.4-395.1)
Créatinine urinaire (mmol/24H)	9.6 (6.8-16.1)
Azote urinaire (g protéine/Kg/j)	0.81
Bilan azoté (g protéine/Kg)	-0.44

*Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault

**Délai d'inclusion dans les 48 heures après l'admission

***Impédancemétrie corporelle bioélectrique réalisée sur 10 patients

Tableau 2 – Evolution de l'état nutritionnel en réanimation

	J1 N=40	J3 N=40	J6 N=40	Valeur <i>p</i>
Poids (Kgs), <i>médiane (IQR)</i>	71 (67-82)	74 (69-89)	76 (68-90)	0.03
Périmètre brachial (cm), <i>médiane (IQR)</i>	28 (25-30)	28 (25-30)	30 (27-31)	0.05
Pli cutané tricipital (cm), <i>médiane (IQR)</i>	20 (25-30)	20 (15-26)	22 (15-28)	NS
Impédancemétrie *, <i>médiane (IQR)</i>				
Masse grasse (Kg)	12.9 (8.5-14.8)	7.2 (6.8-14.8)	10.2 (9-15.3)	NS
Masse maigre (Kg)	60.3 (45.3-64.6)	71.7 (53.7-68.2)	69.7 (53.9-65.5)	0.03
Masse cellulaire corporelle (Kg)	35.7 (23.9-37.9)	35.7 (30.9-35.4)	47.2 (30.5-45.3)	0.02
Biologie, <i>médiane (IQR)</i>				
Albumine (g/L)	24.2 (20.7-28.5)	21.8 (19.1-24.4)	21.6 (17.8-26.3)	NS
Préalbumine (g/L)	0.14 (0.09-0.17)	0.10 (0.07-0.12)	0.13 (0.09-0.16)	NS
CRP (mg/L)	151.1 (103.5-244.4)	147.3 (90.4-220.3)	121.1 (65.3-237.2)	NS
Phosphore (mmol/L)	0.78 (0.51-1.04)	0.76 (0.64-1.01)	1.10 (1.01-1.17)	0.03
Urée sanguine (mmol/L)	4.7 (3.5-7.7)	5.2 (3-8.3)	7.1 (5.1-8.9)	NS
Créatinine sanguine (μmol/L)	66 (55-94)	58 (51-73)	57 (47-72)	NS
Urée urinaire (mmol/24H)	282.2 (131.4-395.1)	358.1 (222.4-522.1)	508.5 (322.8-601.7)	<0.05
Créatinine urinaire (mmol/24H)	9.6 (6.8-16.1)	10.9 (7.5-14.5)	11.9 (6.9-13.9)	<0.05
Azote urinaire (g protéine/Kg/j)	0.81	0.87	1.12	
Bilan azoté (g protéine/Kg)	-0.44	-0.125	-0.093	<0.01
Rapport urée urinaire / créatinine urinaire, <i>médiane (IQR)</i>	25.3 (17.3-30.9)	28.9 (22.8-37.5)	42.7 (36.2-53.3)	<0.01

*Impédancemétrie corporelle bioélectrique réalisée sur 10 patients

Tableau 3 – Comparaison des patients selon la variation du rapport urée créatinine urinaire J6-J3

Variation du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire J6-J3	N=19 20,3 ≤	N=21 ≥ 20,3	Valeur <i>p</i>
Défaillance d'organe, <i>N (%)</i>	10 (52)	14 (66)	0.37
Durée de la ventilation mécanique, jours, <i>médiane (IQR)</i>	11 (5-20)	10 (6-16)	0.89
Pneumonie nosocomiale, <i>N (%)</i>	10 (52)	12 (57)	0.77
Mortalité, <i>N (%)</i>	3 (16)	1 (5)	0.25

Figure 1 – Nutrition en réanimation

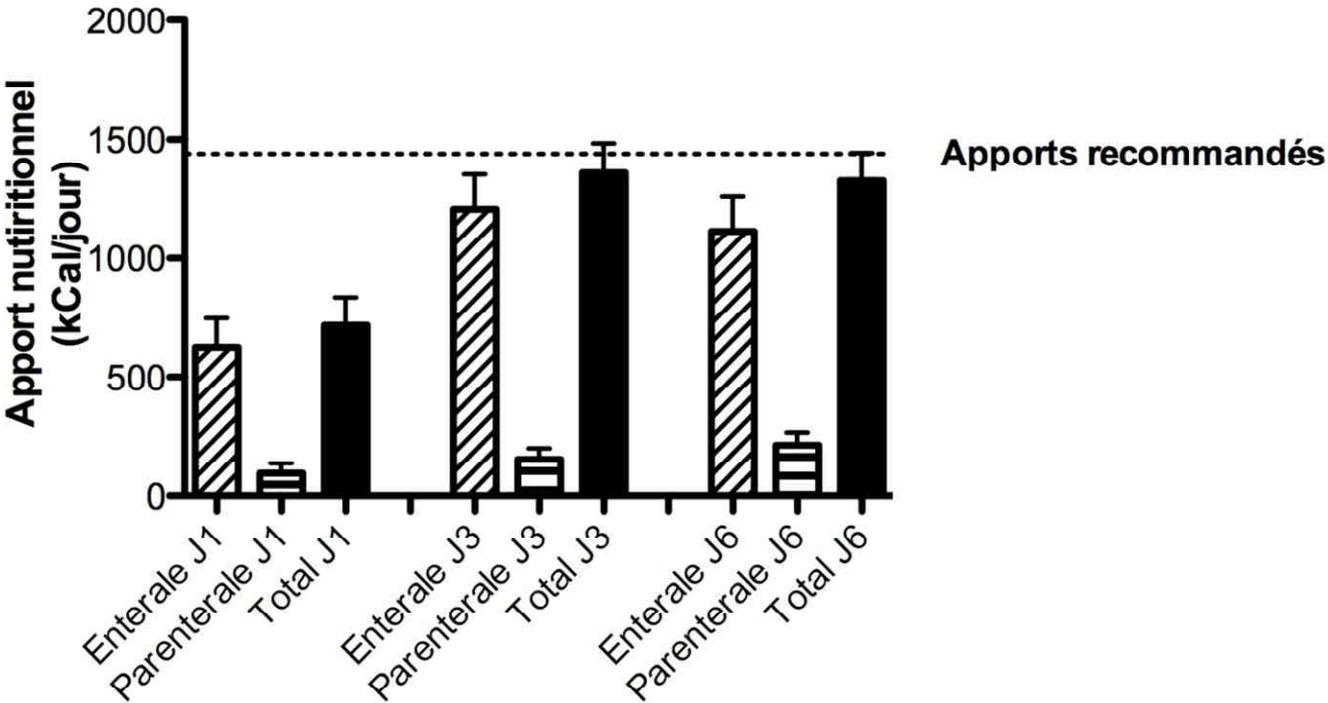
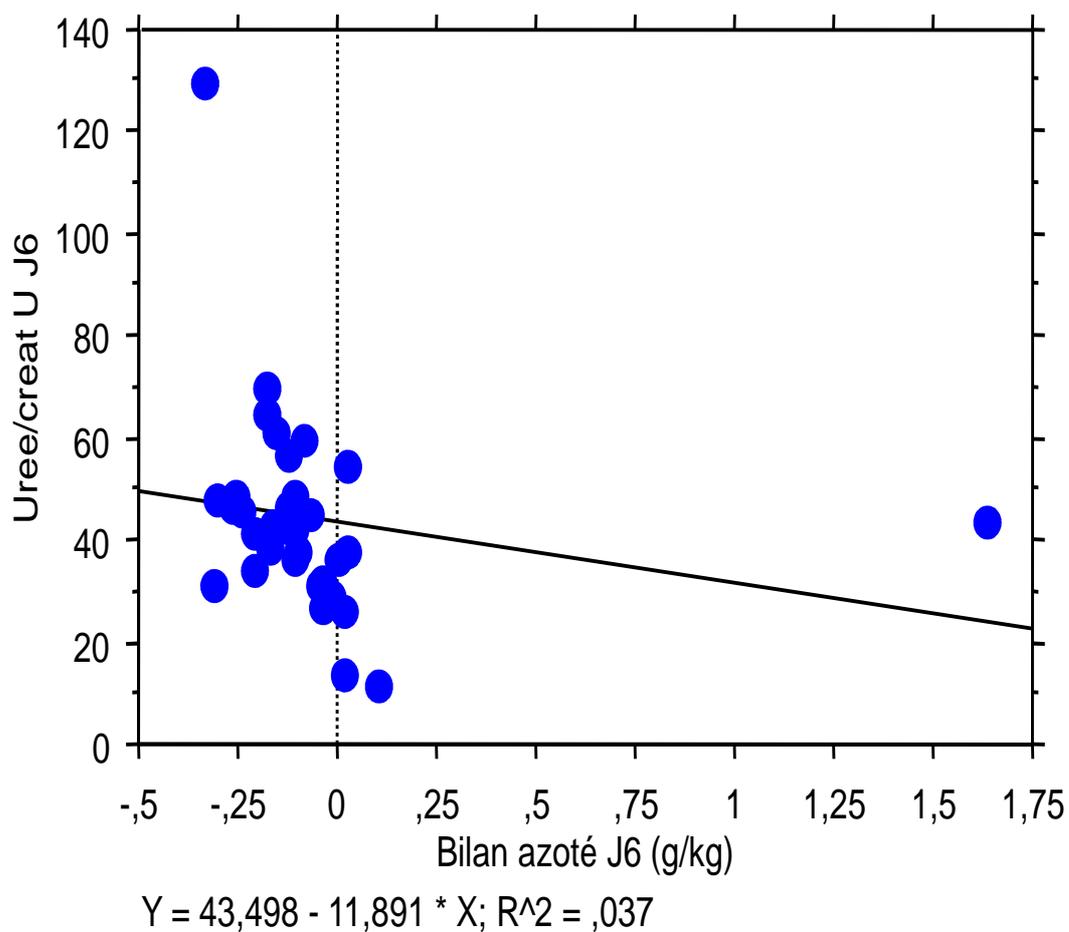
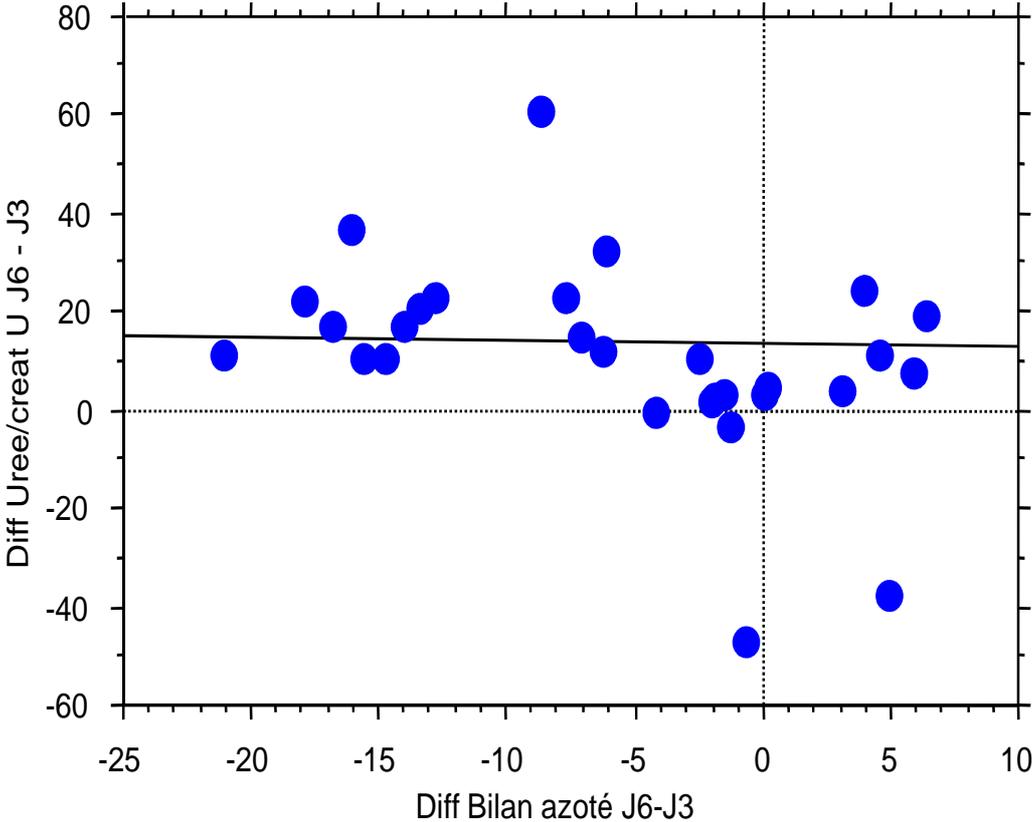


Figure 2 – Corrélation entre le bilan azoté et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire à J6



Rho de Spearman = - 0.473 ; $p = 0.0075$

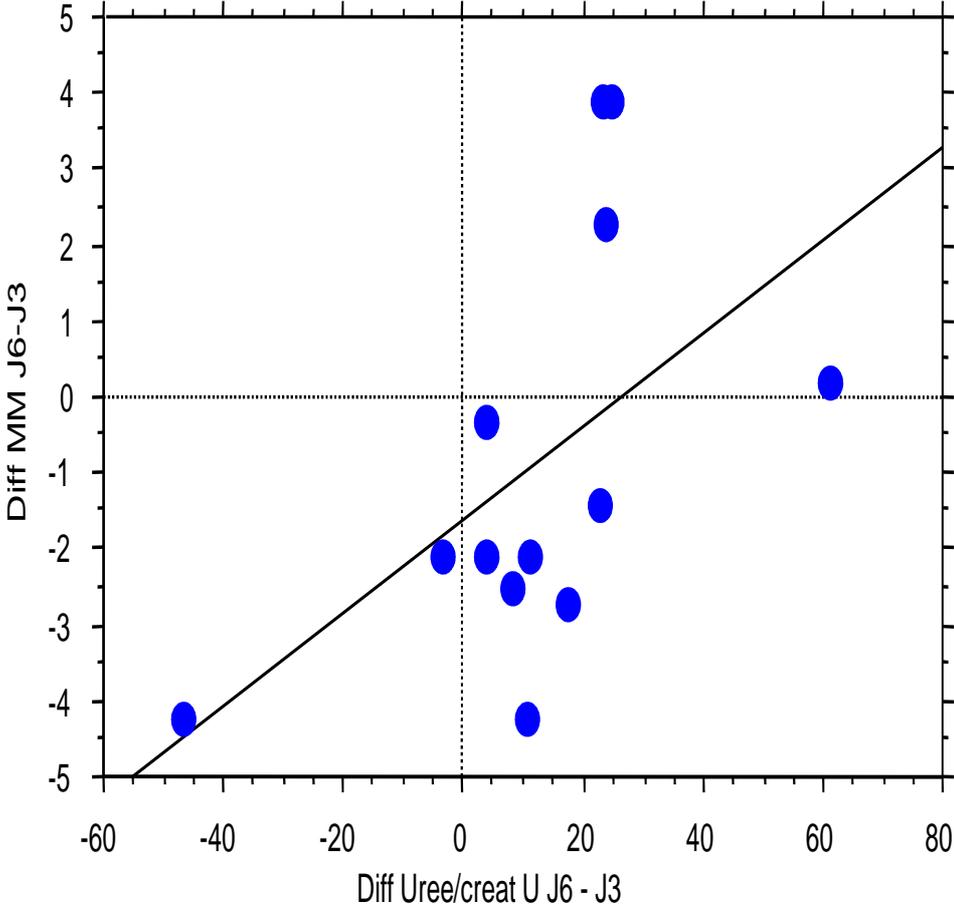
Figure 3 – Corrélation entre le bilan azoté et le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire entre J6 et J3



$Y = 13,331 - ,076 * X; R^2 = ,01$

Rho de Spearman = -0,454; $p = 0,0103$

Figure 4 – Corrélation entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et la masse maigre entre J6 et J3



$Y = -1,613 + ,061 * X; R^2 = ,285$

Rho de Spearman = 0,668; $p = 0,0207$

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. www.has-sante.fr. Septembre 2003.
2. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition*. janv 1996;12(1):23-29.
3. Christman JW, McCain RW. A sensible approach to the nutritional support of mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1993;19(3):129-136.
4. Garrouste-Orgeas M, Troché G, Azoulay E, Caubel A, De Lassence A, Cheval C, et al. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med*. mars 2004;30(3):437-443.
5. Preiser J. Nourrir l'homme malade. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer. Paris; 2006. p. 435-444.
6. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. juin 2003;22(3):235-239.
7. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am. J. Clin. Nutr*. avr 2004;79(4):613-618.
8. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux R N M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. août 2005;24(4):502-509.
9. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ*. 20 janv 2004;170(2):197-204.
10. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr*. déc 2007;26(6):778-784.
11. 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*. 11 août 2011;365(6):506-517.

12. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* avr 2011;37(4):601-609.
13. Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM, Rishu AH, Sakkijha MH, Kahoul SH, et al. Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* juin 2010;34(3):280-288.
14. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 2007;31(5):441-448.
15. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* avr 2006;25(2):210-223.
16. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* juin 2009;33(3):277-316.
17. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* août 2009;28(4):387-400.
18. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 2009;33(2):122-167.
19. Preiser J. *Physiopathologie du stress sévère. Traité de nutrition artificielle de l'adulte*, 3e édition. Springer; 2007.
20. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 2003;27(5):355-373.
21. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
22. Sigalet DL, Mackenzie SL, Hameed SM. Enteral nutrition and mucosal immunity: implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg.* avr 2004;47(2):109-116.
23. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition.* janv 2001;17(1):1-12.

24. Hadley JS, Hinds CJ. Anabolic strategies in critical illness. *Curr Opin Pharmacol.* déc 2002;2(6):700-707.
25. Slone DS. Nutritional support of the critically ill and injured patient. *Crit Care Clin.* janv 2004;20(1):135-157.
26. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am. J. Clin. Nutr.* août 2003;78(2):241-249.
27. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* déc 1918;4(12):370-373.
28. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 2009;33(1):27-36.
29. Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am. J. Clin. Nutr.* mars 1999;69(3):461-466.
30. Cheng C-H, Chen C-H, Wong Y, Lee B-J, Kan M-N, Huang Y-C. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr.* avr 2002;21(2):165-172.
31. Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, Jinnah R, Finch CG, Canada TD, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care.* avr 2009;54(4):487-494.
32. Savard J-F, Faisy C, Lerolle N, Guerot E, Diehl J-L, Fagon J-Y. Validation of a predictive method for an accurate assessment of resting energy expenditure in medical mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* avr 2008;36(4):1175-1183.
33. Lee and Hartley. *Postgrad Med J* 1975; 51: 441-4.
34. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 févr 2005;171(4):388-416.
35. Constantin J-M, Grasso S, Chanques G, Aufort S, Futier E, Sebbane M, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* avr 2010;38(4):1108-1117.
36. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc.* févr 1985;33(2):116-120.

37. Nitenberg G. Nutrition artificielle en réanimation. Paris: Elsevier; 2002.
38. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. oct 2004;20(10):843-848.
39. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* oct 2001;74(4):534-542.
40. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med.* mars 1997;23(3):261-266.
41. Genton L, Dupertuis YM, Romand J-A, Simonet ML, Jolliet P, Huber O, et al. Higher calorie prescription improves nutrient delivery during the first 5 days of enteral nutrition. *Clin Nutr.* juin 2004;23(3):307-315.
42. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit. Care Med.* oct 2001;29(10):1955-1961.
43. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit. Care Med.* juill 1999;27(7):1252-1256.
44. De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M, Tran B, Merrer J, Melchior JC, et al. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? *Crit. Care Med.* janv 2001;29(1):8-12.
45. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr.* févr 2006;25(1):37-44.
46. Tsai J-R, Chang W-T, Sheu C-C, Wu Y-J, Sheu Y-H, Liu P-L, et al. Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: a retrospective study. *Clin Nutr.* avr 2011;30(2):209-214.
47. Doig GS, Simpson F, Finfer S, Delaney A, Davies AR, Mitchell I, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 17 déc 2008;300(23):2731-2741.
48. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* janv 2005;33(1):213-220; discussion 260-261.

49. Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN. Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutritional support. *Clin Nutr.* avr 2000;19(2):101-107.
50. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2 févr 2013;381(9864):385-393.
51. www.sante.gouv.fr. Outil du Programme National Nutrition Santé (PNNS).
52. Rosenthal AJ, Sanders KM, McMurtry CT, Jacobs MA, Thompson DD, Gheorghiu D, et al. Is malnutrition overdiagnosed in older hospitalized patients? Association between the soluble interleukin-2 receptor and serum markers of malnutrition. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* mars 1998;53(2):M81-86.
53. Melchior J. Evaluation de l'état nutritionnel en réanimation. *Nutrition artificielle de l'adulte en réanimation.* Elsevier; 2002: 15-40;
54. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Carences nutritionnelles. Paris: INSERM; 1999.
55. Obled C, Papet I, Breuillé D. Metabolic bases of amino acid requirements in acute diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mars 2002;5(2):189-197.
56. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma.* mars 1987;27(3):262-266.
57. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann. Surg.* avr 1996;223(4):395-405.
58. François G, Bouffier C, Dumont JC, Bussac JJ, Rose F. [Urinary excretion of creatinine and 3-methylhistidine in multiply injured patients]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1984;3(6):424-429.
59. Klaude M, Hammarqvist F, Wemerman J. An assay of microsomal membrane-associated proteasomes demonstrates increased proteolytic activity in skeletal muscle of intensive care unit patients. *Clin Nutr.* avr 2005;24(2):259-265.
60. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr.* avr 2004;23(2):273-280.
61. Lev S, Cohen J, Singer P. Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies--the heat is on. *Crit Care Clin.* oct 2010;26(4):e1-9.

62. Robert S, Zarowitz BJ, Hyzy R, Eichenhorn M, Peterson EL, Popovich J Jr. Bioelectrical impedance assessment of nutritional status in critically ill patients. *Am. J. Clin. Nutr.* juin 1993;57(6):840-844.
63. Phang PT, Aeberhardt LE. Effect of nutritional support on routine nutrition assessment parameters and body composition in intensive care unit patients. *Can J Surg.* juin 1996;39(3):212-219.
64. Heitmann BL. Impedance: a valid method in assessment of body composition? *Eur J Clin Nutr.* avr 1994;48(4):228-240.
65. Pichard C, Kyle UG, Janssens JP, Burdet L, Rochat T, Slosman DO, et al. Body composition by X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance in chronic respiratory insufficiency patients. *Nutrition.* déc 1997;13(11-12):952-958.
66. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* déc 2004;23(6):1430-1453.
67. Frankenfield DC, Cooney RN, Smith JS, Rowe WA. Bioelectrical impedance plethysmographic analysis of body composition in critically injured and healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* mars 1999;69(3):426-431.
68. Cutts ME, Dowdy RP, Ellersieck MR, Edes TE. Predicting energy needs in ventilator-dependent critically ill patients: effect of adjusting weight for edema or adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.* nov 1997;66(5):1250-1256.
69. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 29 févr 2005;365(9457):417-430.
70. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 17 août 2005;294(7):813-818.

Titre de Thèse : Evaluation du rapport urée urinaire sur créatinine urinaire, comme marqueur biologique du statut nutritionnel en réanimation : étude pilote

RESUME

La dénutrition est fréquente et associée à une aggravation du pronostic chez les patients de réanimation. Une balance énergétique négative accentue le catabolisme de stress et est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. La nutrition entérale est le support nutritionnel recommandé chez les patients de réanimation, mais elle est souvent insuffisante pour couvrir les besoins nutritionnels. A l'heure actuelle, il n'y a aucune formule biologique simple qui permette de diagnostiquer une mauvaise évolution du statut nutritionnel des patients en réanimation. Cette étude a évalué le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire comme marqueur biologique du statut nutritionnel en réanimation, comparé au bilan azoté de référence. Ce travail retrouve une corrélation négative entre le rapport urée urinaire sur créatinine urinaire et le bilan azoté à J6 (Rho de Spearman = -0.473 ; $p=0.0075$). Ce rapport, facile à réaliser en pratique clinique quotidienne, pourrait permettre de dépister les patients présentant une dénutrition excessive en réanimation, afin d'ajuster les prescriptions nutritionnelles, à l'aide d'une nutrition parentérale de complément.

MOTS-CLES

DENUTRITION, DEFICIT ENERGETIQUE, NUTRITION ENTERALE, NUTRITION PARENTERALE COMPLEMENTAIRE, REANIMATION, STATUT NUTRITIONNEL, RAPPORT UREE URINAIRE SUR CREATININE URINAIRE, BILAN AZOTE