

# Le syndrome de renutrition : actualités et perspectives

## Refeeding Syndrome: News and Perspectives

C. Garret · J. Reignier

Reçu le 22 septembre 2017 ; accepté le 11 octobre 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Le syndrome de renutrition est une entité historique, et pourtant, beaucoup de questions restent sans réponse. Le syndrome de renutrition se définit à partir d'un faisceau d'arguments clinicobiologiques. Une classification de la dénutrition est nécessaire, prenant en compte les mécanismes impliqués dans la dénutrition chronique et le risque nutritionnel induit par une pathologie aiguë. Alors que la nutrition en réanimation fait actuellement débat, les effets délétères d'une suralimentation pourraient avoir un lien avec le syndrome de renutrition et ses mécanismes. Le concept de nutrition hypocalorique et hypoprotidique à la phase aiguë gagne du terrain et pourrait être bénéfique pour certains groupes de patients : les patients dénutris chroniques, mais aussi les patients de réanimation les plus graves. Les conséquences de l'inhibition de l'autophagie au cours d'une affection aiguë pourraient être multiples et pourraient expliquer la surmortalité rencontrée en cas d'hypophosphatémie de renutrition chez les patients de réanimation. Le contrôle de l'autophagie pourrait être une des pistes permettant de proposer des traitements dans le futur.

**Mots clés** Syndrome de renutrition · Réanimation · Dénutrition · Autophagie

**Abstract** Refeeding syndrome is an historical disease though many uncertainties still remain. Biological markers associated with clinical manifestations are required for diagnosing refeeding syndrome. A novel classification of denutrition is necessary and should include encountered mechanisms like chronic disease related malnutrition, acute illness induced nutritional risk. Hypocaloric and hypoprotidic nutrition concept, during the acute phase of severe illness, could benefit the malnourished patients based on the nutritional risk induced by acute illness. Autophagy gets inhibited during the acute starvation condition. Hypophosphatemia

and increased mortality associated with refeeding in critically ill patients may be related to autophagy inhibition.

**Keywords** Refeeding syndrome · Intensive care unit · Malnutrition · Autophagy

## Introduction

Le syndrome de renutrition a été pour la première fois décrit au décours immédiat de la Seconde Guerre mondiale, quand parmi les prisonniers libérés des camps après une longue période de famine près de 20 % décédaient au cours de la réalimentation. Par la suite, le syndrome de renutrition a été défini comme une complication de la réalimentation chez des patients dénutris, entraînant des modifications hydro-électrolytiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital [1–4]. Cependant, beaucoup de questions restent sans réponse. Dans un récent article [2], les auteurs concluaient qu'en l'état actuel des connaissances et des études sur le sujet, il n'était pas possible de statuer précisément sur la définition, l'incidence, les facteurs de risque, les modalités de prévention et le traitement du syndrome de renutrition. Dans cette revue de la littérature, nous allons essayer de donner des éléments, afin de mieux comprendre ce syndrome, les mécanismes en jeu et l'implication pour la prise en charge des patients de réanimation.

## Définitions de la dénutrition

Les patients présentant un syndrome de renutrition sont au préalable dénutris [1–4]. Environ 30 % des patients arrivant à l'hôpital sont dénutris, et certains vont développer une dénutrition au cours de leur séjour [5]. Un impact de la dénutrition sur l'augmentation de la morbidité et de la durée d'hospitalisation a été mis en évidence [6,7]. De très nombreux outils ont été développés afin de stratifier le degré de dénutrition [5,6,8–12]. Cependant, la « dénutrition » est un terme générique avec de multiples définitions. De nombreux

C. Garret · J. Reignier (✉)  
Service de médecine intensive et réanimation, CHU de Nantes,  
1, place Alexis-Ricordeau, F-44000 Nantes, France  
e-mail : jean.reignier@chu-nantes.fr

mécanismes sociopsychologiques et physiopathologiques peuvent être impliqués. Le problème actuel est l'absence de critère ou d'outil fiable et reproductif afin de déterminer et de surveiller le statut nutritionnel du patient [13].

### Scores de dénutrition en hospitalisation traditionnelle

Les critères du National Institut of Health and Care Excellence (NICE) [14], largement utilisés, définissent les patients comme dénutris en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et de la perte de poids. Le risque nutritionnel est évalué sur l'apport d'ingesta insuffisants ou sur une capacité d'absorption insuffisante, des pertes nutritives importantes et/ou un besoin énergétique accru en raison d'un catabolisme majeur.

Le Subjective Global Assessment (SGA) [10] est un outil évaluant l'état nutritionnel en trois catégories à partir de cinq variables : la perte de poids, la diminution des apports, la présence de signes digestifs, la présence d'une pathologie chronique et un examen clinique de la masse grasseuse et musculaire. Une revue récente de la littérature [9] a démontré que le SGA était un outil fiable de dépistage de la dénutrition chronique pour les patients hospitalisés. D'autres scores ont été développés : le Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [5], le Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 [6], le Mini Nutritional Assessment® [8], le Short Nutritional Assessment Questionnaire® [11] et le score PANDORA [15]. Ces différents scores permettent d'identifier un risque de surmortalité chez des populations données, mais la modification des apports caloriques en conséquence n'a jamais démontré de bénéfice en termes de mortalité [16,17]. Les autres limites importantes de ces scores sont leur manque de sensibilité, de spécificité et leur variabilité interobservateurs [18,19]. De plus, la plupart de ces scores n'ont pas été validés pour les patients de réanimation [13].

### Scores de dénutrition en réanimation

Pour le patient de réanimation, plusieurs études ont suggéré une fiabilité du SGA [20-22]. Cependant, il ne prend pas en compte le risque nutritionnel lié à la pathologie aiguë. Le score NRS 2002 et le MUST prennent en compte la sévérité de la pathologie, et donc les patients de réanimation sont presque tous à risque élevé avec ces scores, ce qui les rend peu discriminants [6,10]. Le Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) score [23,24] a été élaboré pour le patient de réanimation et est composé de variables reflétant principalement la gravité de la maladie et non le statut nutritionnel du patient à l'admission. Chez les patients avec un score élevé, une étude suggérait que la majoration des apports caloriques permettrait une diminution de la mortalité [24]. Le score NUTRIC pourrait ainsi être intéressant pour ajuster les apports de patients sans dénutrition chronique préalable,

en évaluant le risque nutritionnel lié à la sévérité et au type de la pathologie aiguë. Une étude récente propose une combinaison du score NUTRIC modifié et du SGA. La combinaison de ces deux scores permet de mieux discriminer les patients à risque de décès en lien avec la dénutrition que l'utilisation d'un seul de ces scores [25]. Ces résultats restent à confirmer.

### Scores de dénutrition utilisés dans le syndrome de renutrition

Dans les études sur le syndrome de renutrition [2], les critères d'inclusion étaient très hétérogènes, et peu d'études utilisaient comme critère d'inclusion un score de dénutrition. Les critères de NICE manquent de sensibilité et de spécificité pour identifier les patients à risque de syndrome de renutrition [26]. Dans une étude rétrospective sur 321 patients [27], la sensibilité et la spécificité des critères de NICE à discriminer les patients à risque d'hypophosphatémie de renutrition étaient respectivement de 0,76 et 0,5 pour la nutrition entérale et de 0,73 et 0,38 pour la parentérale. Dans l'étude de Goyale et al. [28], les critères de NICE identifiaient seulement 21 % des patients ayant développé une hypophosphatémie de renutrition. Dans un autre travail [29], le SGA ne permettait pas de discriminer les patients à risque de dénutrition, car 50 % des patients classés « sans risque » avaient développé une hypophosphatémie de renutrition. Cela remet en question l'intérêt de ces scores pour identifier les patients à risque de faire des complications lors de la renutrition.

### Vers une nouvelle définition de la dénutrition

Une limitation importante des scores actuellement disponibles est de ne pas tenir compte du mécanisme de la dénutrition : dénutrition chronique secondaire à une privation volontaire (anorexie mentale) ou non, dénutrition chronique secondaire à une pathologie organique et dénutrition en lien avec une pathologie aiguë [18,19]. Une dénutrition aiguë peut aussi survenir sur un terrain de dénutrition chronique. La dénutrition chronique est rencontrée chez les patients présentant de façon prolongée une carence d'apports caloriques quantitatifs et/ou qualitatifs, en lien ou non avec une pathologie inflammatoire chronique (par exemple le cancer, la malabsorption, l'anorexie mentale, les troubles psychiatriques). Le risque nutritionnel, lié à une pathologie de survenue récente ou semi-récente, combine une diminution des ingesta et un état pro-inflammatoire avec un effet rapide et catabolique sur le BMI [30].

Jensen et al. [18] ont proposé en 2010 une classification différente de la dénutrition, fondée sur le mécanisme de la dénutrition. Le statut nutritionnel était stratifié en trois catégories : la dénutrition chronique sans inflammation associée

(par exemple l'anorexie mentale), la dénutrition liée à une maladie chronique (par exemple insuffisance chronique d'organe, cancer, maladies inflammatoires chroniques ou obésité sarcopénique) et la dénutrition en lien avec une pathologie aiguë (par exemple le choc septique, les grands brûlés, les polytraumatisés). Cette classification est reprise par l'American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) pour détecter les patients à risque de dénutrition [31] et prend en compte six caractéristiques cliniques (besoins énergétiques, perte de poids, masse grasseuse, masse musculaire, balance hydrosodée et force musculaire). Les limites de cette classification sont qu'elle n'a pas été validée par des études prospectives et qu'elle ne prend pas en compte le risque cumulé d'une dénutrition chronique et d'une dénutrition liée à une pathologie aiguë. Ce groupe de patients pourrait cependant représenter les patients les plus à risque de complications et de décès en lien avec la dénutrition. Ainsi, pour les patients de réanimation, il est important de différencier l'état nutritionnel présent à l'admission, ses causes et le risque nutritionnel en lien avec la pathologie aiguë intercurrente, plus ou moins sévère.

### **Définition du syndrome de renutrition : un syndrome clinicobiologique**

Il n'y a pas actuellement de définition consensuelle du syndrome de renutrition. Parmi les études portant sur le syndrome de renutrition, les définitions varient beaucoup [2]. Certains auteurs définissent le syndrome de renutrition uniquement sur le critère biologique d'une hypophosphatémie survenant au décours de la reprise d'une alimentation.

#### **Chez les patients en hospitalisation conventionnelle**

Parmi les patients hospitalisés, l'hypophosphatémie est particulièrement fréquente chez les sujets âgés ou dénutris [32,33]. Une étude rapporte un taux de 14,1 % parmi 2 307 patients hospitalisés âgés de plus de 65 ans [34]. Les facteurs de risque de développer une hypophosphatémie étaient une perte de poids de plus de 10 % avant l'hospitalisation, une perfusion intraveineuse de glucose, une hypophosphatémie présente à l'admission et une alimentation entérale [34]. La présence d'une hypophosphatémie était associée à une diminution de la survie. Dans une étude prospective, les facteurs de risque d'hypophosphatémie au cours de la mise en route d'une alimentation parentérale [35] étaient un score NRS supérieur ou égal à 3, l'administration parentérale de plus de 70 % des apports caloriques recommandés et l'administration quotidienne de phosphore inférieure à 12 mmol lors de l'instauration de la nutrition. Une étude observationnelle sur les causes d'hypophosphatémie [36] a montré que seulement 10 % des hypophosphatémies

étaient associées à un probable syndrome de renutrition. De plus, un seuil d'hypophosphatémie reste à définir. Dans les études sur le syndrome de renutrition, les différents seuils d'hypophosphatémie varient entre 0,87 et 0,32 mmol/l [2].

Certains auteurs [25,29,37-42] utilisent une définition mixte clinicobiologique, associant une hypophosphatémie à des troubles ioniques et à des manifestations cliniques. Généralement, les troubles ioniques principalement décrits sont l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie, l'hypoglycémie, l'hyponatémie [2], mais ces signes sont peu spécifiques. Cependant, aucun consensus n'existe sur les complications cliniques propres au syndrome de renutrition. Peu d'études décrivent spécifiquement les manifestations cliniques du syndrome de renutrition. Dans une étude prospective [38] chez les patients hospitalisés nécessitant une nutrition artificielle, le syndrome de renutrition était diagnostiqué sur des critères biologiques associant une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypophosphatémie et des signes cliniques. Parmi les 243 patients inclus, 3 cas de syndrome de renutrition étaient décrits. Les signes cliniques associés au syndrome de renutrition étaient l'œdème périphérique (1/3), l'œdème aigu pulmonaire (2/3) et la distension abdominale (1/3). Dans une autre étude [25] sur les patients à risque de syndrome de renutrition selon les critères de NICE et nécessitant une nutrition entérale, 11/56 patients avaient un syndrome de renutrition. Cliniquement, des œdèmes des membres inférieurs étaient présents dans 81 % des cas, la diarrhée dans 63 % et la distension abdominale dans 36 % des cas.

#### **Chez les patients de réanimation**

L'hypophosphatémie est très fréquente chez les patients de réanimation. Son incidence varie de 30 à 100 % selon les études [43]. Il faut rappeler que les mécanismes de constitution et d'entretien de l'hypophosphatémie sont multiples, particulièrement chez les patients de réanimation avec une pathologie intercurrente aiguë inflammatoire. Des travaux ont suggéré une corrélation avec une augmentation de la morbidité [39,43-45]. Dans une étude rétrospective observationnelle [45], l'hypophosphatémie n'était pas un marqueur indépendant de mortalité, mais sa durée et sa profondeur étaient corrélées au risque de mortalité. Au sein d'une population de patients septiques en réanimation, 54 % d'entre eux présentaient un épisode d'hypophosphatémie inférieur à 0,8 mmol/l [46], et l'hypophosphatémie était un marqueur de gravité.

La prévalence de l'hypophosphatémie au cours de la mise en route d'une alimentation artificielle était de 59 % chez des patients de réanimation chirurgicale nourris par voie entérale [47] et de 52 % dans une étude rétrospective sur des patients de réanimation recevant une alimentation entérale ou parentérale [44]. La mortalité était supérieure chez les patients ayant présenté une hypophosphatémie. Aucune différence

n'avait été mise en évidence entre les deux voies d'alimentation.

Des travaux utilisent une définition du syndrome de renutrition reposant sur des critères biologiques associant l'hypophosphatémie à d'autres modifications : hypokaliémie, hypomagnésémie et hypoglycémie [35,48-51]. Cependant, les anomalies du bilan hydroélectrolytique ou de la glycémie en réanimation sont très fréquentes, et leurs mécanismes sont variés [52,53]. La pertinence d'une définition du syndrome de renutrition reposant sur des valeurs biologiques telles que la kaliémie, la magnésémie ou encore la glycémie semble très faible. À notre connaissance, une seule étude porte sur des patients souffrant d'anorexie mentale hospitalisés en réanimation [39]. Dans cette étude, la définition du syndrome de renutrition reposait sur des critères clinicobiologiques et intégrait toutes les complications sévères : insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, troubles neurologiques, hypotension et choc, insuffisance cardiaque, hépatite cytolitique, pancytopenies.

En conclusion, bien que l'hypophosphatémie soit une anomalie biologique régulièrement utilisée comme marqueur biologique dans le syndrome de renutrition [1,4], elle n'est pas spécifique et ne peut en constituer le seul critère diagnostique en contexte de réanimation. Le diagnostic

repose sur un faisceau d'arguments exposés dans le tableau 1. Le syndrome de renutrition survient dans un contexte particulier : le patient doit présenter au préalable une dénutrition chronique en lien ou non avec une pathologie inflammatoire et/ou un risque nutritionnel aigu en lien avec une pathologie inflammatoire aiguë intercurrente. Il associe des signes biologiques peu spécifiques, dont le principal est l'hypophosphatémie [34,35,54], à des signes cliniques sévères touchant les différents systèmes cardiovasculaires, nerveux et respiratoires [4]. Ces anomalies biologiques et cliniques surviennent dans les 72 heures après la mise en route d'une alimentation artificielle entérale ou parentérale [51,54-56].

## Prévention et traitement du syndrome de renutrition

Comme suggéré dans les chapitres précédents, une classification des types de dénutrition en fonction de la présence d'une dénutrition chronique et du risque nutritionnel paraît en théorie nécessaire, particulièrement chez le patient de réanimation [18,19,31]. Cependant, sur l'ensemble des études portant sur le syndrome de renutrition, les populations étudiées étaient très différentes : population composée exclusivement de personnes anorexiques mentales, de patients en grève de la faim, ou encore population de patients hospitalisés pour de multiples causes et ayant une nutrition artificielle [2]. Seulement deux études sur le syndrome de renutrition portaient exclusivement sur les patients de réanimation [54,55]. Devant la disparité des études portant sur le syndrome de renutrition et en utilisant une définition de la dénutrition en fonction de son mécanisme, il apparaît nécessaire de faire la distinction entre la prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés pour une dénutrition chronique sans pathologie aiguë et celle des patients ayant une dénutrition chronique, hospitalisés pour une pathologie aiguë.

### Patients présentant une dénutrition chronique sans pathologie aiguë

Dans l'anorexie mentale, l'incidence du syndrome de renutrition est faible et varie entre 0 et 3,6 % selon les différentes études prenant en compte une définition clinicobiologique [37,42,55-59]. Dans une étude de cohorte rétrospective récente [49] de 461 patients anorexiques dans le cadre d'un protocole de renutrition, 18,5 % avaient présenté une hypophosphatémie. Seulement cinq patients étaient transférés en médecine pour des complications qui n'étaient pas en lien avec un syndrome de renutrition. La mortalité et l'incidence du syndrome de renutrition étaient nulles. Un certain nombre d'études portent spécifiquement sur la renutrition des patients ayant une anorexie mentale. Dans l'étude de Golden et al. [55], un régime normocalorique permettait une

<b>Tableau 1</b> Critères de définition du syndrome de renutrition prenant en compte le type de dénutrition chronique ou aiguë	
<b>Syndrome de renutrition en réanimation</b>	
<b>Contexte</b>	Dénutrition chronique en lien ou non avec une pathologie inflammatoire et/ou risque nutritionnel aigu en lien avec une pathologie inflammatoire aiguë intercurrente. Début dans les 72 heures après la mise en route d'une alimentation artificielle entérale ou parentérale [51,54,61,71]
<b>Biologie</b>	Hypophosphatémie < 0,8 mmol ou chute > 0,15 mmol/l en l'absence d'autre cause majeure d'hypophosphatémie [34,35,71]
<b>Clinique</b>	Au moins une manifestation clinique parmi : 1/ Dégradation brutale ou apparition d'une défaillance d'organe [4] : Choc, défaillance cardiaque Arythmie Hémolyse, thrombopénie Rhabdomyolyse Insuffisance rénale aiguë Acidose métabolique Coma, delirium, convulsion Hyperglycémie 2/ Prise de poids rapide en lien avec un syndrome œdémateux

diminution de la durée de séjour par rapport à un régime hypocalorique. Une revue de la littérature [59] récente sur la renutrition en cas d'anorexie mentale conclut que, chez les patients peu ou modérément dénutris, une renutrition hypocalorique était trop conservatrice et que l'apport élevé en calories n'augmentait pas le risque de syndrome de renutrition chez les patients surveillés cliniquement et biologiquement.

Une étude portant sur une population de personnes anorexiques mentales en réanimation apporte des résultats très différents [39]. L'incidence du syndrome de renutrition, défini comme toutes les complications survenant au cours de la nutrition, était de 10 % et la mortalité de 71 %. Ces résultats sont à interpréter avec précaution. Sept sur soixante-huit patients avaient un syndrome de renutrition, mais le diagnostic était posé dès qu'une complication survenait au cours de la renutrition. Cependant, parmi les sept patients, quatre étaient hospitalisés pour des motifs sans lien avec la nutrition, et seulement trois avaient présenté une hypophosphatémie. Pour six des sept patients, la ventilation mécanique était instaurée avant l'alimentation artificielle, ce qui témoigne de la gravité de ces patients avant même un éventuel lien avec un syndrome de renutrition. Il faut noter enfin qu'aucune distinction n'était faite entre la dénutrition chronique et celle éventuellement en lien avec une pathologie inflammatoire aiguë.

À la lumière de l'ensemble de ces résultats, dans le cadre exclusif de la renutrition chez les patients ayant une dénutrition chronique sans pathologie inflammatoire aiguë, du type de l'anorexie mentale, la renutrition peut se faire avec des apports caloriques standard sans risque de syndrome de renutrition [49,50,59,60]. Un monitoring et un protocole de compensation de la phosphorémie permettraient également de diminuer le risque [50,56]. Seuls les patients très sévèrement dénutris, par exemple ayant un IMC inférieur à 14 kg/m<sup>2</sup> ou à jeun depuis plus de 15 jours, pourraient bénéficier d'une réalimentation très progressive, en débutant par 10 kcal/kg par jour pour atteindre 25 kcal/kg par jour en 4 à 7 jours, conformément aux recommandations de NICE [14]. Ces données de la littérature sur le syndrome de renutrition sont à prendre avec précaution, lorsque chez les patients ayant une dénutrition chronique se surajoute le risque nutritionnel lié à une pathologie inflammatoire aiguë.

### **Patients présentant une dénutrition préexistante en lien avec une pathologie inflammatoire**

La cachexie est une perte de la masse corporelle en lien avec un processus inflammatoire pathologique médié par des cytokines. Elle est généralement observée dans les pathologies inflammatoires chroniques qui entretiennent une inflammation d'intensité faible à modérée, comme les insuffisances chroniques d'organes (BPCO, insuffisance rénale

chronique, insuffisance cardiaque chronique...) ou les cancers [19].

Un certain nombre d'études dans le syndrome de renutrition porte sur les patients hospitalisés et nécessite la mise en route d'une alimentation entérale [2]. Ces patients ont un risque de cachexie ou de dénutrition protéinoénergétique modérée, et l'incidence du syndrome de renutrition varie de 2 à 80 % [25,29,36,38,51,61], plus élevée que dans l'anorexie mentale. La mortalité est peu rapportée et varie entre 6 et 29 % [2,51]. Très peu d'études portent sur la prise en charge spécifique du syndrome de renutrition [2], et leurs effets sont faibles. Seules des mesures préventives de supplémentation en phosphore et d'alimentation restrictive en calories, en débutant par 50 % des apports caloriques recommandés, sans dépasser 20 kcal/kg par jour la première semaine, semblent avoir une efficacité sur la prévention de la survenue du syndrome de renutrition [35,61,62].

### **Patients de réanimation (présentant une ou plusieurs défaillances vitales)**

Considérant que la plupart des patients de réanimation ont un risque nutritionnel lié à la pathologie aiguë [63] et que la mortalité en réanimation est en lien avec le statut nutritionnel du patient [64], la nutrition en réanimation est un élément essentiel de la prise en charge des patients de réanimation. Les recommandations internationales récentes préconisent une nutrition entérale précoce apportant 20 à 25 kcal/j à la phase aiguë. Ces recommandations reposent sur des études observationnelles très hétérogènes et parfois anciennes. Des travaux randomisés multicentriques récents n'ont pas confirmé ces données. La voie parentérale n'est pas associée à un nombre accru de complications (CALORIES). Le concept de nutrition hypocalorique et hypoprotidique à la phase aiguë gagne du terrain. Des études n'ont pas montré d'effet délétère d'une nutrition entérale délibérément hypocalorique (EDEN) ou de façon « permissive » (PERMIT) [65-68]. D'autres travaux ont même suggéré des effets délétères lorsque l'on cherche à atteindre les objectifs caloriques avec une nutrition parentérale en complément d'une nutrition entérale insuffisante [69], ces effets délétères étant plus importants chez les patients antérieurement dénutris [70]. Un syndrome de renutrition ou, du moins, de « nutrition excessive » pourrait donc exister chez les patients de réanimation, même sans dénutrition antérieure [17]. Cependant, la quantité exacte de calories et de protéines nécessaires reste à déterminer.

Concernant la prise en charge d'un syndrome de dénutrition en réanimation, une seule étude prospective multicentrique randomisée a comparé un régime hypocalorique à un régime normocalorique chez des patients de réanimation développant une hypophosphatémie dans les 72 heures après la mise en route d'une alimentation artificielle [54]. Parmi

les 339 patients inclus, les patients randomisés dans le groupe hypocalorique avaient une diminution du taux de complications à type d'infections et une amélioration de la survie à j60. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation d'un protocole d'alimentation restreinte (20 kcal/kg par jour pendant au moins 48 heures) associé à un protocole de supplémentation en phosphore chez les patients développant une hypophosphatémie à la phase aiguë de leur prise en charge en réanimation.

Prenant en compte les données de cette étude [54] et les données récentes sur l'absence de bénéfice d'un apport calorique standard précoce chez les patients de réanimation [71,72], une alimentation restreinte précoce pourrait être bénéfique pour les patients dénutris chroniques, en fonction du risque nutritionnel induit par les pathologies aiguës. Comme le suggérait la revue d'Arabi et al. [17], les études à venir comparant les différentes quantités nécessaires de calories à la phase initiale et à la phase de réhabilitation devraient être menées avec une stratification par groupes en fonction du risque nutritionnel lié à la pathologie aiguë, mais aussi en fonction du statut nutritionnel en lien avec une dénutrition chronique. Afin d'améliorer la prise en charge du syndrome de renutrition, il est important d'en comprendre les mécanismes.

### **Autophagie : une nouvelle piste de recherche pour la prise en charge nutritionnelle des patients dénutris ?**

La physiopathologie du syndrome de renutrition met en jeu de multiples mécanismes et reste encore mal connue. Au cours de la renutrition, la réintroduction des sucres induit une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon [3,4]. La glycolyse est activée et requiert une consommation importante de phosphore pour la production d'ATP et de DPG. Le transport intracellulaire de glucose active le cotransporteur Na-K ATPase et l'absorption de potassium par la cellule. Le phosphore et le magnésium sont également réabsorbés par la cellule, et par phénomène d'homéostasie, il en résulte une hyperhydratation intracellulaire [1,3,4].

L'autophagie est un processus intracellulaire de cytoprotection, par la dégradation et le recyclage de composants cytoplasmiques [73]. L'autophagie a d'abord été décrite comme une réponse de la cellule à la privation de nutriments, lui permettant d'assurer ses fonctions vitales en recyclant ses composants intracellulaires [74,75]. Chez l'animal, le jeûne prolongé active l'autophagie. Le recyclage intracellulaire des acides aminés issus de la dégradation du lysosome permet la synthèse protéique, même en l'absence d'apport de nutriments exogènes [76]. L'administration parentérale de lipides et de protéines au cours de la phase aiguë d'une

pathologie grave inhibe l'autophagie dans le foie et les muscles, entraînant une diminution des mitochondries fonctionnelles et de l'activation de la chaîne respiratoire et une accumulation des déchets cellulaires [77]. L'autophagie est également impliquée dans l'activation du système immunitaire [79], en aidant à la présentation des antigènes, à la différenciation lymphocytaire, à la régulation de la production de cytokines et également à la dégradation des pathogènes intracellulaires [74,80,81]. Chez l'homme, une inhibition de l'autophagie avec clairance insuffisante des déchets cellulaires et des microorganismes a été impliquée dans les résultats de l'étude EPaNIC [78], montrant que l'administration précoce d'une alimentation parentérale complémentaire à l'alimentation entérale durant la première semaine après l'admission en réanimation était associée à une durée de séjour accrue en réanimation et à plus de complications.

Une hypothèse est ainsi que l'autophagie joue un rôle dans les mécanismes impliqués dans la dénutrition et les complications liées à la renutrition chez les patients à risque. L'autophagie est activée par le jeûne prolongé et permet une adaptation de la cellule à cette privation de nutriments exogènes, afin de survivre. Chez les patients présentant une dénutrition chronique, ces mécanismes sont activés. Au cours de la renutrition, l'apport de nutriments exogènes, inapproprié aux besoins de la cellule qui s'était adaptée au jeûne, pourrait être l'une des explications physiopathologiques au syndrome de renutrition rencontré chez les patients sans pathologie inflammatoire, mais présentant une dénutrition chronique.

### **Conclusion**

Une nouvelle classification de la dénutrition prenant en compte le risque lié à la présence d'une dénutrition chronique et le risque nutritionnel lié à la sévérité et au type de la pathologie aiguë est indispensable pour les patients de réanimation. Le diagnostic du syndrome de renutrition repose sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques, particulièrement chez les patients de réanimation. Un traitement hypocalorique adapté à l'état du patient est efficace pour limiter l'intensité du syndrome de renutrition et ses conséquences. Ce concept de nutrition hypocalorique hypoprotidique délibérée à la phase aiguë pourrait être généralisé à tous les patients en état critique. La prise en compte de l'autophagie, probablement impliquée dans le syndrome de renutrition, est peut-être source de perspectives thérapeutiques.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Mehanna HM, Moledina J, Travis J, (2008) Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 336: 1495–1498
- Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, Mueller B, Schuetz P, (2017) Revisiting the refeeding syndrome: results of a systematic review. *Nutrition* 35: 151–160
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, (2005) Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 20: 625–633
- Marinella MA, (2003) The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev* 61: 320–323
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M, (2004) Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (MUST) for adults. *Br J Nutr* 92: 799–808
- Kondrup J, (2003) Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 22: 321–336
- Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Gülden-zoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zürcher G, Bauer P, Lochs H, (2006) The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 25: 563–572
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bannahum D, Lauque S, Albaredo JL, (1999) The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutr* 15: 116–122
- da Silva Fink J, Daniel de Mello P, Daniel de Mello E, (2015) Subjective global assessment of nutritional status — a systematic review of the literature. *Clin Nutr* 34: 785–792
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN, (1987) What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11: 8–13
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HCW, Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, (2005) Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr* 24: 75–82
- Guigoz Y, (2006) The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—what does it tell us? *J Nutr Health Aging* 10: 466–485; discussion 485–487
- Anthony PS, (2008) Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 23: 373–382
- Compléter les auteurs]] (2017). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/1-Guidance#-screening-for-malnutrition-and-the-risk-of-malnutrition-in-hospital-and-the-community>
- Hiesmayr M, Frantal S, Schindler K, Themessl-Huber M, Mouhieddine M, Schuh C, Pernicka E, Schneider S, Singer P, Ljunqvist O, Pichard C, Laviano A, Kosak S, Bauer P, (2015) The patient- and nutrition-derived outcome risk assessment score (PANDORA): development of a simple predictive risk score for 30-day in-hospital mortality based on demographics, clinical observation, and nutrition. *PLoS ONE* 10: e0127316
- Anthony PS, (2008) Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 23: 373–382
- Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, Heyland DK, Ichai C, Marik PE, Martindale RG, McClave SA, Preiser JC, Reigier J, Rice TW, Van den Bergh G, van Zanten AR, Weijs PJ, (2017) The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med* [in press]
- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D, (2010) Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 29: 151–153
- Jensen GL, Bistrrian B, Roubenoff R, Heimbürger DC, (2009) Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33: 710–716
- Fontes D, Generoso S de V, Toulson Davisson Correia MI, (2014) Subjective global assessment: a reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients. *Clin Nutr* 33: 291–295
- Lambell K, King S, Ridley E, (2017) Identification of malnutrition in critically ill patients via the subjective global assessment tool: more consideration needed? *J Intensive Care Med* 32: 95
- Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, Okke D, (2008) Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutr Clin Pract* 23: 635–641
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG, (2011) Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 15: R268
- Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK, (2016) Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr* 35: 158–162
- Lew CCH, Cheung KP, Chong MFF, Chua AP, Fraser RJL, Miller M, (2017) Combining 2 commonly adopted nutrition instruments in the critical care setting is superior to administering either one alone. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [in press]
- Chen LJ, (2014) Refeeding syndrome in Southeastern Taiwan: our experience with 11 cases. *World J Gastroenterol* 20: 10525
- Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM, (2011) Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult inpatients. *Clin Nutr* 30: 365–368
- Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, Elnaei MO, Alaghband-Zadeh J, Sherwood RA, le Roux CW, Vincent RP, (2015) Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem* 52: 82–87
- Flesher ME, Archer KA, Leslie BD, McCollom RA, Martinka GP, (2005) Assessing the metabolic and clinical consequences of early enteral feeding in the malnourished patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29: 108–117
- Hill AA, Plank LD, Finn PJ, Whalley GA, Sharpe N, Clark MA, Hill GL, (1997) Massive nitrogen loss in critical surgical illness: effect on cardiac mass and function. *Ann Surg* 226: 191–197
- White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, (2012) Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 112: 730–738
- Halevy J, Bulvik S, (1988) Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 148: 153–155
- Larsson L, Rebel K, Sörbo B, (1983) Severe hypophosphatemia—a hospital survey. *Acta Med Scand* 214: 221–223
- Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H, (2005) Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 257: 461–468
- Marvin VA, Brown D, Portlock J, Livingstone C, (2008) Factors contributing to the development of hypophosphataemia when

- refeeding using parenteral nutrition. *Pharm World Sci* 30: 329–335
36. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT, (2008) Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol* 61: 1104–1107
  37. Eichelberger M, Joray ML, Perrig M, Bodmer M, Stanga Z, (2014) Management of patients during hunger strike and refeeding phase. *Nutrition* 30: 1372–1378
  38. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N, (2013) Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open* 3: e002173
  39. Vignaud M, Constantin JM, Ruivard M, Villemeyre-Plane M, Futier E, Bazin JE, Annane D, AnorexieRea Study Group, (2010) Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit Care Lond Engl* 14: R172
  40. Heimbürger DC, Koethe JR, Nyirenda C, Bosire C, Chiasera JM, Blevins M, Munoz AJ, Shepherd BE, Potter D, Zulu I, Chisembele-Taylor A, Chi BH, Stringer JS, Kabagambe EK, (2010) Serum phosphate predicts early mortality in adults starting antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia: a prospective cohort study. *Wilkinson RJ, editor. PLoS ONE* 5: e10687
  41. Herranz Antolín S, Álvarez De Frutos V, Blasco Guerrero M, García Martínez M del C, Gimeno Fernández M del C, (2013) Nutritional support with parenteral nutrition. Course and associated complications. *Endocrinol Nutr* 60: 287–293
  42. Saito S, Kobayashi T, Kato S, (2014) Management and treatment of eating disorders with severe medical complications on a psychiatric ward: a study of 9 inpatients in Japan. *Gen Hosp Psychiatry* 36: 291–295
  43. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ, (2010) Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 14: R147
  44. Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, Güven M, Sungur M, (2014) Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci* 44: 369–374
  45. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C, (2013) Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care* 28: 536.e9-536.e19
  46. Brotfain E, Schwartz A, Boniel A, Koyfman L, Boyko M, Kutz R, Kutz R, Klein M, (2016) Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 48: 294–299
  47. Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, King DR, DeMoya M, Fagenholz P, Butler K, Chang Y, Velmahos G, (2017) Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 32: 252–275
  48. Luque S, Berenguer N, De Antonio JM, Grau S, Morales-Molina JA, (2007) Patients at risk of malnutrition: assessment of 11 cases of severe malnutrition with individualised total parenteral nutrition. *Farm Hosp* 31: 238
  49. Redgrave GW, Coughlin JW, Schreyer CC, Martin LM, Leonpacher AK, Seide M, Verdi AM, Pletch A, Guarda AS, (2015) Refeeding and weight restoration outcomes in anorexia nervosa: challenging current guidelines: refeeding and weight restoration in anorexia. *Int J Eat Disord* 48: 866–873
  50. Whitelaw M, Gilbertson H, Lam PY, Sawyer SM, (2010) Does aggressive refeeding in hospitalized adolescents with anorexia nervosa result in increased hypophosphatemia? *J Adolesc Health* 46: 577–582
  51. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML, Rayón-González MI, Flores-Ramírez LA, Ramos Muñoz R, Ramírez-Barba EJ, (1997) Malnutrition and total parenteral nutrition: a cohort study to determine the incidence of refeeding syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 62: 260–266
  52. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD (2006) Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 19: 496–501
  53. Tong GM, Rude RK (2005) Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 20: 3–17
  54. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, Reade MC, Harrigan PW; Refeeding Syndrome Trial Investigators Group, (2015) 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. *Lancet Respir Med* 3: 943–952
  55. Golden NH, Keane-Miller C, Sainani KL, Kapphahn CJ, (2013) Higher caloric intake in hospitalized adolescents with anorexia nervosa is associated with reduced length of stay and no increased rate of refeeding syndrome. *J Adolesc Health* 53: 573–578
  56. Gentile MG, Pastorelli P, Ciceri R, Manna GM, Collimadaglia S, (2010) Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr* 29: 627–632
  57. Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hähni F, Leuenberger M, von Känel R, Stanga Z, (2014) Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition* 30: 524–530
  58. Leclerc A, Turrini T, Sherwood K, Katzman DK, (2013) Evaluation of a nutrition rehabilitation protocol in hospitalized adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health* 53: 585–589
  59. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, Le Grange D, Madden S, Whitelaw M, Redgrave GW, (2016) A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 49: 293–310
  60. Garber AK, Mauldin K, Michihata N, Buckelew SM, Shafer MA, Moscicki AB, (2013) Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 53: 579–584
  61. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS, (2004) Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 20: 346–350
  62. Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW, Smyth C, Reid D, McCullagh E, Day A, Probert CS, (2003) Refeeding syndrome: effective and safe treatment with phosphates polyfusor. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1325–1329
  63. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, (2016) 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enter Nutr* 40: 159–211
  64. Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD, Gunasekera NS, Moromizato T, Rawn JD, Christopher KB, (2015) Nutritional status and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 43: 2605–2615
  65. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP, (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39: 967–974
  66. Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Haddad SH, Jones G, McIntyre L, Solaiman O, Sakkijha MH, Sadat M, Mundekkan S, Kumar A, Bagshaw SM, Mehta S; PermiT Trial Group, (2016) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the permiT Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 652–662
  67. Al-Dorzi HM, Albarrak A, Ferwana M, Murad MH, Arabi YM, (2016) Lower versus higher dose of enteral caloric intake in adult



- critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 20. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1539-3>
68. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P, (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN Randomized Trial. *JAMA* 307: 795–803
  69. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G, (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365: 506–517
  70. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G, (2013) Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 247–255
  71. Marik PE, Hooper MH, (2016) Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42: 316–323
  72. Marik PE, (2016) Is early starvation beneficial for the critically ill patient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19: 155–160
  73. Ohsumi Y, (2014) Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 24: 9–23
  74. Klionsky DJ, Emr SD, (2000) Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 290:1717–1721
  75. Cuervo AM, Knecht E, Terlecky SR, Dice JF, (1995) Activation of a selective pathway of lysosomal proteolysis in rat liver by prolonged starvation. *Am J Physiol* 269: C1200–C1208
  76. Singh R, Cuervo AM, (2011) Autophagy in the cellular energetic balance. *Cell Metab* 13: 495–504
  77. Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, Martinet W, Vervenne H, Ververs EJ, Larsson L, Van den Berghe G, (2012) Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology* 153: 2267–2276
  78. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, Meersseman P, Derese I, Mesotten D, Wouters PJ, Van Cromphaut S, Debaveye Y, Gosselink R, Gunst J, Wilmer A, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, (2013) Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 1: 621–629
  79. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ, (2008) Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 451: 1069–1075
  80. Lewis AJ, Billiar TR, Rosengart MR, (2016) Biology and metabolism of sepsis: innate immunity, bioenergetics, and autophagy. *Surg Infect* 17: 286–293
  81. Delgado M, Singh S, De Haro S, Master S, Ponpuak M, Dinkins C, Ornatowski W, Vergne I, Deretic V, (2009) Autophagy and pattern recognition receptors in innate immunity. *Immunol Rev* 227: 189–202