

## Déficit énergétique aigu et infections acquises en réanimation

### Acute Energy Deficit and ICU-Acquired Infections

C. Faisy · L. Sutterlin

Reçu le 28 novembre 2015 ; accepté le 17 février 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Les conséquences de la dénutrition protéinoénergétique chronique sur l'immunité et la survenue d'infections sont connues depuis plus d'un siècle. En revanche, l'impact du déficit énergétique aigu sur les infections acquises en réanimation demeure encore largement méconnu. En effet, le déficit énergétique se constitue précocement en réanimation, notamment chez les malades les plus graves, et semble associé aux infections acquises, en particulier à *Staphylococcus aureus*, lorsqu'il dépasse le seuil de 8 000–10 000 kcal cumulées. Il existe des interactions entre la régulation des gènes de virulence de certains pathogènes, comme *S. aureus* et la disponibilité en substrats chez l'hôte. Il est possible que la dénutrition protéinoénergétique aiguë réalise un véritable « stress nutritionnel » chez les patients de réanimation avec pour conséquence la mise en jeu de ces mécanismes chez certains pathogènes comme *S. aureus*. Les limites des méthodes permettant le calcul du bilan énergétique en réanimation suggèrent qu'il est raisonnable de limiter plus que de combler le déficit énergétique (risque de surnutrition). Le développement d'outils cliniques d'évaluation de la composition corporelle, en particulier l'estimation de la masse cellulaire active, permettrait de valider la pertinence du concept d'apport énergétique optimal pour limiter les complications infectieuses chez le malade réanimé.

**Mots clés** Déficit énergétique · Infections · Nutrition · Réanimation · *Staphylococcus aureus* · Masse cellulaire active

---

C. Faisy (✉)  
Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité,  
F-75006 Paris, France  
e-mail : christophe.faisy@wanadoo.fr

Laboratoire de pharmacologie respiratoire UPRES EA220,  
hôpital Foch, 11, rue Guillaume-Lenoir,  
F-92150 Suresnes, France

L. Sutterlin  
Laboratoire de recherche moléculaire sur les antibiotiques,  
UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers,  
F-75006 Paris, France

**Abstract** The relationship between chronic protein-energy malnutrition and impaired immune response or infections was identified one century ago. However, the impact of acute energy deficit on the intensive care unit (ICU)-acquired infections remains largely unknown. Indeed, energy deficit results in an early energy gap during the first week of ICU stay, which is never overcome thereafter, especially in the most severely ill patients. Moreover, cumulated energy deficit buildup during the first days of ICU stay and exceeding 8,000–10,000 kcal seems to be an independent factor contributing to complications, especially *Staphylococcus aureus* infections. Over the past few years, interest has grown in trying to understand the regulation of virulence determinants by host-nutrient availability in many pathogens, such as *S. aureus*. Recent findings suggest that energy deficit acts as a real “nutritional stress” in critically ill patients and involves these host–pathogen interactions, especially with *S. aureus*. Limitations of methods assessing energy balance in the ICU suggest it is more reasonable to limit rather than to fill the energy deficit in critically ill patients. The further development of clinical tools for assessing body composition, especially body cell mass, could help to determine how acute energy deficit facilitates the predisposition to ICU-acquired infections.

**Keywords** Energy deficit · Infections · Nutrition · Intensive care · *Staphylococcus aureus* · Body cell mass

### Impact de la dénutrition protéino-calorique sur le système immunitaire

Depuis plus d'un siècle, les conséquences de la dénutrition protéinoénergétique chronique (marasme) sur le système immunitaire sont connues et ont été décrites dans les zones déshéritées, en particulier au cours des famines et des guerres. On sait ainsi que le marasme altère la réponse immunitaire aux infections à germes pyogènes et favorise la survenue de pneumonie, en particulier à *Staphylococcus aureus*.

[1–3] mais aussi les diarrhées d'origine bactérienne ou virale, la tuberculose, la rougeole et l'infection à *Helicobacter pylori* [2,3]. Les dysfonctionnements du système immunitaire provoqués ou favorisés par la dénutrition protéinoénergétique chronique sont les suivants [1,3,4] :

- une diminution des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes et dans le sang, et une diminution de la réponse in vitro des cellules T dont le témoin est une anergie cutanée ;
- une diminution de l'immunité de type cellulaire, notamment une déplétion des lymphocytes CD4<sup>+</sup> ;
- une diminution de la production des anticorps nécessaires à l'immunité humorale, avec une sécrétion déficiente des IgA qui jouent un rôle dans la défense contre l'adhésion des pathogènes, notamment au niveau des muqueuses. L'affinité des anticorps est diminuée, et le nombre de complexes anticorps-antigènes dans le sang augmente. Cela favoriserait les bactériémies ;
- au niveau des phagocytes, les activités chimiotactique et bactéricide sont toutes les deux diminuées. La production de leucotriènes par les polynucléaires et de chémokines par les macrophages est diminuée ;
- le complément est diminué (C3, C5) par baisse de sa production et par augmentation de son catabolisme (consommation du complément) ;
- la sécrétion de cytokines (interleukines IL-1, IL-2, interféron  $\gamma$ ) est diminuée ;
- une activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales. Le taux de leptine (qui s'élève en cas d'infection) demeure bas ainsi que le taux d'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Le taux de cortisol augmente ;
- les carences associées en micronutriments (zinc, sélénium, cuivre, fer) et en vitamines (A, C, E, B6, folates) altèrent aussi la réponse immunitaire, en particulier la phagocytose et les fonctions lymphocytaires, diminuant les fonctions antioxydantes (activité superoxyde dismutase) et favorisant la neutropénie et l'anémie ;
- une des conséquences de ces changements est la modification de la flore microbienne locale endogène (en particulier le microbiote intestinal) et de son équilibre, remettant en cause son rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation par des micro-organismes pathogènes.

Chez le malade réanimé et agressé de façon aiguë, il faut distinguer la dénutrition chronique (avant la réanimation) et la dénutrition aiguë (au cours du séjour en réanimation), c'est-à-dire celle qui est plus directement causée par le déficit énergétique constaté en réanimation (voir chapitre ci-dessous), pour pouvoir mieux comprendre l'impact relatif de chacune de ces situations chez les patients. L'augmentation du nombre de patients chroniquement agressés [5] en réanimation rend encore plus complexe l'analyse des conséquences respectives de la dénutrition chronique et de la

dénutrition aiguë sur le système immunitaire et sur la propension à développer des infections acquises en réanimation. Cette revue sera essentiellement consacrée aux conséquences de la dénutrition aiguë sur les relations hôte-pathogène chez le malade réanimé.

De façon générale, il existe une interaction entre dépense énergétique (DE) du malade réanimé et infections. Au cours du sepsis, la DE est généralement augmentée, mais avec une importante variabilité interindividuelle dont les déterminants probablement génétiques demeurent inconnus. Le catabolisme protéique est accéléré pour faire face aux besoins accrus de la néoglucogenèse, alors que la production de lactate, la lipolyse et l'oxydation des lipides sont augmentées [6]. Par ailleurs, les patients ayant les défaillances les plus sévères accumulent un déficit énergétique (différence entre calories réellement administrées et calories dépensées) qui est associé avec la survenue d'infections nosocomiales, la prolongation du séjour en réanimation et l'augmentation des coûts liés aux soins [7–9]. Les données bibliographiques suggèrent que les patients dénutris au préalable ont plus de risque de souffrir des infections à germes opportunistes intracellulaires comme les champignons et les mycobactéries, mais aussi des infections virales de type herpétique ou à bacilles Gram négatif [10]. Chez les patients les plus âgés, la survenue d'infections est davantage favorisée par la dénutrition protéinoénergétique chronique et les carences en micronutriments [2]. En effet, la dénutrition protéinoénergétique chronique provoque des altérations du système immunitaire (voir ci-dessus) qui aggravent les dommages liés au stress oxydatif au niveau des barrières muqueuses, induisant des modifications de la flore microbienne locale et de son équilibre, ce qui accroît la susceptibilité aux infections par des pathogènes viraux ou bactériens [3,11,12]. Ainsi, la dénutrition protéinoénergétique chronique favorise la colonisation des voies respiratoires des patients réanimés par des bactéries Gram négatif plutôt que par des bactéries Gram positif [13]. L'équilibre du microbiote intestinal est également perturbé par la dénutrition aiguë [14] et chez les patients agressés sans que le lien avec le déficit énergétique en réanimation soit clairement démontré [15]. Les perturbations du microbiote intestinal influencent l'immunité innée et adaptative (régulation des populations de lymphocytes T, orientation des lymphocytes B par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> vers la production d'IgA, production d'acides gras à chaînes courtes aux propriétés anti-inflammatoires, développement d'un état de tolérance immunitaire), notamment au niveau des voies respiratoires, mais modulent aussi les relations hôte-pathogène [16]. Il a été ainsi montré sur un modèle murin de pneumonie que l'enrichissement du microbiote intestinal par des bactéries filamenteuses segmentées du genre *Clostridium* favorise la résistance à l'infection par *Staphylococcus aureus* via l'augmentation de la production d'IgA et le renforcement d'une immunité de type Th 17 [16,17].

Des travaux cliniques récents indiquent que le déficit énergétique précoce observé en réanimation participe à l'altération des défenses contrecarrant normalement le mécanisme d'adhésion du Staphylocoque et favorise ainsi les infections à ce pathogène [18,19]. Dans ces travaux, l'âge et la dénutrition protéinoénergétique chronique apparaissent comme des facteurs moins déterminants que la dénutrition aiguë, ce qui suggère qu'il existe des mécanismes différents de ceux classiquement attribués à l'impact de la dénutrition chronique sur le système immunitaire pour expliquer l'association entre déficit énergétique précoce et infections acquises en réanimation. Sur le plan expérimental, il a été aussi montré qu'une restriction calorique de 20 % sur moins de trois semaines suffisait à diminuer les bénéfices d'une immunisation préventive (vaccination) et provoquer davantage de dommages au niveau du parenchyme pulmonaire dans un modèle murin de pneumonie à Staphylocoque doré résistant à la méticilline [20]. La diminution du niveau de substrats énergétiques disponibles accroît la virulence de *S. aureus* indépendamment de sa sensibilité ou non à la méticilline, mais l'infection à *S. aureus*, à la différence de *Pseudomonas aeruginosa*, stimule aussi la transcription de facteurs réprimant les défenses immunitaires chez *Caenorhabditis elegans* [21]. Chez les patients réanimés, les études cliniques divergent en fonction de la nature de l'infection à *S. aureus* : le déficit énergétique précoce favoriserait les pneumonies acquises sous ventilation artificielle à Staphylocoque doré sensible à la méticilline, alors qu'il serait associé à la survenue de bactériémies à Staphylocoque doré résistant à la méticilline [18,19]. Une autre observation intéressante issue de ces études cliniques est que le taux d'infections acquises à *S. aureus* est proportionnel à l'intensité du déficit énergétique, ce qui suggère encore que la dénutrition aiguë modifie la nature de la relation hôte-pathogène différemment des mécanismes provoqués par la dénutrition chronique.

### Interactions hôte-pathogène au cours de la dénutrition aiguë : l'exemple de *S. aureus*

Il existe des différences fondamentales entre bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif dans les modes de sécrétion de toxines, d'exposition et d'ancrage à la surface des cellules de l'hôte [21]. Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (acides nucléiques, composants des parois bactériennes ou des flagelles) ou PAMPS (*pathogen-associated molecular pattern*) reconnus par les récepteurs (*pattern recognition receptors*) des cellules de l'immunité innée diffèrent également [21]. Les bactéries Gram positif n'ont pas de lipopolysaccharides à leur surface, mais possèdent au niveau de leur paroi, outre le peptidoglycane, de nombreux polymères qui sont indispensables pour l'ancrage

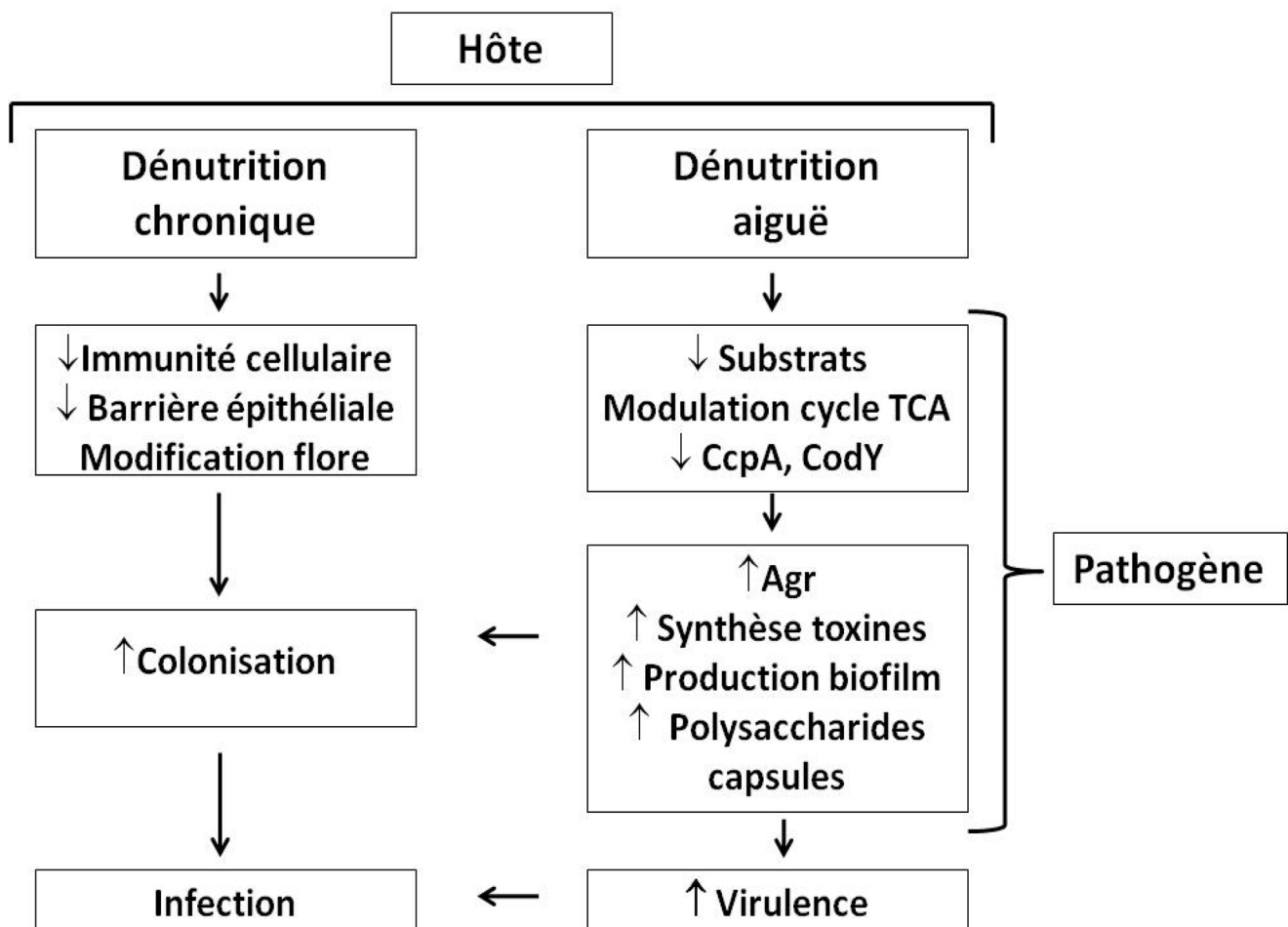
des protéines de surface [22]. La pathogénie de *S. aureus* chez l'homme, qu'elle soit communautaire ou nosocomiale, débute toujours par la colonisation [23]. Les souches de *S. aureus* provoquent différents types d'infections en fonction des facteurs de virulence qu'elles peuvent produire [24]. Des facteurs de virulence sont impliqués initialement dans l'adhésion de la bactérie puis dans la pénétration tissulaire, et ces phénomènes d'adhésion et de pénétration sont modulés par l'état de l'immunité innée et acquise de l'hôte. L'adhésion prévient l'élimination éventuelle de *S. aureus* par des phénomènes mécaniques et va permettre l'action des toxines. Le mécanisme actuellement proposé pour expliquer le phénomène d'adhésion de *S. aureus* est l'interaction entre les composants bactériens de surface (adhésines) et des éléments non spécifiques de la membrane des cellules hôtes, notamment lorsque celles-ci ont été endommagées par des forces physicochimiques. Les adhésines auraient aussi des propriétés immunomodulatrices dans les infections staphylococciques [25]. Par ailleurs, les toxines jouant un rôle dans la pathogénicité de *S. aureus* sont la phospholipase C (hydrolyse des membranes lipidiques), les métalloprotéases, les auréolysines (destruction des défenses de l'hôte), l'hyaluronidase et l'hyaluronatolyase qui sont toutes les deux capables de digérer l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire permettant la progression de l'infection par dégradation tissulaire [11]. La paroi de *S. aureus* est constituée à plus de 50 % par le peptidoglycane responsable de la libération de cytokines par les macrophages, de l'activation du système du complément et de l'agrégation des plaquettes. Les mécanismes expliquant le lien entre dénutrition aiguë (« stress nutritionnel ») et infections demeurent mal connus chez l'homme, mais les travaux expérimentaux réalisés ces dernières années permettent de mieux cerner la régulation de certains facteurs de virulence de *S. aureus* par la disponibilité de substrats énergétiques chez l'hôte [26]. Ainsi, le facteur de transcription CcpA (*catabolite control protein A*) est un régulateur majeur du métabolisme du carbone (et des sucres) et de la virulence des bactéries Gram positif [26,27]. Lorsque la disponibilité de carbohydrates est faible chez l'hôte, la production d'acide glycolique et de ses intermédiaires issus du cycle de l'acide tricarboxylique (cycle de Krebs) devient l'étape clé dans la répression de CcpA [26]. Le stress environnemental, tel que les variations des sources de carbone disponibles chez l'hôte, module certains facteurs de virulence par le biais de la répression de CcpA, favorisant la production de biofilm et la biosynthèse de polysaccharides capsulaires ou de toxines comme la toxine  $\alpha$  ou la *toxic shock-syndrome toxin-1* [26,28]. D'autres gènes connus pour coder des protéines impliquées dans ces mécanismes, tels que le système *AGR* (*accessory gene regulator*), sont également sous le contrôle indirect de CcpA [28]. CcpA interagit aussi avec le complexe régulateur CodY, dont l'activité dépend de la concentration en acides aminés branchés

et en GTP chez l'hôte, ce qui augmente la production de biofilm par *S. aureus* [26]. En revanche, le gène codant pour la leucocidine de Pantone-Valentine n'est pas régulé par les voies de signalisation dépendantes de CcpA chez *S. aureus* [11,12]. D'autres régulateurs de la virulence de *S. aureus*, comme *atl*, sont stimulés par les fluctuations aiguës en substrats énergétiques provenant de l'hôte [26,28]. Par ailleurs, il n'a pas été démontré que la sensibilité ou non à la méticilline de *S. aureus* était liée à sa virulence. Et aucune donnée ne relate que la cassette chromosomique *mec* du Staphylocoque (*SCCmec*), qui encode pour la résistance aux bêta-lactamines et à d'autres antibiotiques, soit régulée par la disponibilité des carbohydrates chez l'hôte [12]. Cependant, *MgrA*, un complexe de gènes (*multiple gene regulator*) régulant des systèmes d'efflux qui confèrent une résistance de *S. aureus* aux antibiotiques, en particulier les bêta-lactamines, est un témoin direct de la liaison entre le niveau de stress oxydatif et l'antibiorésistance [26]. De plus, *S. aureus* exprime des régulateurs dépendant du niveau d'azote dans l'environnement comme GlnR (*glutamine synthetase repressor*) qui

régule la glutamine synthétase impliquée dans le maintien de la résistance à la méticilline [26], ce qui suggère l'intérêt potentiel de la pharmaconutrition pour contrôler les infections à *S. aureus* résistant à la méticilline chez l'hôte. Finalement, les données expérimentales et certaines données cliniques permettent de mieux discerner la part respective de la dénutrition chronique et de la dénutrition aiguë sur les interactions hôte-pathogène conduisant ou non aux infections acquises en réanimation (Fig. 1).

### Impact de l'agression sur le métabolisme énergétique et l'état nutritionnel des patients réanimés

Le sujet agressé est caractérisé par une perturbation sévère de sa capacité d'adaptation au jeûne. Alors que le sujet sain met en route dès 24 heures de jeûne une série de mécanismes protecteurs qui aboutissent à une limitation du catabolisme à partir du troisième jour, avec une cétogenèse à partir du tissu



**Fig. 1** Place de la dénutrition protéinoénergétique dans les interactions hôte-pathogène en réanimation. Agr : *accessory gene regulator* ; CcpA : *catabolite control protein A* ; CodY : *GTP-sensing transcriptional pleiotropic repressor* ; TCA : cycle de l'acide tricarboxylique



adipeux et une bascule de l'utilisation des substrats vers une épargne azotée, il n'en va pas de même chez le sujet agressé. Le catabolisme protéique est soutenu, entretenu par une libération continue et prolongée de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation, ainsi que par les hormones de stress, aboutissant rapidement à une érosion (autocannibalisme) de la masse maigre et d'une de ses composantes, la masse cellulaire active (MCA). Le sepsis comme cause primitive d'admission en réanimation a lui-même des effets sur l'état nutritionnel de par l'augmentation du catabolisme, le détournement des voies métaboliques au profit de l'inflammation et la dysfonction mitochondriale [29], mais aussi probablement par des conséquences directes sur la capacité du tube digestif à absorber les nutriments.

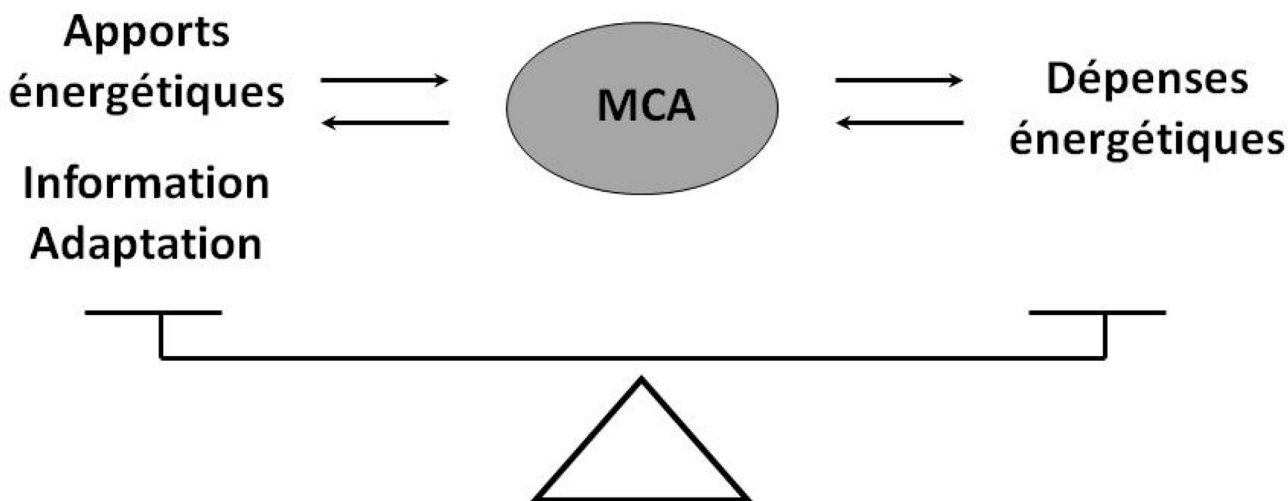
Sur le plan thermodynamique, la MCA correspond à la quantité d'entropie négative de l'organisme, c'est-à-dire la réserve d'énergie dissipable qui caractérise les systèmes vivants (en opposition à la matière inerte) [30]. Cliniquement, la MCA est le compartiment corporel responsable de la production et des échanges d'énergie, et il est possible de l'estimer très simplement au lit du patient réanimé en employant une méthode calculée à partir de la taille du patient, de la longueur du tronc, de la circonférence moyenne de la jambe et de la variation de poids depuis l'admission en réanimation : elle vaut environ 25 à 35 kg pour un adulte de 70 kg et est moins sujette aux fréquentes fluctuations des compartiments hydriques en réanimation que la masse maigre ou le poids [31–33]. Lors des phénomènes d'agression, il y a une tendance à l'inadéquation entre les besoins et la production d'énergie (rapport consommation d'oxygène ( $VO_2$ )/MCA) qui entretient des cercles vicieux. De plus, le rapport énergie prescrite/DE de repos varie entre 40 et 70 % selon les études, et le ratio énergie réellement administrée/DE de repos atteint à peine 50 % chez les patients les plus graves [8]. Les causes de la sous-prescription ou de la non-administration de l'énergie prescrite (notamment par voie entérale) sont bien identifiées : intolérance gastro-intestinale chez les malades choqués, utilisation des substances de la sédation et de vasoconstricteurs aggravant la gastroparésie, procédures diagnostiques et thérapeutiques suspendant la nutrition entérale, inertie médicale et paramédicale retardant la mise en route ou la reprise de l'alimentation entérale malgré la généralisation des procédures standardisées de nutrition fondées sur les recommandations nationales ou internationales [8,34,35]. Le déficit énergétique se constitue surtout durant la première semaine passée en réanimation et ne se comble pas [34]. L'assistance nutritionnelle, même bien conduite, ne peut pas inverser ce phénomène qui ne s'arrête qu'avec le traitement de la cause de la maladie aiguë. Néanmoins, l'assistance nutritionnelle freine cette érosion et peut limiter la sévérité des complications. Par ailleurs, la relation entre DE et MCA est curvilinéaire chez les mammifères, y compris le malade

réanimé [31]. Lorsque la masse cellulaire est très entamée (dénutrition), la DE est, en proportion, plus élevée. En effet, le fonctionnement des organes vitaux (cœur, foie, reins, cerveau) constitue une dépense incompressible, quel que soit le niveau d'entame de la MCA. Ce paradoxe suggère que la MCA (compartiment métaboliquement actif du corps) pourrait constituer un marqueur nutritionnel et pronostique ainsi qu'un outil bien plus pertinent que le calcul de la balance énergétique pour estimer l'efficacité de l'assistance nutritionnelle sur la morbidité, en particulier infectieuse, des malades réanimés (Fig. 2) [32,33].

## Données cliniques

Les conséquences du déficit énergétique précoce chez les malades de réanimation commencent à être connues même si l'analyse de causalité demeure délicate et l'évaluation du déficit parfois compliquée à réaliser, ce qui peut fausser l'interprétation et le message de grandes études multicentriques [36]. Le déficit énergétique précoce (première semaine d'hospitalisation en réanimation) serait ainsi très fréquent, et il serait associé aux complications, notamment infectieuses, lorsqu'il dépasse le seuil de 8 000–10 000 kcal (100–130 kcal/kg) cumulées [18,19,35,37,38]. Dans une étude israélienne [38], ce seuil de déficit, augurant de complications, semblait nettement plus bas, celles-ci, essentiellement infectieuses, survenant à partir de –4 000 kcal de déficit cumulé. Le risque de survenue d'infection en cas de déficit énergétique concerne en particulier les patients intubés et ventilés mécaniquement au-delà de trois jours [18,19,39]. Une étude canadienne rétrospective incluant un effectif important de patients montre que la nutrition débutée précocement en réanimation (dans les 48 premières heures) diminue la mortalité en soins intensifs et la mortalité hospitalière, mais le lien avec les complications infectieuses n'est pas clair [40]. L'augmentation de l'énergie délivrée aux patients traumatisés crâniens améliore le pronostic neurologique et diminue le risque d'infections nosocomiales [41]. Les patients recevant moins de 25 % des apports énergétiques recommandés développent significativement plus de bactériémies nosocomiales [37], en particulier à *S. aureus* [19]. De même, le risque de pneumonie à *S. aureus* acquises sous ventilation mécanique est fonction du déficit énergétique cumulé chez les patients ventilés plus de quatre jours [18]. Il semble exister actuellement un consensus pour débiter le plus précocement possible la nutrition entérale afin de limiter le déficit énergétique, mais certains travaux suggèrent que l'alimentation entérale précoce, lorsqu'elle est mal tolérée, favoriserait les complications infectieuses chez les malades ventilés mécaniquement et augmenterait la mortalité [35,42]. Des études plus récentes suggèrent au contraire qu'elle diminuerait la mortalité chez les patients

## Energie stockée



**Fig. 2** La masse cellulaire active (MCA) peut être considérée comme la réserve d'entropie négative (c'est-à-dire l'énergie utilisable) des organismes vivants, y compris l'homme. Estimer la MCA permet de rendre possible une approche fondée sur la thermodynamique de l'assistance nutritionnelle des patients réanimés bien plus pertinente que l'estimation, parfois aléatoire, de la balance énergétique (voir texte). En effet, le calcul usuel de la balance énergétique (homéostasie, métabolisme) méconnaît les réserves d'énergie (masse grasse, masse maigre, de l'ordre de 100 000 kcal chez le sujet sain) et l'énergie dissipée dans le maintien de la délimitation spatiale et des potentiels de membranes cellulaires (hétérostasie) ainsi que dans la conservation de l'information contenue dans le génome (téléostasie) [30]

réanimés, notamment ceux ventilés mécaniquement et choqués [39,43]. Ainsi, l'impact de la nutrition entérale précoce sur la mortalité demeure discuté [36,43]. Par ailleurs, de nombreux facteurs en réanimation limitent la délivrance d'une quantité d'énergie suffisante pour équilibrer les besoins, en particulier chez les patients les plus graves [8,44]. De ce constat est né le concept de compléter l'apport calorique entéral par une alimentation parentérale de complément. L'étude TICACOS a montré qu'un supplément énergétique parentéral administré les trois premiers jours permettait d'équilibrer la balance énergétique et semblait influencer favorablement la mortalité intrahospitalière, mais augmentait le taux d'infections acquises en réanimation (les calories « non nutritionnelles » comme les perfusions de glucose n'avaient pas été prises en compte, et le groupe avec alimentation parentérale de complément était probablement suralimenté) [45]. Cependant, une étude multicentrique randomisée (EPaNIC) a montré que l'administration précoce d'un supplément parentéral pour corriger le déficit énergétique était associée à des complications métaboliques et infectieuses aboutissant à une mortalité accrue [46]. La méthodologie de cette dernière étude a toutefois été sévèrement critiquée : 60 % des malades inclus étaient des malades non dénutris de chirurgie cardiaque programmée, dont on peut douter que l'assistance nutritionnelle postopératoire soit un facteur déterminant la morbidité et le pronostic, la

nutrition entérale était débutée seulement à j2-j3, et les cibles énergétiques étaient fixées par des équations non adaptées [47,48] en réanimation. Une étude multicentrique ancillaire de l'ARDS Clinical Trials Network (EDEN) suggère par ailleurs qu'une alimentation entérale précoce avec une cible énergétique inférieure aux recommandations usuelles n'augmentait pas les complications infectieuses et la mortalité à 60 jours, mais cette étude souffre de nombreux biais méthodologiques (recrutement des patients, gestion du résidu gastrique, pas d'information sur les calories administrées par voie parentérale) [49,50]. De même, les études promouvant l'innocuité d'une « hypoalimentation » permissive (moins de 50 % des besoins caloriques recommandés) ou dite fonctionnelle pour le tube digestif se heurtent à la réalité d'un élément incontournable chez les malades réanimés : le calcul rigoureux du bilan énergétique [8,19,50]. En effet, ces études comparent malheureusement des patients qui ne sont pratiquement pas nourris avec d'autres patients ayant certainement un déficit énergétique conséquent, ce qui limite forcément la pertinence des résultats de ces travaux [49-52]. Enfin, une étude randomisée suisse montre qu'un supplément parentéral à l'alimentation entérale, administré à partir du quatrième jour après l'admission en réanimation pour réduire le déficit énergétique, diminue significativement les complications infectieuses nosocomiales [53]. Ces données alimentent la question non résolue de la pertinence, en

termes d'impact sur le pronostic, du niveau énergétique optimal de la diète administrée par voie entérale chez les malades de réanimation. En effet, tout comme l'insuffisance, l'excès d'apports caloriques (> 110–120 % des besoins énergétiques) peut avoir des conséquences délétères graves chez le malade de réanimation (perturbation du métabolisme hépatique, retard au sevrage de la ventilation mécanique) [54–56]. De ce point de vue, l'étude de Krishnan et al. est particulièrement informative, puisque ses auteurs observent un bénéfice de la nutrition artificielle en termes de mortalité et d'absence de complications infectieuses uniquement chez les patients recevant 33 à 65 % des apports caloriques recommandés (soit 9 à 18 kcal/kg par jour) [57].

## Pour la pratique

L'estimation de la DE chez les patients de réanimation est difficile à entreprendre et a été la source de nombreux travaux. Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer la DE d'un patient en réanimation. À ce jour, la méthode de référence demeure la calorimétrie indirecte. Cette méthode mesure le taux d'oxydation des glucides, des lipides et des protéides à partir de la  $VO_2$ , la production de gaz carbonique ( $VCO_2$ ) et de l'excrétion urinaire d'azote. Toutefois, il s'agit d'une méthode rarement utilisable dans la pratique quotidienne dans les services de réanimation, parce qu'elle est souvent indisponible et parce que les conditions requises pour son utilisation sont souvent absentes. En effet, de nombreuses circonstances en réanimation sont susceptibles de biaiser les mesures obtenues par calorimétrie indirecte, et une étude prospective a montré que 43 % des patients intubés et ventilés en réanimation médicale n'avaient pas les critères requis pour réaliser des mesures calorimétriques fiables [48]. De plus, la calorimétrie indirecte nécessite un appareillage sophistiqué et coûteux, requiert de l'expertise et du temps pour les mesures et n'est pas disponible pour chaque malade. C'est pourquoi des méthodes de calcul prédictives (équations) ont été développées pour estimer la DE des malades en réanimation. De nombreuses méthodes de calcul sont fondées sur des équations (généralement celles développées par Harris et Benedict en 1919 chez des sujets sains) prédisant le métabolisme basal pondéré par des coefficients de correction pour tenir compte des facteurs de stress (maladies, complications), de l'activité physique ou de la thermogénèse. Les équations de Harris et Benedict ne sont pas fiables chez les malades graves en réanimation [47]. Les facteurs de correction employés usuellement accroissent souvent leurs imprécisions en réanimation [48]. En revanche, l'emploi d'équations multiparamétriques modernes, incorporant des variables indépendantes déterminées par analyse multivariée, permet une estimation simple et plus objective de la DE en réanimation [58]. Les scores usuels

fondés sur les protéines circulantes (albumine, transthyréline, orosomucoïde) et sur les mesures anthropométriques (poids, plis cutanés, circonférences musculaires) ne sont pas fiables en réanimation pour dépister la malnutrition ou surveiller l'efficacité de l'assistance nutritionnelle. En effet, la réponse inflammatoire diminue généralement les concentrations plasmatiques de protéines indépendamment de la nutrition (détournement des synthèses hépatiques au profit de la réponse inflammatoire), et le poids ou les plis cutanés sont complètement faussés par les œdèmes liés à la réanimation liquidienne, donnant des valeurs faussement rassurantes. L'estimation de la masse maigre ou de la masse musculaire est aussi biaisée par les variations importantes de la répartition de l'eau corporelle chez les malades réanimés et requiert un transport en dehors de l'unité de réanimation pour effectuer les examens d'imagerie permettant sa détermination. L'étude de la composition corporelle des malades de réanimation par impédance bioélectrique devrait se limiter à l'estimation des compartiments hydriques [33]. En revanche, la MCA est moins influencée par les variations des compartiments hydriques et est probablement un outil d'avenir pour mesurer efficacement l'impact de l'assistance nutritionnelle sur la morbidité, car son estimation semble être un facteur pronostique indépendant chez le patient réanimé [31,33,59]. La Société de réanimation de langue française recommande d'ajuster les apports caloriques à la DE mesurée si la calorimétrie indirecte est disponible [60]. En l'absence de calorimétrie indirecte ou en présence de conditions invalidant les mesures calorimétriques, l'objectif initial est de 20 à 25 kcal/kg par jour, puis 25 à 30 kcal/kg par jour dans un second temps après stabilisation du patient. Il faut prendre en compte le poids habituel du patient pour des indices de masse corporelle entre 20 et 35 kg/m<sup>2</sup>, le poids ajusté [poids idéal théorique + 1/4 (poids réel – poids idéal théorique)] au-delà de 35 kg/m<sup>2</sup>.

## Conclusion

Le déficit énergétique est quasi constant et précoce en réanimation : c'est un facteur favorisant les infections qui obère le pronostic des malades les plus graves. Les limitations des méthodes permettant le calcul du bilan énergétique (y compris la calorimétrie indirecte) en réanimation suggèrent qu'il est raisonnable de limiter plus que de combler le déficit énergétique (risque associé à la surnutrition). La nutrition entérale précoce est un élément prépondérant pour limiter le déficit énergétique. Mieux connaître les interactions hôte–pathogène, les mécanismes de maintien du microbiote intestinal et le comportement de la MCA lors des situations aiguës se chronicisant permettrait de comprendre davantage l'impact du déficit énergétique sur la morbidité liée aux infections en réanimation.

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

## Références

- Chandra RK (1997) Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 66:S460–S3
- Chandra RK (2002) Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 56:S73–S6
- Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A (2005) Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 115:1119–28
- Minard G, Kudsk KA (1998) Nutritional support and infection: does the route matter? *World J Surg* 22:213–9
- Zilberberg MD, Kramer AA, Higgins TL, et al (2009) Prolonged acute mechanical ventilation: implications for hospital benchmarking. *Chest* 135:1157–62
- Tappy L, Chioloro R (2007) Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med* 35:S531–S4
- Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, et al (2010) Nutrition therapy in the critical care setting: what is “best achievable” practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med* 38:395–401
- Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, et al (2009) Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr* 101:1079–87
- Pichard C, Oshima T, Berger MM (2015) Energy deficit is clinically relevant for critically ill patients: yes. *Intensive Care Med* 41:335–8
- Bengmark S, Gianotti L (1996) Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 20:474–81
- Gordon RJ, Lowy FD (2008) Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 46: S350–S9
- DeLeo FR, Diep BA, Otto M (2009) Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am* 23:17–34
- Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
- Murray E, Manary M (2015) Possible role of the microbiome in the development of acute malnutrition and implications for food-based strategies to prevent and treat acute malnutrition. *Food Nutr Bull* 36:S72–S5
- Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al (2015) Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci* (doi:0.1007/s10620-015-4011-3)
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE (2015) Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol* 6:1085
- Gauguet S, D’Ortona S, Ahnger-Pier K, et al (2015) Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect Immun* 83:4003–14
- Faisy C, Llerena C, Savalle M, et al (2011) Early ICU energy deficit is a risk factor of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. *Chest* 140:1254–60
- Ekpe K, Novara A, Mainardi JL, et al (2014) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections are associated with a higher energy deficit than other ICU-acquired bacteremia. *Intensive Care Med* 40:1878–87
- França TG, Ishikawa LL, Zorzella-Pezavento SF, et al (2009) Immunization protected well nourished mice but not undernourished ones from lung injury in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *BMC Microbiol* 9:240
- Irazaqui JE, Troemel ER, Feinbaum RL, et al (2010) Distinct pathogenesis and host responses during infection of *Caenorhabditis elegans* by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog* 6:e1000982
- Dauwalder O, Tristan A, Dumitrescu O, et al (2008) *Staphylococcus aureus* : une panoplie de facteurs de virulence. Association des anciens élèves de l’Institut Pasteur 195:58–64
- Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, et al (2008) Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect* 12:499–503
- Lowy FD (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N Eng J Med* 339:520–32
- Van Belkum A (2006) Staphylococcal colonization and infection: homeostasis versus disbalance of human (innate) immunity and bacterial virulence. *Curr Opin Infect Dis* 19:339–44
- Somerville GA, Proctor RA (2009) At the crossroads of bacterial metabolism and virulence factor synthesis in Staphylococci. *Microbiol Mol Biol Rev* 73:233–48
- Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, et al (2006) Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 34:1–5
- Seidl K, Müller S, François P, et al (2009) Effect of a glucose impulse on the CcpA regulon in *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol* 9:95
- Preiser JC, Ichai C, Orban JC, et al (2014) Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 113:945–54
- Faisy C (2016) Bioenergetics of the stress response. In: Preiser JC (ed) *The stress response of critical illness: metabolic and hormonal aspects*. Springer, Berlin
- Savalle M, Gillaizeau F, Maruani G, et al (2012) Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303:389–96
- Fiaccadori E, Morabito S, Cabassi A, et al (2014) Body cell mass evaluation in critically ill patients: killing two birds with one stone. *Crit Care* 18:139
- Ismael S, Savalle M, Trivin C, et al (2014) The consequences of sudden fluid shifts on body composition in critically ill patients. *Crit Care* 18:49
- Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 24:502–9
- Petros S, Engelmann L (2006) Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 25:51–9
- Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al (2008) Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 300:2731–41
- Rubinson L, Diette GB, Song X, et al (2004) Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 32:350–7
- Dvir D, Cohen J, Singer P (2006) Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 25:37–44
- Heyland DK, Stephens KE, Day AG, et al (2011) The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: a multicenter observational study. *Clin Nutr* 30:148–55
- Artinian V, Krayem H, DiGiovine B (2006) Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 129:960–7
- Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al (1999) Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced



- enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 27:2525–31
42. Ibrahim EH, Mehlinger L, Prentice D, et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 26:174–81
  43. Reignier J, Darmon M, Sonnevile R, et al (2015) Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med* 41:875–86
  44. O’Leary-Kelley CM, Puntillo KA, Barr J, et al (2005) Nutritional adequacy in patients receiving mechanical ventilation who are fed enterally. *Am J Crit Care* 14:222–31
  45. Singer P, Anbar R, Cohen J, et al (2011) The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med* 37:601–9
  46. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New Engl J Med* 365:506–17
  47. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, et al (2003) Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr* 78:241–9
  48. Savard JF, Faisy C, Lerolle N, et al (2008) Validation of a predictive method for an accurate assessment of resting energy expenditure in medical mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 36:1175–83
  49. ARDS Clinical Trials Network (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patient with acute lung injury. *JAMA* 307:795–803
  50. Singer P, Cohen J (2015) Nutrition in the ICU: proof of the pudding is in the tasting. *Intensive Care Med* 41:154–6
  51. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al (2011) Permissive under-feeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93:569–77
  52. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, et al (2014) Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 100:1337–43
  53. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al (2013) Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet* 381:385–93
  54. Reid C (2006) Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet* 19:13–22
  55. Grau T, Bonet A, Rubio M, et al (2007) Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 11:10
  56. Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, et al (2002) Energy expenditure and caloric balance after burn: increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion. *Ann Surg* 235:152–61
  57. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, et al (2003) Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 124:297–305
  58. Faisy C, Taylor SJ (2009) Dépense énergétique en réanimation. *Réanimation* 18:477–85
  59. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, et al (2000) Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 26:518–25
  60. Lefrant JY, Hurel D, Cano NJ, et al (2014) Recommandations formalisées d’experts. Nutrition artificielle en réanimation. *Nutr Clin Metab* 28:102–19