

Pharmacie hospitalière

Maîtrise Universitaire en Pharmacie

Travail de Recherche

Impact de l'administration d'émulsions lipidiques sur le profil lipidique sanguin des patients aux soins intensifs adultes

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

Sophie Schut

Responsable

Prof. André Pannatier

Superviseur

Dr. Pierre Voirol

Genève
2008

Remerciements

Mes sincères remerciements s'adressent en premier lieu au Docteur Pierre Voirol, pharmacien responsable de l'unité d'assistance pharmaceutique, pour la confiance qu'il m'a témoigné, son soutien, sa grande disponibilité et l'aide précieuse qu'il m'a donné tout au long de la réalisation de ce travail de diplôme.

Je tiens également à remercier le Professeur André Pannatier, pharmacien chef du Service de Pharmacie du CHUV, pour ces remarques pertinentes et ses conseils lors du traitement des résultats.

Tous mes remerciements s'adressent également à la Doctoresse Mette Berger, responsable de l'unité des brûlés de médecine intensive adulte et au Docteur René Chiolo, chef du service de médecine intensive adulte, pour leur motivation concernant ce projet et pour leur éclairages m'ayant permis de mieux comprendre et appréhender la complexité de la prise en charge nutritionnelle et médicamenteuses des patients admis aux soins intensifs.

Je remercie également Monsieur Ali Maghraoui, informaticien data-manager de la division de pharmacologie et toxicologie clinique pour son aide dans le développement de la base de données Access[®].

Un grand merci aussi à Monsieur Pedro Manuel Marques-Vidal, chef de clinique adjoint Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive, pour son aide inestimable lors du traitement statistiques des résultats.

J'offre également mes remerciements aux membres de la Pharmacie du CHUV et à mes collègues de classe.

Finalement, je tiens également à remercier mes amis proches et ma famille qui m'ont soutenu et encouragé durant la durée de mes études.

TABLE DES MATIERES :

Définitions des abréviations.....	3
Résumé	4
1. Introduction	5
2. Théorie.....	6
2.1. La nutrition artificielle - Généralités	6
2.2. Les lipides dans la nutrition	7
2.3. Métabolisation des lipides – Généralités.....	8
2.4. Métabolisation détaillée des MCT versus des LCT	9
2.5. Usage du propofol aux soins intensifs.....	10
2.6. Conséquences de l’hypertriglycémie	12
2.7. Lipides et patients agressés	13
2.8. Médicaments influençant des taux de lipides plasmatiques.....	14
3. Méthodologie.....	19
3.1. Cadre de l’étude	19
3.2. But de ce travail.....	19
3.3. Situation actuelle aux soins intensifs du CHUV	20
3.4. Cadre pour la récolte des données.....	20
3.5. Récolte des données	21
3.5.1 Les critères d’inclusion	21
3.5.2 Choix des données relevée dans MétaVision®	21
3.5.3 L’analyse des données.....	24
4. Résultats	25
4.1. Caractéristiques de la population étudiée	25
4.2. Généralités sur les apports de lipides totaux chez les patients aux soins intensifs	27
4.3. Administration simultanée de propofol et d’une ALISIA-3Sdt	40
4.4. Généralités sur les taux de lipides totaux relevés aux soins intensifs adultes.....	27

4.5.	Différences entre les taux de triglycérides des sous-groupes de patients.....	29
4.6.	Différences entre les taux de triglycérides selon les apports lipidiques.....	30
4.4.1	<i>Classement selon les différentes voies d'apports des lipides</i>	30
4.4.2	<i>Classement selon les quantités de lipides administrés</i>	31
4.7.	Evolution de taux de triglycérides en fonction de la durée de séjour aux soins intensifs...	32
4.8.	Analyse patient par patient de l'évolution des taux de triglycérides en fonction du temps et les apports de lipides	33
4.9.	Corrélations entre les taux de lipides plasmatiques et les apports de lipides	39
5.	Discussion	42
5.1.	Discussion de la caractérisation de la population étudiée	42
5.2.	Généralités sur les apports de lipides totaux chez les patients aux soins intensifs	42
5.3.	Généralités sur les taux de lipides plasmatiques relevés aux soins intensifs adultes	43
5.4.	Discussion des facteurs de risques à l'hypertriglycémie	44
5.5.	Discussion des recommandations sur le suivi des taux de lipides plasmatiques lors de l'administration de propofol et/ou d'une nutrition artificielle	45
5.6.	Les limitations de cette études	46
5.	Conclusion et perspectives	47
6.	Bibliographies	49

Définitions des abréviations

ALAT	Alanine aminotransférase
ALISIA	Alimentation soins intensifs adulte
ARCOL	Comité français de coordination des recherches sur l'artériosclérose et le cholestérol
ASAT	Aspartate aminotransférase
BMI	Body Mass Index
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CRP	Protéine-C réactive
DH	Dysfonction hépatique
γ -GT	γ -Glutamyltranspeptidase
TP	Temps de prothrombine (%)
IH	Insuffisance hépatique
INR	International Normalized Ratio
IR	Insuffisance Rénale
LCFA	Long Chain Fatty Acids
LCT	Long Chain Triglycerides
MCFA	Medium Chain Fatty Acids
MCT	Medium Chain Triglycerides
NUTSIA	Nutrition aux soins intensifs adultes
SNC	Système Nerveux Centrale
SIA	Soins Intensifs Adulte
TPN	Nutrition parentérale totale

Résumé

L'hypertriglycémie est un effet indésirable connu lors de l'administration de propofol. Ce risque peut être d'autant plus grand si d'autres lipides sont administrés simultanément par voie parentérale ou entérale.

Les objectifs de cette étude sont : la caractérisation de la fréquence, de la sévérité et des facteurs de risques de l'hypertriglycémie chez les patients admis dans le service de médecine intensive adulte du CHUV recevant une nutrition artificielle et ou du propofol.

Il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur l'analyse des dossiers patients informatisés. Les critères d'inclusion pour tous ces patients sont : un séjour aux soins intensifs d'une durée de plus de 48 heures avec au moins un dosage de triglycéride effectué.

130 patients ont été inclus dans l'étude. Les résultats ont montré une fréquence d'hypertriglycémie (taux plasmatique de triglycérides ≥ 2 mmol/l) très importante. 30.8% des patients inclus ont eu au moins une fois au cours de leur séjour aux soins intensifs un taux de triglycéride supérieur à 2 mmol/l, 13.1% des patients inclus ont eu au moins un dosage supérieur à 3 mmol/l. Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de cholestérol-HDL sont restées dans les normes chez la plupart des patients.

En tenant compte des patients, aucune corrélation entre les taux de triglycérides, de cholestérol ou de cholestérol-HDL et les apports de lipides ou de propofol n'a été trouvée. L'âge, le sexe, la pathologie ou le service dans lequel le patient est admis ne sont pas des facteurs de risque statistiquement significatifs de l'hypertriglycémie. L'analyse statistique a montré qu'il y a une grande variabilité interindividuelle dans la manière dont les patients réagissent aux apports de lipides.

Cette étude a également permis de faire un état des lieux des apports de lipides aux soins intensifs. 29.1% des doses journalières de lipides sont supérieures à 1 g/kg de masse corporelle. Ce résultat est important dans la mesure où lorsque les apports de lipides dépassent 1g/kg chez les patients aux soins intensifs, les risques de complications infectieuses augmentent fortement.

Les conclusions de ce travail sont les suivantes : L'hypertriglycémie est un phénomène rencontré fréquemment chez les patients des soins intensifs c'est pourquoi les taux de triglycérides devraient y être monitorés en routine chez tous les patients recevant une nutrition artificielle ou du propofol. Bien qu'aucun facteur de risque distinct n'ait pu être mis en évidence statistiquement, les concentrations plasmatiques de triglycérides semblent être influencées par apports de lipides intraveineux en particulier, le BMI, les dysfonctions organiques et la pathologie.

1. Introduction

Aux soins intensifs, les patients sont souvent amenés à recevoir des apports de lipides par voie parentérale ou par voie entérale. Ces lipides sont apportés soit dans le cadre de la nutrition artificielle soit lors de l'injection de médicaments préparés sous forme d'émulsion lipidiques.

L'assistance nutritionnelle est fréquente chez les patients se trouvant aux soins intensifs. En effet, la nutrition est indispensable au bon rétablissement des patients sévèrement atteints. Les objectifs d'un support nutritionnel sont de maintenir les fonctions des organes ainsi que la masse musculaire, d'éviter certains effets secondaires métaboliques et septiques ainsi que de prévenir ou de traiter la malnutrition. Les nutriments artificiels contiennent en général toutes des protéines, des glucides et des lipides. Les lipides contenus dans la nutrition sont, en plus d'être une source d'énergie très importante, indispensables à de nombreuses fonctions physiologiques. Les acides gras essentiels, c'est-à-dire les acides gras que le corps n'est pas capable de synthétiser lui-même, doivent entre autre aussi être apportés dans la nutrition parentérale totale (TPN).

Le propofol est le médicament administré par voie parentérale, formulé sous forme d'émulsion huile dans eau, le plus utilisé aux soins intensifs adulte du CHUV. Il s'agit également du sédatif le plus prescrit aux soins intensifs en raison de ces nombreuses qualités. La sédation aux soins intensifs étant souvent indispensable de part l'environnement particulièrement stressant, la respiration artificielle ou l'état de santé des patients. Une grande partie des patients reçoit ce médicament. Le niveau de sédation avec le propofol est proportionnel à la dose administrée, les doses peuvent donc parfois être très élevées. L'apport de lipides par cette voie peut donc être conséquent ce qui peut provoquer, particulièrement chez les patients sévèrement atteints, des hypertriglycéridémies¹. Jusqu'à présent, aucun suivi des taux de lipides sanguins n'était prescrit pour les patients recevant du propofol au SMIA du CHUV.

L'étomidate, un anesthésique générale, est également administré sous forme d'émulsion lipidique mais les doses administrées sont beaucoup plus faibles que les doses de propofol.

Dans ce travail, une caractérisation de la fréquence, de la sévérité et des facteurs de risques de l'hypertriglycérémie a été effectuée. Des corrélations entre les taux de triglycérides plasmatiques, les quantités de lipides administrés par voie parentérale, les quantités de lipides administrés par voie entérale ou les apports caloriques ainsi qu'avec tous les données médicales recoltés pour chaque patient ont été effectuées afin d'identifier des facteurs de risques au développement d'une dyslipidémie.

Les résultats vont permettre de déterminer si une surveillance plus stricte des taux de lipides sanguins des patients recevant du propofol devrait être faite. Le recours à d'autres mesures visant à limiter les apports excessifs de lipides sera également discuté.

2. Théorie

2.1. La nutrition artificielle - Généralités

La majorité des patients se trouvant aux soins intensifs adultes du CHUV présente les caractéristiques pour qu'une assistance nutritionnelle soit mise en place. Les objectifs d'un support nutritionnel sont de maintenir les fonctions des organes ainsi que la masse musculaire, d'éviter certains effets secondaires métaboliques et septiques ainsi que de prévenir ou de traiter la malnutrition.

L'assistance nutritionnelle peut s'envisager sous différentes formes selon le niveau de risque nutritionnel et l'aptitude du patient à s'alimenter. Elle peut se faire en enrichissant les repas, par la prescription de suppléments nutritifs oraux (SNO), ou encore par la prescription d'une nutrition artificielle entérale ou parentérale. L'enrichissement des repas (régime : hyperénergétique ou hyperprotéinique) n'est pas une pratique qui est effectuée aux soins intensifs du CHUV. Pour stimuler l'appétit des patients, on laisse à un maximum de patients le choix des repas.

Au CHUV, une large gamme de produits nutritionnels entéraux et parentéraux est disponible. La prescription est effectuée en fonction des besoins spécifiques ou des défaillances organiques (rénale, hépatique) de chaque patient. Les TPN sont prescrites uniquement lorsque aucun autre type de nutrition n'est administrable ou lorsque les apports nutritionnels par les autres voies d'administrations sont insuffisants.

Le détail de la composition et des indications de tous ces types de nutriments se trouve en annexe 1. Aucune TPN ne contient de micronutriments (vitamines et éléments traces), ils doivent donc être ajoutés à la perfusion.

Les besoins nutritionnels des patients varient en fonction de leur état de santé. Les patients sévèrement atteints ont une augmentation des besoins nutritionnels. Les patients brûlés sur une surface étendue ou des patients polytraumatisés, par exemple, ont des besoins énergétiques très élevés allant de 3'000 à 3'500 kcal par jour (12'600-14'700 kJ/jr). Ceci représente pratiquement le double des besoins de base qui sont de 1'300 à 1'800 kcal/jr. Les patients présentant des complications, une septicémie ou un traumatisme ont également des besoins énergétiques plus élevés.

En cas de malnutrition, les conséquences sur l'état de santé ainsi que sur le rétablissement des patients sont catastrophiques. La malnutrition provoque une diminution de la cicatrisation, le lâchage des sutures ou des anastomoses, une fonte musculaire progressive ou encore une diminution de la toux ce qui provoque une rétention des sécrétions qui peut aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire. Les patients malnutris peuvent aussi souffrir de troubles centraux ainsi que de somnolence et finalement, la malnutrition peut conduire à une insuffisance poly-organique.

La surnutrition a également des conséquences délétères sur l'état de santé des patients. Les nutriments parentéraux totaux ou un apport énergétique par l'alimentation entérale trop important peuvent provoquer des dysfonctions hépatiques².

Une surveillance clinique et biologique de la nutrition artificielle est nécessaire. Elle doit se faire entre autre en mesurant les indicateurs des fonctions hépatique, rénale ainsi qu'en mesurant la triglycéridémie de manière hebdomadaire. L'hypertriglycéridémie est une des complications métaboliques lors de l'administration de nutriments parentéraux. Elle est due soit à un excès d'apport d'hydrate de carbone soit à un excès d'apport de lipides³.

2.2. Les lipides dans la nutrition

Les lipides représentent une source d'énergie importante. La valeur énergétique des lipides est de 9 kilocalories par gramme, ce qui représente plus du double de la valeur énergétique du même poids de carbohydrates ou de protéines.

En plus de la valeur énergétique, les lipides sont indispensables à la formation des membranes cellulaires et ils sont les précurseurs indispensables à la synthèse des eicosanoïdes comme les prostaglandines qui sont des composés de régulation très importants.

Les émulsions lipidiques pour la nutrition parentérale sont composées de triglycérides extraits du soja, de phospholipides et de glycérol.

Les triglycérides sont des glycérides sur lesquels les trois groupements hydroxyle ont été estérifiés avec des acides gras. Les acides gras ne sont pas nécessairement les mêmes, la longueur des chaînes peut varier.

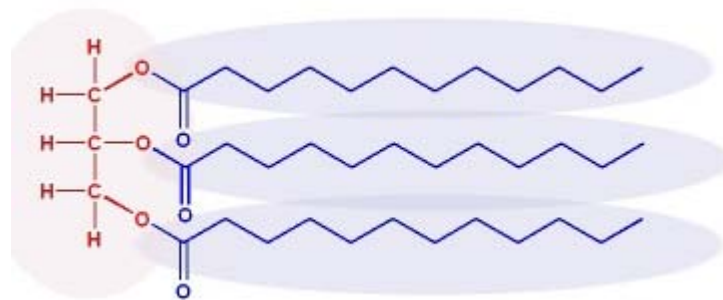


Figure 1 : Triglycéride formée d'un groupe glycérol (rouge) sur lequel trois acides gras (bleus) sont greffés

Les acides gras fixés sur les glycérides sont libérés par hydrolyse des liaisons esters des triglycérides. Les acides gras essentiels, c'est-à-dire les acides gras que le corps est incapable de synthétiser de par lui-même, sont indispensables à l'organisme et doivent être apportés dans les TPN. Ces acides gras ne sont apportés que par les LCT.

L'acide linoléique est l'acide gras essentiel le plus connu. Il est le précurseur de l'acide arachidonique et des prostaglandines des séries PGE1 et PGE2⁴.

Les lipides sont donc indispensables dans la nutrition artificielle pour prévenir les déficiences en acide gras essentielles. De plus, en raison des concentrations caloriques élevées de ces solutions, la part énergétique d'origine lipidique des nutriments artificiels est généralement de 20 à 30%⁵. Les doses de lipides usuelles lors de l'administration de nutrition artificielle sont de 0.5-1 g/kg/jour⁶.

Les hydrates de carbone ont également des effets présumés néfastes tels qu'une élévation de la triglycéridémie et des VLDL ainsi qu'une diminution des taux de cholestérol-HDL. Les conséquences de ces modifications lipidiques restent à évaluer mais elles sont un élément clef dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux et dans la survenue des infarctus du myocarde. Enfin, la nature des glucides (simples ou complexes) ne semble pas entraîner d'effets lipidiques spécifiques⁴.

2.3. Métabolisation des lipides – Généralités

Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et acides gras libres dans les capillaires par des lipoprotéines lipases, une enzyme attachée à l'endothélium des vaisseaux. Cette première étape constitue l'étape limitante du métabolisme des triglycérides⁷. Le glycérol et les acides gras libres sont métaboliquement actifs ou utilisables comme source d'énergie⁸. Une grande partie des acides gras sont immédiatement récupérés par les différents tissus mais une faible portion reste dans la circulation systémique où ils sont complexés avec l'albumine.

Les acides gras et les triglycérides restés dans la circulation systémique, complexés avec l'albumine, forment des chylomicrons. Ceux-ci seront ensuite capturés par le foie où les lipases hépatiques vont hydrolyser les triglycérides restants.

Le débit d'infusion des lipides ne doit pas dépasser les possibilités de clairance des triglycérides au risque de provoquer une hyperlipidémie. Chez l'adulte, les doses habituelles se trouvent entre 1 et 2 g/kg/j⁵. Dans certaines conditions où la clairance est altérée, diabète, hypothyroïdie, malnutrition sévère, insuffisance rénale il convient d'utiliser les émulsions lipidiques avec prudence⁵. Toutefois, les seules contre-indications à l'administration d'émulsions lipidiques sont les pancréatites aiguës avec hyperlipidémie⁹.

L'administration de lipides par voie parentérale est beaucoup plus délicate que l'administration de lipides par la voie entérale car par cette voie, la métabolisation dans la paroi intestinale ainsi que la métabolisation lors du premier passage dans le foie est court-circuitée.

2.4. Métabolisation détaillée des MCT versus des LCT

Au niveau plasmatique, le métabolisme des MCT est moins complexe que le métabolisme des LCT. Les LCT, comme les chylomicrons, dépendent de l'apoprotéine C-II qui est la protéine responsable de l'activation de la lipoprotéine lipase, pour leur métabolisation. Ce n'est pas le cas des MCT.

Après hydrolyse au niveau des capillaires les MCT et LCT sont transformée en glycérol et en acides gras libre (MCFA et LCFA respectivement). Ces acides gras libres sont ensuite incorporé dans les cellules où le métabolisme des MCFA (Medium Chain Fatty Acid) est alors moins complexe que le métabolisme des LCFA (Long Chain Fatty Acid). Les LCFA doivent d'abord être transformés en ester de coenzyme A dans le cytosol avant de pouvoir être ; soit resynthétisés en LCT, soit transformés en ester de carnithine par transestérification⁴.

Les MCFA n'ont pas besoin d'être activé par l'adjonction d'un ester de coenzyme A lors de leur métabolisation au niveau du cytosol. Les MCFA n'ont pas non plus besoin de la carnithine pour entrer dans la mitochondrie¹⁰. Cette particularité confère à ce type de lipides l'avantage d'éviter deux étapes dans le métabolisme par rapport aux LCT.

Les MCFA comme les LCFA sont ensuite substrat de la β -oxydation dans les mitochondries pour être transformés en acétyl coenzyme A. L'acétyl coenzyme A entre ensuite dans le cycle de l'acide citrique¹⁰.

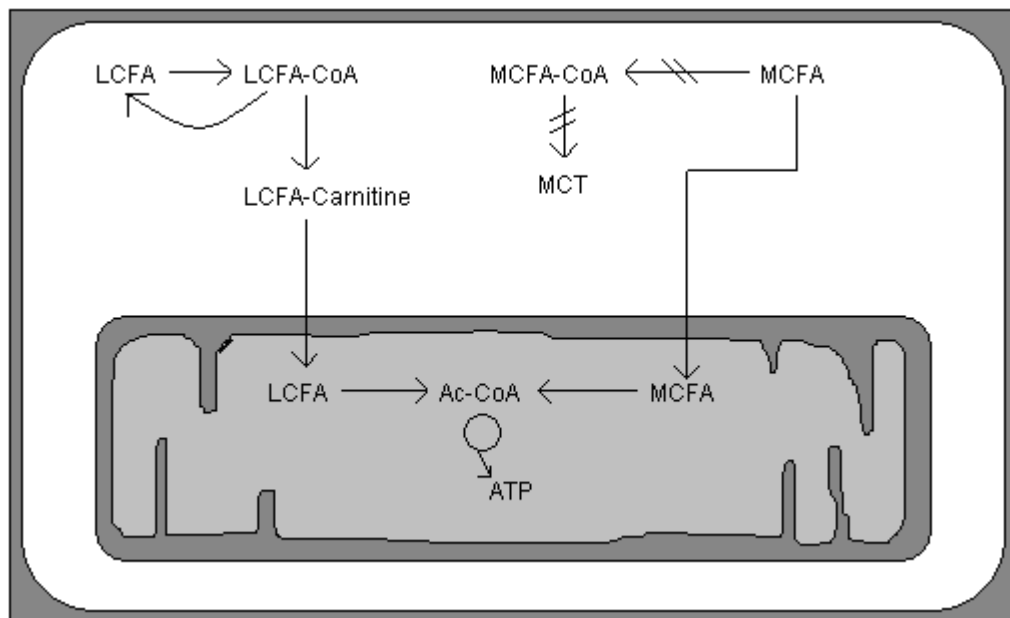


Figure 2: Métabolisme intracellulaire des MCT et des LCT. Pour les explications se référer au texte.

Les chaînes moyennes de triglycérides ont donc un métabolisme moins complexe que les LCT, ils sont épurés beaucoup plus rapidement de la circulation et sont oxydés plus complètement pour la production d'énergie que les LCT¹¹. Pour toutes ces raisons, ce sont les mélanges de lipides

MCT/LCT qui sont administrés dans les nutritons parentérales du CHUV. Les lipides LCT sont indispensables car des MCT ne contiennent pas d'acides gras essentiels.

Selon l'étude effectuée par Theilen et al.¹¹, quand les MCT et les LCT sont administrés conjointement, le métabolisme des MCT est ralenti mais il reste plus rapide que celui des LCT.

A cause de la masse moléculaire plus faible des MCT, environ 490D, contre environ 870 D pour les LCT, les MCT vont fournir 1.78 fois plus de triglycérides par rapport à la même masse de LCT. Toutefois, bien que les émulsions MCT/LCT fournissant 39% de triglycérides en plus que les émulsions pure de LCT, une étude¹² a montré que les taux de triglycérides plasmatiques augmentaient de la même manière grâce à leur métabolisation plus rapide.

Les lipides utilisés dans les nutritons parentérales du CHUV sont ajoutés directement dans la poche de la TPN lors de leur fabrication. Le nom commercial de la préparation lipidique commerciale utilisée est Lipofundin[®] MCT/LCT de B Braun.

2.5. Usage du propofol aux soins intensifs

Le propofol (2,6, diisopropylphénol) est un sédatif hypnotique intraveineux d'action brève^{13,14}. Le mode d'action principal de propofol c'est l'activation des récepteurs GABA (A) mais le propofol agit également en inhibant des récepteurs NMDA et il module l'influx des canaux calcium. Le propofol a une action sur la consommation d'oxygène au niveau du cerveau, réduit la pression intracrânienne et a des propriétés anti-convulsivantes¹⁵. Le propofol est administré sous forme d'émulsion lipidique. La spécialité utilisée au CHUV est le Disoprivan[®] de Astrazeneka[®].

Le propofol est un principe actif très lipophile qui traverse très rapidement la barrière hémato-encéphalique. L'induction de la sédation est rapide. L'émergence de la sédation se fait également très rapidement grâce à une rapide distribution dans les tissus périphériques et à une clairance rapide du propofol, c'est le cas même si la sédation dure depuis plus de 7 jours⁸. Le dosage est adapté à la profondeur de la sédation voulue et, lors de la perfusion continue, il se situe en général entre 0.3 et 4.0 mg de propofol par kilogramme de poids corporel^{14,8}. La pharmacocinétique du propofol est linéaire. Toutes ces qualités font du propofol le sédatif le plus utilisé aux soins intensifs¹⁶.

Une lente induction de la sédation avec le propofol est recommandée pour prévenir les éventuelles hypotensions passagères⁸. Le propofol 2% ne doit pas être administré sous forme d'injection bolus¹⁷. Pour obtenir une sédation plus marquée, nécessaire pour réaliser des procédures comme une aspiration trachéale ou d'autres soins, c'est le propofol 1% qui est donné en bolus. Ces bolus sont également donnés si le patient s'agite beaucoup. En changeant le débit de perfusion du propofol 2% dans le but d'approfondir la sédation, il faut attendre 4 demi-vies pour que le nouveau steady-state soit atteint ce qui est trop long pour une procédure courte.

Ses principaux effets indésirables sont des hypertriglycéridémies, des hypotensions par diminution de la résistance vasculaire systémique, des bradycardies, ainsi que des dépressions respiratoire et des perturbations de la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries (= syndrome d'infusion du

propofol). Le syndrome d'infusion du propofol n'a été observé uniquement lorsque les doses administrées sont supérieures à 4-5 mg/kg/h¹⁸. Il est caractérisé par une acidose métabolique, une défaillance multiviscérale, une hépatomégalie, une rhabdomyolyse et la mort. L'hypertriglycéridémie est un effet indésirable bien connu mais relativement mal étudié de l'administration prolongée de propofol^{1,8,9,19-22}.

Le propofol, en raison de la forte lipophilicité, doit être administré sous forme d'émulsion huile dans eau à 20 mg/ml (propofol 2%).

Cette émulsion contient, en plus du principe actif, de l'huile de soja, du glycérol, de la lectine d'œufs, de l'hydrochloride de sodium et de l'eau⁸.

Tableau 1 : Composants du véhicule du propofol

COMPOSANT	Remarque
Huile de soja	Phase interne de l'émulsion. Produit hautement raffiné contenant des triglycérides neutres principalement des acides gras insaturés et des acides gras polyinsaturés (essentiels). Ce sont essentiellement des triglycérides à longue chaîne (LCT).
Glycérol	Métabolisé par l'organisme: donneur d'énergie. Aussi utilisé dans la synthèse du glycogène et de la graisse
Lectine d'œuf	Phosphatides pour la formation des membranes cellulaires (leur fluidité et leur fonction biologique)
Eau et hydrochloride de sodium	Phase externe de l'émulsion

Lors de l'administration du propofol, de grandes doses de lipides peuvent être perfusées. En effet, le propofol est une émulsion à 10% de lipides contenant 2% de principe actif. Un millilitre d'émulsion contient donc 20 mg de propofol et 0.1 gramme de lipide. Les doses quotidiennes de propofol pouvant aller jusqu'à plus de 10 grammes, l'administration parentérale de lipides due au propofol peut aller jusqu'à 50 grammes par jour. Comme le propofol est formulé en partie avec les mêmes lipides utilisés dans les nutriments artificiels. (Les nutriments parentéraux contiennent des MCT et des LCT tandis que le propofol contient uniquement des LCT). L'administration prolongée de propofol a une importance nutritionnelle considérable.

Si le propofol est donné simultanément avec une nutrition parentérale contenant également des lipides, l'apport de lipides peut être supérieur à la capacité d'épuration des lipides extracorporel du corps ce qui a pour conséquence une surcharge lipidique dans la circulation^{13,22}. Les patients des soins intensifs ont également souvent une certaine déficience dans le métabolisme de ces lipides à cause de l'altération des voies enzymatiques du métabolisme ce qui est un facteur aggravant.

Les recommandations du Compendium lors de l'utilisation du propofol dans une émulsion LCT sont les suivantes : « Si le patient reçoit simultanément d'autres lipides par voie intraveineuse, la quantité de lipides devrait être réduite afin de prendre en compte la quantité apportée par l'émulsion de Propofol 2% contenant 0.1g de lipides par millilitre d'émulsion perfusée. » Ces

recommandations ne sont, pour l'instant, appliquées au soins intensifs du CHUV que de façon très ponctuelles.

Selon une revue traitant de l'utilisation de propofol aux soins intensifs adultes⁸, en raison des apports de lipides considérables lors d'une sédation avec le propofol, les concentrations de triglycérides plasmatiques devraient être monitorées pendant des traitements prolongés avec le propofol (> 3 jours) à cause du risque d'hypertriglycémie.

Le propofol était initialement administré sous forme d'émulsion lipidique de LCT avec 1% de propofol. Actuellement c'est le propofol à 2% qui est donné lors de la sédation continue. Ce changement dans la formulation a permis de réduire de moitié les apports de lipides lors de la sédation avec le propofol mais les apports intraveineux de lipides restent toutefois toujours très importants.

Une autre formulation du propofol est présente sur le marché. Il s'agit d'une émulsion lipidique avec 2% de propofol contenant 50% de lipides MCT et 50% de LCT. Ce nouveau solvant plus facilement métabolisable pourrait réduire le risque d'hypertriglycémie. Une étude prospective, randomisée, à double aveugle a comparé la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du propofol dans les deux types de formulations¹. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence de pharmacodynamique ou de pharmacocinétique entre les deux formulations. Cette même étude a également mesuré des taux de triglycérides plasmatiques pendant l'administration des deux médicaments. La différence de taux de triglycérides plasmatique durant la sédation n'était pas significative mais à la fin de la sédation, le groupe recevant le propofol dans l'émulsion MCT/LCT a eu une tendance à éliminer plus rapidement les triglycérides.

2.6. Conséquences de l'hypertriglycémie

L'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycémie chronique sont des facteurs de risque important et bien connu de l'artériosclérose conduisant à des problèmes cardiovasculaire autant au niveau périphérique qu'au niveau cardiaque ou cérébral. L'hypertriglycémie favorise, en effet, le dépôt d'athérome sur les parois des principaux axes artériels et dans les vaisseaux coronariens (vaisseaux qui oxygènent le cœur), réduisant ainsi leur fonctionnement et augmentant de fait le risque de maladie cardio-vasculaire.

L'hypertriglycémie aiguë provoque, quant à elle, en plus des problèmes vasculaires, aussi des pancréatites. De nombreux articles traitent du risque de pancréatite associé à l'administration d'émulsions lipidiques et particulièrement lors de l'administration prolongée de fortes doses de propofol^{8,9,21}.

Greene et al. ont également décrits une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire chez des patients durant des hypertriglycémies sévères²³. Dans un autre article, au contraire, aucun changement dans la dynamique des poumons des patients n'a été décrite par contre, une diminution de l'oxygénation artérielle a été observée²⁴.

Les complications des hyperlipidémies plasmatiques modérées transitoires et en particulier des hypertriglycéridémies passagère chez les patients aux soins intensifs ne sont pas connues. Aucune limite à l'hypertriglycéridémie n'a été définie clairement. Lanier et al.²⁵ ont défini une triglycéridémie considérée comme haute lorsque les taux se situaient entre 2.26 et 5.64 mmol/l et une hypertriglycéridémie très élevée lorsque ces valeurs dépassaient 5.65 mmol/l. Sous cette limite, aucun risque de pancréatite n'était présent. Des taux plasmatiques de >20 mmol/l associés aux pancréatites, à l'irritabilité cérébrale et à l'augmentation des facteurs de la coagulation comme le facteur VII et l'inhibiteur du plasminogène en particulier²⁶.

Les statines, les fibrates, les niacines ainsi que l'huile de poisson sont efficaces pour diminuer la triglycéridémie quand un traitement pharmacologique est indiqué²⁵.

2.7. Lipides et patients agressés

Bien que les recommandations générales des nutritionnistes soient de ne pas donner plus de 30 à 35% des apports caloriques sous forme de lipides, idéalement, chez les patients aux soins intensifs, il serait préférable que ces apports lipidiques ne dépassent pas les 20% de l'apport calorique totale ou environ 1g de lipides par kg de masse corporelle.

Cette limite est souvent difficile respectée car la plupart des nutritons entérales disponibles au CHUV contiennent déjà des doses de lipides supérieures à ces normes. De plus, aux soins intensifs beaucoup de patients reçoivent du propofol simultanément à des nutritons sans que les apports de lipides ne soient modifiés.

En ce qui concerne la nutrition parentérale, comme aucune solution du commerce ne correspondait aux besoins des patients aux soins intensifs, le CHUV fabrique pour les patients aux soins intensifs une nutrition adaptée à leurs besoins. Il s'agit de l'ALISIA standard et l'ALISIA individuelle. La formulation précise de l'ALISIA standard solutions de se trouve dans annexe 1 et la fiche de commande pour l'ALISIA individuelle (« à la carte ») se trouve à l'annexe 2. Ces solutions contiennent des lipides de type MCT/LCT qui sont plus facilement métabolisable et la quantité de ces lipides dans l'ALISIA standard CHUV est beaucoup plus faible que dans les solutions de nutrition parentérales du commerce.

Les risques lorsque les apports de lipides sont trop importants sont de premièrement dépasser la capacité du corps à épurer les lipides exogènes ce qui aurait comme conséquence de provoquer des hyperlipidémies mais cela peut également provoquer d'autres conséquences qui ne sont pas encore bien connues pour le moment.

En effet, bien que les mécanismes ne soient pas bien connus, des études ont montré qu'une faible proportion de lipides dans les nutritons artificielles ont un effet immuno-modulateur bénéfique chez le modèle animal brûlé²⁷. L'étude de Garrel et al.²⁸ qui a comparé, chez les patients brûlés, l'administration de solutions de nutrition contenant peu de lipides, des doses normales de lipides et

des doses élevées de lipides a montré que les risques infectieux ainsi que la durée de séjours aux soins intensifs étaient fortement diminués lorsque les apports de lipides étaient très limités. Ces articles traitent des patients brûlés mais un apport trop important de lipides chez les patients des soins intensifs en général décuple les risques infectieux.

Une hypertriglycémie est fréquente chez le sujet agressé. Elle est liée à une augmentation de la sécrétion de TNF- α , d'Interleukine-6 ou de protéine C réactive (CRP)²⁹.

Dans le cadre de cette étude, ce sont les taux de CRP qui ont été mesurés plutôt que les taux de TNF ou les taux d'interleukine-6. En effet, l'étude de McLeod et al.²² n'a pas montré aucune corrélation entre ces cytokines et les taux de triglycérides plasmatiques tandis qu'une corrélation directe a été trouvée entre les taux de triglycérides et la concentration de CRP plasmatique et une corrélation inverse est observée entre les taux de cholestérol et la CRP. Toujours selon cette étude, les changements dans les lipides aux soins intensifs pourraient partiellement être attribuable à la phase de réponse aiguë primaire.

La CRP est également appelée protéine de la phase aiguë. Les dosages de la CRP sont utilisés pour le diagnostic et le suivi des processus inflammatoires. Cette protéine, synthétisée par le foie, est un marqueur fidèle de la phase aiguë de l'inflammation. Le taux de CRP s'élève également à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde dans le cadre des pathologies coronariennes chroniques. Les taux de CRP ne varient pas en fonction de l'âge, du sexe ou de n'importe quel autre facteur.

La réponse de phase aiguë suivant un stress majeur chez les patients aux soins intensifs peut avoir un effet sur le métabolisme des lipides et entraîner une diminution des taux de cholestérol et une augmentation des taux de triglycérides²².

Malgré ce lien de cause à effet possible, la constatation d'une hypertriglycémie chez le malade agressé devrait toutefois toujours conduire à une diminution de la part de lipides dans les mélanges prescrits²⁹.

2.8. Médicaments influençant des taux de lipides plasmatiques

Certains médicaments en plus des médicaments hypolipémiants, ont une influence considérable sur les taux de lipides sanguins. Ces médicaments peuvent avoir une influence bénéfique ou délétère sur les taux de lipides sanguins. Il est à noter qu'une augmentation des lipides sanguins due à un médicament n'est pas toujours traduite par une augmentation de l'incidence de problèmes cardiovasculaires car ces médicaments peuvent influencer le risque cardiovasculaire par de multiples voies³⁰. C'est le cas notamment des β -bloquants ou des diurétiques. Pour ces deux classes de médicaments anti-hypertenseurs, les bénéfices propres du traitement en prévention des maladies cardiovasculaires l'emporte généralement sur leurs effets indésirables sur le profil lipidique sanguin³¹.

Les médicaments cardiovasculaires ayant une influence sur le profil lipidique sanguin sont les suivants :

LES DIURETIQUES :

Les diurétiques thiazidiques provoquent une augmentation des taux de lipides plasmatique. Les taux de cholestérol-LDL augmentent de 5 à 10%. Les taux de cholestérol-HDL ne sont pas influencés tandis que les taux de triglycérides augmentent eux de 5 à 10%³⁰. Ces effets sont généralement proportionnels au dosage. Ce phénomène serait la conséquence d'une inhibition de la phosphodiesterase facilitant la libération des acides gras à partir du tissu adipeux, ainsi qu'à une augmentation de la synthèse hépatique du VLDL³¹.

Les diurétiques de l'anse affectent les taux de lipides sanguins de manière similaire aux diurétiques thiazidiques³².

Les diurétiques d'épargne de potassium n'ont pas d'effet sur les lipides plasmatiques³³.

LES β -BLOQUANTS :

L'effet des β -bloquants sur les taux totaux de cholestérol plasmatiques est négligeable. Toutefois, une augmentation des taux de triglycérides de 10 à 40% et une diminution des taux de cholestérol-HDL de 5 à 20% est observée³⁰. Les β -bloquants inhibent en effet, la lipoprotéine lipase, donc le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. L'effet est moins marqué avec les produits β_1 -sélectifs, surtout s'ils possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque³¹.

LES α -BLOQUANTS :

Les α -bloquants sont les seuls agents anti-hypertenseurs ayant un effet bénéfique sur le profil lipidique sanguin³⁴. Ils diminuent le cholestérol total et le cholestérol-LDL d'environ 5% et diminuent les taux de triglycérides de 4 à 14%³⁰. Le taux de cholestérol-HDL, quant à lui, est très légèrement augmenté. Les changements dans le profil lipidique sanguin sont très faibles, et les α -bloquants n'ont donc pas été relevés dans la co-médication.

D'autres médicaments non cardiovasculaires ont également une influence sur le profil lipidique sanguin :

LES HORMONES :

Les oestrogènes ont un effet positif sur les taux de cholestérols sanguins, ils provoquent une diminution du cholestérol total et du cholestérol-HDL de 5 à 20%³⁰. Toutefois, les oestrogènes provoquent une élévation des triglycérides qui peut aller jusqu'à une augmentation de près de 40%. Cette élévation des triglycérides est dose dépendante. Ici aussi, ce type de médicament est extrêmement peu utilisé aux soins intensifs.

Les progestérones, les thérapies de remplacement hormonale pour les femmes ménopausées, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (tamoxifen), le danazol ou les hormones de croissance ont également des effets différents sur les lipides sanguins³⁴ mais ces médicaments ne sont pratiquement jamais utilisés aux soins intensifs.

LES RÉTINOÏDES :

(Dérivés synthétiques de l'acide rétinoïque, isorétinoïne, acitretine et la vitamine A)

Ces médicaments ont une influence considérable sur le profil lipidique sanguin mais ils ne sont jamais utilisés aux soins intensifs.

LES IMMUNOSUPPRESSEURS :

Les thérapies immunosuppressives suivant une transplantation sont souvent responsable d'hyperlipidémies où tous les lipides sanguins sont augmentés.

Pendant le traitement immunosuppresseur, le cholestérol total augmente de 10 à 40%, le cholestérol-LDL augmente de 0 à 50%, le cholestérol-HDL augmente de 0 à 90% et les triglycérides augmentent quant à eux de 0 à 70%. Ces effets sur les lipides sont plus conséquents chez les femmes que chez les hommes³⁰. Ce sont les combinaisons de médicaments immunosuppresseurs et en particulier les combinaisons avec la ciclosporine qui provoquent les plus hauts taux de lipides sanguins³⁵.

Les thérapies immunosuppressives ne sont pas seulement associées avec une augmentation du cholestérol-LDL mais aussi à une accumulation des triglycérides enrichis en LDL³⁵. Ces petites particules de LDL plus dense sont connues pour être plus athérogéniques que le reste des lipides.

La rapamycin, un autre immunosuppresseur, a un effet plus important encore sur les taux de triglycérides et sur les taux de cholestérol que la ciclosporine^{36 37}.

Le tacrolimus quant à lui n'affecte ni les taux totaux de cholestérol ni les taux de cholestérol-HDL. Les taux de triglycérides ne montrent qu'une très légère variation par rapport aux variations observées lors d'un traitement avec la ciclosporine³⁸.

Le mycophénolate mofetil n'a pas d'effets secondaires sur le profil lipidique sanguin. Pour ces raisons, ces deux derniers immunosuppresseurs n'ont pas été relevés dans la co-médication.

LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE :

Le syndrome lipodystrophique est une complication fréquente chez les patients HIV recevant des inhibiteurs de la protéase. Ce syndrome est caractérisé par une perte des graisses au niveau périphériques et une augmentation de la masse graisseuse centrale, ce phénomène est accompagné d'une hyperlipidémie plasmatique et d'une résistance à l'insuline³⁹. Les causes de ce syndrome ne sont pas connues à l'heure actuelle mais il apparaît chez tous les patients après un traitement sur une longue durée.

Le ritonavir provoque les effets les plus prononcés sur le profil lipidique sanguin. Les données d'une étude randomisée montrent une augmentation du cholestérol total de 30 à 40% ainsi qu'une augmentation du taux de triglycéride de 200 à 300% au cours des 32 semaines qu'a duré l'étude⁴⁰.

Les changements dans les taux de lipides sanguins sont moins importants lors de traitement avec l'indinavir ; une augmentation de 15 à 30% de taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol est observée ainsi qu'une augmentation de 0 à 55% du taux de triglycéride. Les taux de HDL-cholestérol restent inchangés. Cet inhibiteur de la protéase est toutefois partiellement plus utilisé au CHUV.

LES ANTI-CONVULSIVANTS :

L'effet des anti-convulsivants sur le profil lipidique sanguin est un sujet à controverse. Un certain nombre d'étude révèlent une augmentation du HDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation du LDL-cholestérol chez les patients recevant des anti-convulsivants par rapport aux patients ne recevant aucun traitement tandis que d'autres études ne révèlent aucune différence.

La carbamazépine provoque une élévation du cholestérol total de 0 à 15% et une élévation du HDL-cholestérol de 0 à 30%⁴¹.

La phénytoïne et le phénobarbital quant à eux provoquent une élévation de 5 à 15% du cholestérol total et une variation du HDL-cholestérol qui peut aller d'une diminution de 40% à une augmentation de 45%³⁰.

L'acide valproïque est le seul anti-convulsivant ayant une influence plus favorable sur le profil lipidique sanguin. Le taux de cholestérol total tend à diminuer de 5 à 20% par rapport au groupe contrôle.

Les taux de triglycérides plasmatiques ne sont influencés par aucun anti-convulsivant.

LES ANTI-PSYCHOTIQUES :

Les traitements avec des médicaments anti-psychotiques sont associés à une augmentation des triglycérides plasmatiques. Les hommes comme les femmes traités avec la clozapine ou l'halopéridol montrent une augmentation des taux de triglycérides (35 à 48%)³⁰. Les taux de cholestérol ne montrent pas de changement au cours du traitement avec ces médicaments anti-psychotiques.

LES HYPOLIPEMIANTS :

Les statine inhibent l' HMG-CoA réductase qui est l'enzyme de synthèse du cholestérol. La baisse du cholestérol dans les hépatocytes augmente le nombre des récepteurs membranaires aux LDL, ce qui entraîne une baisse de LDL plasmatiques. Les statines provoquent également une baisse des triglycérides et une augmentation du taux de cholestérol-HDL⁴².

LES CATECHOLAMINES :

Les catécholamines relevées sont, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la dobutamine.

En général, une augmentation des taux de catécholamines est observée dans un état de stress ou au cours d'une activité physique. Elles induisent des modifications physiologiques comme une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une augmentation du taux de glucose dans le sang. Les catécholamines jouent également un rôle déterminant dans le métabolisme énergétique et les processus du métabolisme intermédiaire.

Elles exercent des effets métaboliques directs via la stimulation des récepteurs α et β -adrénergiques. Elles ont un effet thermogénique, elles activent la glycolyse et la gluconéogénèse, stimulent la lactogénèse et stimulent la lipolyse⁴³.

L'INSULINE :

L'insuline en plus de sa fonction d'hormone hypoglycémisante favorise également l'entreposage des lipides dans les adipocytes, inhibe la lipolyse et active la synthèse des acides gras⁴².

Enormément de patient séjournant aux SMIA reçoivent de l'insuline. Ils ne sont pas tous diabétiques mais il a été prouvé qu'un contrôle strict de la glycémie des patients permettait de réduire considérablement l'apparition de certaines complications comme les maladies nosocomiales, les arythmies par désordre électrolytique ou encore les troubles de la cicatrisation chez les brûlés⁴⁴.

MEDICAMENTS ADMINISTRES SOUS FORME D'EMULSION LIPIDIQUE :

Le seul autre médicament administré sous forme d'émulsion est l'étomidate-Lipuro[®] mais les doses administrées sont trop faibles pour avoir une influence réelle sur le profil lipidique sanguin.

Le tableau récapitulatif des médicaments relevés ainsi que leur influence sur les lipides sanguins se trouve en annexe 3.

3. Méthodologie

3.1. Cadre de l'étude

Cette étude a été effectuée au CHUV dans le service de Pharmacie pour le service de médecine intensive adulte (SIMA). Ce travail de recherche s'est étendu sur une période de 15 semaines, du 18 février 2008 au 31 mai 2008, dans le cadre d'un travail de diplôme de master en pharmacie.

L'étude des profils lipidiques sanguins a été inspirée par le cas suivant, recensé en 2007 ; Une patiente épileptique de 20 ans qui était restée plus de 200 jours aux soins intensifs avait eu, au cours de son séjour aux soins intensifs, des concentrations plasmatiques de triglycérides extrêmement élevés. Cet état de fait était certainement dû aux fortes doses de propofol qu'elle recevait. Pour cette patiente, afin de tenter de contrôler les taux de triglycérides extrêmement élevés, les médecins en accords avec la Pharmacie centrale du CHUV étaient passés à une forme de propofol 2% dans une émulsion de type MCT/LCT.

Le service de médecine intensive adulte (SMIA) du CHUV regroupe toutes les pathologies des soins intensifs, médicales et chirurgicales. La capacité du SMIA est de 34 lits. Le personnel médical est composé de 207 infirmières et de 36 médecins.

3.2. But de ce travail

Le but de ce travail est de faire une caractérisation de la fréquence, de la sévérité et des facteurs de risques de l'hypertriglycémie chez les patients admis dans le service de médecine intensive adulte du CHUV.

La mesure de l'impact de l'administration d'émulsion lipidique entérale et parentérale sur le profil lipidique plasmatique des patients aux soins intensifs sera également évaluée. Les éventuels facteurs de risques comme le BMI, la CRP, le sexe, la pathologie, les éventuelles dysfonctions hépatiques ou l'insuffisance rénale seront également testés afin d'identifier les facteurs de risques pertinents.

En parallèle, un état des lieux du suivi du profil lipidique plasmatique des patients séjournant aux soins intensifs et recevant une nutrition artificielle ou du propofol sera effectué.

Sur la base des résultats obtenus, des hypothèses cliniques pourront être engendrées. Elles permettront de déterminer si un suivi plus poussé des taux de lipidique plasmatiques chez les patients des soins intensifs recevant du propofol et ou une nutrition artificielle est nécessaire.

Ces résultats permettront également de donner une bonne indication s'il faut diminuer encore des taux de lipides dans les nutriments ou dans quelles conditions les doses de lipides devraient être diminuées. L'utilité de passer à une formule de propofol 2% MCT/LCT sera également évoquée

3.3. Situation actuelle aux soins intensifs du CHUV

La situation actuelle aux soins intensifs du CHUV concernant le suivi nutritionnel des patients est régie par un nouveau protocole NUTSIA datant du 25 février 2008 (c.f. annexe 4) Avant cette date, les taux de triglycérides n'étaient effectués qu'une seule fois par semaine, le lundi, et uniquement pour les patients recevant une nutrition artificielle. Grâce à ce nouveau protocole, mis en place pour cette étude, un suivi beaucoup plus poussé des taux de lipides plasmatiques non seulement chez les patients recevant une nutrition artificielle mais aussi chez les patients recevant du propofol est effectué. Les modifications par rapport à l'ancien protocole sont l'ajout de deux dosages de triglycérides supplémentaires (le mercredi et le vendredi en plus du lundi), ainsi que l'ajout d'un dosage de cholestérol et de cholestérol-HDL le lundi.

Selon les recommandations en vigueur, en cas d'hypertriglycémie, les causes doivent en être recherchées et si un apport de lipides trop important est détecté, une ALISIA individuelle contenant moins de lipides devrait être prescrite.

3.4. Cadre pour la récolte des données

Pour cette étude, aucun contact direct avec les patients n'a été nécessaire. Il s'agit d'un travail rétrospectif basé sur l'analyse de dossiers patients informatisés. Aucune identité des patients n'a été révélée. Aucun risque n'est associé à cette étude. Les taux de lipides supplémentaires nécessaires à l'étude ont pu être effectués dans le cadre de la prise en charge standard du patient sur les prélèvements sanguins utilisés pour les autres mesures quotidiennes de laboratoires. Les frais engendrés sont faibles. Les coûts des analyses supplémentaires ont été inclus dans la prise en charge du patient.

L'accord de la commission d'éthique n'a pas été nécessaire mais une demande d'accès aux informations médicales et levée du secret professionnel à des fins de recherche a été soumise au visa du Directeur médical et à celui du président de la Commission d'Ethique.

Le nouveau protocole NUTSIA ayant eu des difficultés à devenir un nouveau réflexe, les taux de triglycérides, de cholestérol et de cholestérol-HDL de tous les patients séjournant aux soins intensifs plus de deux jours ont été demandés en ajoutant des rappels dans Métavision et en annexant le nouveau protocole NUTSIA (c.f. annexe 4) à la fiche de demande d'analyse des infirmiers. Les dosages de lipides n'ayant quand même pas été effectués régulièrement, les taux de lipides plasmatiques nécessaires à cette étude ont été demandés quotidiennement par téléphone au laboratoire central par l'investigateur.

Les données nécessaires à l'étude ont ensuite été collectées dans le logiciel Métavision[®] Clinical information systems for critical care, X Edition, Version 5.41.78. (cf. annexe 5). Ce logiciel permet d'avoir les dossiers médicaux complets, en version informatisée, de tous les patients séjournant aux

soins intensifs. Ce logiciel regroupe toutes les informations concernant le séjour aux soins intensifs de chaque patient. Cela englobe les médicaments reçus, les paramètres de laboratoires ainsi que tous les apports nutritionnels des patients.

Les données récoltées ont été introduites dans une base de données Access créée spécialement pour cette étude (c.f. annexe 6).

3.5. Récolte des données

3.5.1 Les critères d'inclusion

Tous les patients ayant séjourné plus de 48 heures aux soins intensifs et ayant eu au moins une fois un dosage de lipides sanguins, triglycérides ont été inclus dans l'étude.

Tous les patients admis entre le 29 février et le 21 avril compris aux soins intensifs ont été étudiés. Une extraction de tous les patients ayant séjourné aux soins intensifs entre le 1^{er} janvier et le 25 février et ayant eu au moins un dosage de triglycéride a été demandée à l'équipe Métavision. Les données de tous ces patients ont également été entrées dans la base de données (les critères d'inclusion sont restés les mêmes).

En ce qui concerne les patients toujours présents aux soins intensifs le 21 avril, la durée totale de séjour a été relevée mais la récolte de toutes les autres données a été interrompue à cette date.

3.5.2 Choix des données relevées dans Métavision®

Les données récoltées dans Métavision pour permettre l'étude de l'impact de l'administration d'émulsions lipidiques sur le profil lipidique sanguin sont listées ci-dessous :

A l'entrée aux soins intensifs :

- Les données concernant le patient : le numéro de séjour permettant ainsi son identification, le sexe, l'âge ainsi que le BMI lors de son admission aux soins intensifs
- La durée d'hospitalisation au SMIA en jours plus les heures
- Les pathologies dont le patient souffrait et le service auquel il appartenait*

Tous les jours :

- Tous les taux de lipides plasmatiques du laboratoire de 6 heures du matin disponibles (triglycérides, cholestérol et cholestérol-HDL)**
- Les doses cumulées à midi sur 24 heures des apports de lipides totaux, des apports de lipides intraveineux, des apports de lipides par la nutrition entérale et des apports caloriques
- Le détail des types de nutrition ou du type de propofol perfusé avec leur dose cumulée à midi sur 24 heures (A cause d'une méprise dans la programmation de Métavision, les calculs des doses cumulées 24 heures contenaient des erreurs si elles étaient demandées)

pour des moments différents de midi. Ceci explique pourquoi, malgré le fait que les laboratoires aient été fait pour 6 heures du matin, les doses d'apports nutritionnel ou médicamenteux ont été relevées à midi.)

Les jours où des taux de triglycérides étaient relevés :

- Les doses cumulées sur 24 heures à midi des médicaments ayant une influence sur le profil lipidique.
- Les paramètres de laboratoire tels que les transaminases ASAT et ALAT, la γ -GT, l'INR ou la bilirubine totale pour déterminer si le patient souffrait d'une dysfonction hépatique.^{***} Les paramètres relevés sont ceux du laboratoire de 6 heures du matin.
- La créatinine sérique permettant de définir si le patient est en insuffisance rénale^{****} Elle est relevée uniquement à 6 heures du matin.
- Les taux de CRP à 6 heures du matin. La limite normale supérieure du laboratoire du CHUV des taux de cette protéine est le 10 mg/l.

A la fin du séjour :

- Le décès du patient le cas échéant

Pour pouvoir dire que le patient souffre d'une dysfonction hépatique, deux paramètres cités ci-dessus au moins devaient être au-dessus des normes (les taux de ALAT et de ASAT sont considéré ici comme un seul paramètre). Le choix d'avoir au moins deux paramètre hors norme pour déterminer si le patient souffre d'une dysfonction hépatique a été motivé par la non-spécificité possible des valeurs anormales de laboratoire.

Pour déterminer si le patient souffre d'une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine a été estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault. Cette formule donne la clairance de la créatinine exprimée en ml/min à partir d'une formule intégrant le sexe, l'âge, le poids et la créatinémie.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \cdot \text{poids}}{\text{créatinine}} \quad [\text{Equation 2}]$$

Où Cl_{cr} est la clairance de créatinine et la créatinémie est la concentration de créatinine plasmatique.

La valeur ainsi obtenue est ensuite multipliée par 1.23 pour les hommes et par 1.03 pour les femmes. Tous les patients présentant une clairance inférieure à 60ml/min ont été considérée comme des patients en insuffisance rénale^{****}.

Les échantillons de sang pour ces analyses ont été prélevés par le cathéter artériel.

La nutrition parentérale et les médicament (inclus le propofol) ont été perfusés par une voie veineuse centrale, sous-clavière voir jugulaire. Dans le cas où qu'une seule voie est disponible, le cathéter est rincé avant la prise de sang.

*Les différents codes de pathologies sélectionnables sont ; cardio-thoracique, pulmonaire, polytraumatisé, gastro-intestinale, greffe, système nerveux central ou autre. Dans les malades souffrant de maladies cardiaques sont inclus le remplacement de valve mitrale, les pontages aorto-coronariens, le syndrome

coronarien aiguë... Les patients souffrant de maladie au niveau du SNC comprennent tous les patients dans le coma, ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne, un traumatisme crânien... Les patients souffrant d'une pathologie dite pulmonaire englobent les BPCO, les lobectomies et les pneumectomies... La pathologie gastro-intestinale englobe les hémorragies digestives, les résections intestinales... La classe de pathologie dite « autres » regroupe tous les patients souffrant de pathologies inclassables dans les différentes classes citées ci-dessus. Elle compte une majorité de septicémie.

** Dans cette étude, des taux de triglycérides ≥ 2 mmol/l sont considérés comme trop élevés. Cette limite est celle indiquée par le laboratoire centrale du CHUV. Le Comité International de l'évaluation de l'hypertriglycéridémie comme un facteur de risque vasculaire⁴⁵ a défini quant à lui, un taux de triglycéride supérieur à 3 mmol/l, correspondant au percentile 95 des taux pour la population en général, comme un taux trop élevé.

Dans le troisième rapport du National Cholesterol Education Program (NCEP)⁴⁶, la valeur définissant un taux trop élevé de triglycérides était de ≥ 2.2 mmol/l.

Les taux de cholestérol total et de cholestérol-HDL sont considérés comme trop élevés lorsque les taux plasmatiques atteignent ou dépassent 5 mmol/l.

Dans un premier temps, toutes les valeurs des taux de lipides plasmatiques ont été relevés mais pour l'analyse des résultats seuls les premier taux et les premiers taux au pic de chaque patient ont été retenus (taux au pic = taux maximum).

*** ASAT et ALAT sont deux indicateurs non- spécifiques d'atteinte hépatocellulaire⁴⁷. Les valeurs considérées comme haute selon le laboratoire centrale de chimie clinique du CHUV pour les taux de ALAT est de 36U/l pour les femmes et de 60 U/l pour les hommes. Les valeurs dites hautes de ASAT sont de 32 U/l pour les femmes et de 50U/l pour les hommes.

La bilirubine est un marqueur de la fonction globale du foie⁴⁷. La valeur haute de bilirubines totale se situe à 21 μ mol/l mais cette valeur peut varier selon l'âge du patient et selon le type d'essai employé au laboratoire.

La bilirubine totale correspond à la bilirubine glucuro-conjuguée plus la bilirubine libre.

Le taux de γ -GT est un indicateur sensible de l'intégrité de la fonction hépatique⁴⁸. Les valeurs normales de γ -GT se situent entre 9 et 39 U/l pour les femmes et entre 11 et 62 U/l pour les hommes.

L'INR (International Normalized Ratio), est utilisé essentiellement pour la surveillance des traitements anticoagulants oraux par les antivitamines K mais aussi pour surveiller la capacité du foie à synthétiser les facteurs de la coagulation. L'INR est calculé comme suit :

$$INR = \left(\frac{TP_p}{TP_t} \right)^{ISI} \quad \text{[Equation 1]}$$

Où TP_p est le temps de prothrombine plasmatique du patient à tester, le TP_t est le temps de prothrombine témoins (100%) et où l'ISI est l'indice de sensibilité international spécifique du réactif thromboplastine utilisé. L'INR n'a pas d'unité. La limite supérieure se situe à 1.4.

**** La créatinémie n'est pas un marqueur idéal et les valeurs obtenues grâce à la formule de Cockcroft et Gault peuvent être faussées. Comme la créatinémie est un marqueur endogène cela prend un certain temps pour qu'elle s'accumule, la clairance rénale calculée de cette manière donne donc une valeur différée de la dynamique normale de la GFR⁴⁹. Les autres limitations de la formule de Cockcroft et Gault sont les suivantes ; Premièrement, la production ainsi que la libération de la créatinine peut être très variable selon le sexe, l'âge, le régime alimentaire, la masse musculaire ou la pathologie dont souffre le patient (pathologies neuromusculaires, malnutrition, amputation, obésité, amyotrophies pathologiques ou encore états oedémateux⁵⁰). Deuxièmement, il y a environ 10 à 40 % de la créatinine qui est excrété par sécrétion tubulaire ce qui a pour effet de masquer considérablement la diminution initiale de la GFR. Et finalement, certains médicaments comme le triméthoprime ou la cimétidine ont une influence sur la sécrétion de créatinine ce qui a pour conséquence de diminuer la clairance rénale⁴⁹. (Des informations complémentaires sur ces différents laboratoires se trouvent à l'annexe 7).

3.5.3 *L'analyse des données*

Pour la caractérisation de la population, les données collectées sur la base de données ont été transférées dans Excel[®] Microsoft 2000 et ainsi que dans le logiciel de traitement statistique Intercooled STATA 10.0 (StataCorp LP).

Les comparaisons entre deux groupes et les corrélations entre les différentes variables ont été effectuée grâce au logiciel de statistiques SAS[®] Statistics. Les comparaisons de deux groupes indépendants ont été effectuée grâce au test t de Student ($|t|$, $p < 0.05$) confirmées ensuite par un test des médianes (χ^2 , $p < 0.05$). Pour comparer plus de deux groupes indépendants, c'est le test de Fisher qui a été utilisé.

Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour corréler les données. Une corrélation statistiquement significative est présente si $p < 0.05$. Si la corrélation est statistiquement significative, le niveau de corrélation est alors donné par la valeur du R^2 .

La valeur du coefficient de corrélation a ensuite été « ajustée » afin d'obtenir un coefficient de corrélation standardisé permettant de les comparer les uns aux autres. Afin de normaliser la distribution des taux de triglycérides et de pouvoir effectuer une analyse non-paramétrique, le logarithme de ce taux a été utilisé.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de la population étudiée

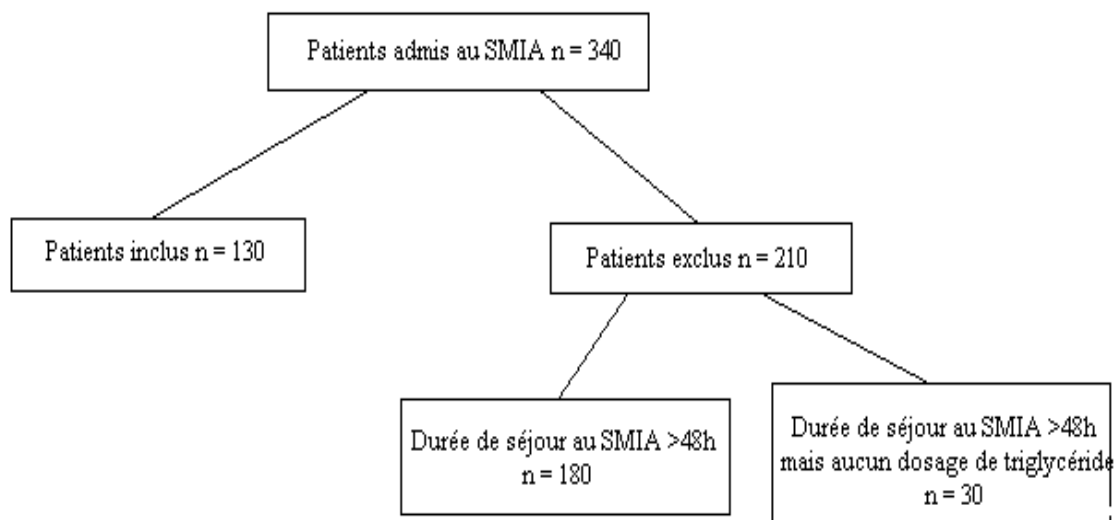


Figure 3 : Inclusion des patients

Le schéma ci-dessus résume le taux d'inclusion des patients pour cette étude.

Environ deux tiers des patients n'ont pas été inclus soit parce que leur séjour aux soins intensifs adultes (SMIA) a duré moins de 48 heures soit parce qu'ils n'ont jamais eu de dosage de triglycérides.

Au sein du groupe des patients inclus, 107 patients ont reçu du propofol au moins une fois au cours de leur séjour aux soins intensifs, dont 54 ont reçu au moins une fois une dose de propofol supérieure ou égale à 1000 mg/24 heures.

108 patients ont reçu au moins une fois au cours de leur séjour une nutrition artificielle dont 39 ont reçu au moins une fois au cours de leur séjour aux soins intensifs une nutrition parentérale. 3 patients ont reçu une ALISIA individuelle les prescriptions détaillées de ces ALISIA se trouvent en annexe 8. Une investigation supplémentaire concernant le collectif de patients inclus a été effectuée afin d'avoir une vue d'ensemble des caractéristiques de la population étudiée. Le tableau résumant de ces caractéristiques se trouve ci-dessous.

Tableau 2 : Caractérisation de la population étudiée

	Valeurs (n = 130)
Age médian (minimum ; maximum) [ans]	60 (16 ; 89)
Répartition Homme ; Femme	80 (61.5%) ; 50 (38.5%)
Répartition des patients de chirurgie et de médecine	56 (43.1%) ; 74 (56.9%)
Pourcentage de décès des patients inclus lors du séjour au SMIA	12.30%
BMI médian (minimum ; maximum) [kg/m ²]	24.7 (13.3 ; 50.8)
BMI	
<18	5 (4.0%)
18-25	61(48.4%)
25-30	37(29.4%)
>30	23(18.2%)
Durée médiane de séjour aux SI (minimum ; maximum)	37.5h * (<1h ;141jr)
Durée de séjour Q ₂₅ et Q ₇₅	22h ; 4.05jr *
(Pourcentage de décès lors du séjour au SMIA)	7.90%

* pour calculer les valeurs des durées de séjour, les patients N°167 à N°225 ont été exclus. Ces numéros de patients correspondent aux patients, extrait de Métavision, ayant séjournée aux soins intensifs entre le 1^{er} janvier et le 29 février eu au moins un fois un dosage de triglycéride (Extraction demandée à l'équipe Métavision). Au cours de cette période, les dosages de triglycérides étaient effectués uniquement les lundi et chez les patients recevant une nutrition artificielle, ces patients ont donc en général une durée de séjour relativement longue et les inclure fausserait le résultat.

Le BMI médian est considéré comme normal mais il se situe dans la limite supérieure. En effet, le BMI médian est de 24.7 kg/m² et la limite du surpoids se situant à un BMI de 25 kg/m²⁵¹.

La répartition des différentes pathologies des patients inclus séjournant aux soins intensifs est la suivante :

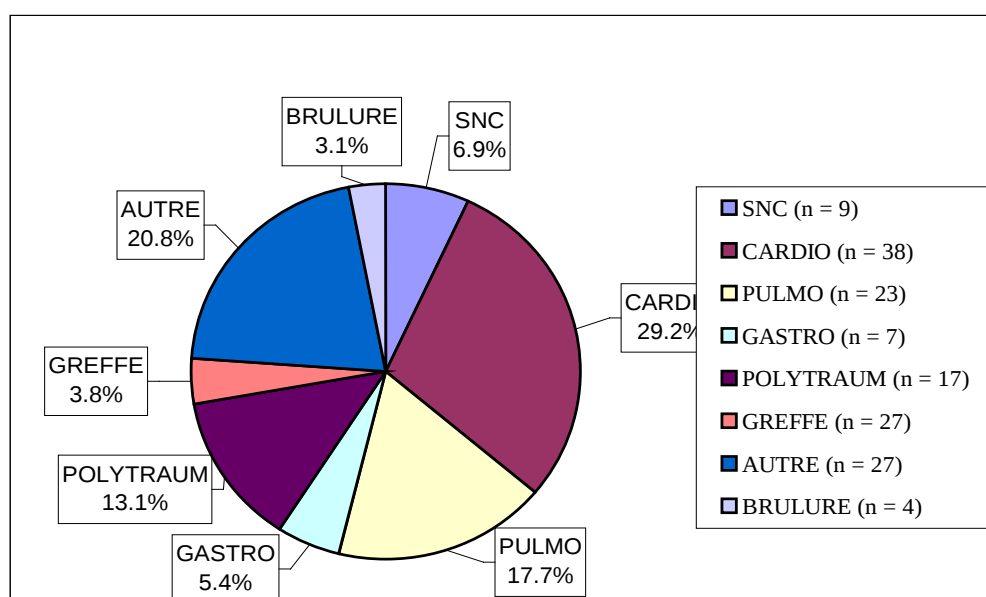


Figure 4 : Répartition des différentes catégories de pathologies des patients aux soins intensifs (n = 130)

4.2. Généralités sur les apports de lipides totaux chez les patients aux soins intensifs

Les doses quotidiennes d'apport de lipides par kilogramme de poids corporel de tous les patients inclus dans cette étude ont été classées dans différentes catégories (1659 journées d'hospitalisation). Ceci permet d'avoir une vision globale des apports de lipides quotidiens en g/kg de poids corporel chez les patients inclus dans cette étude.

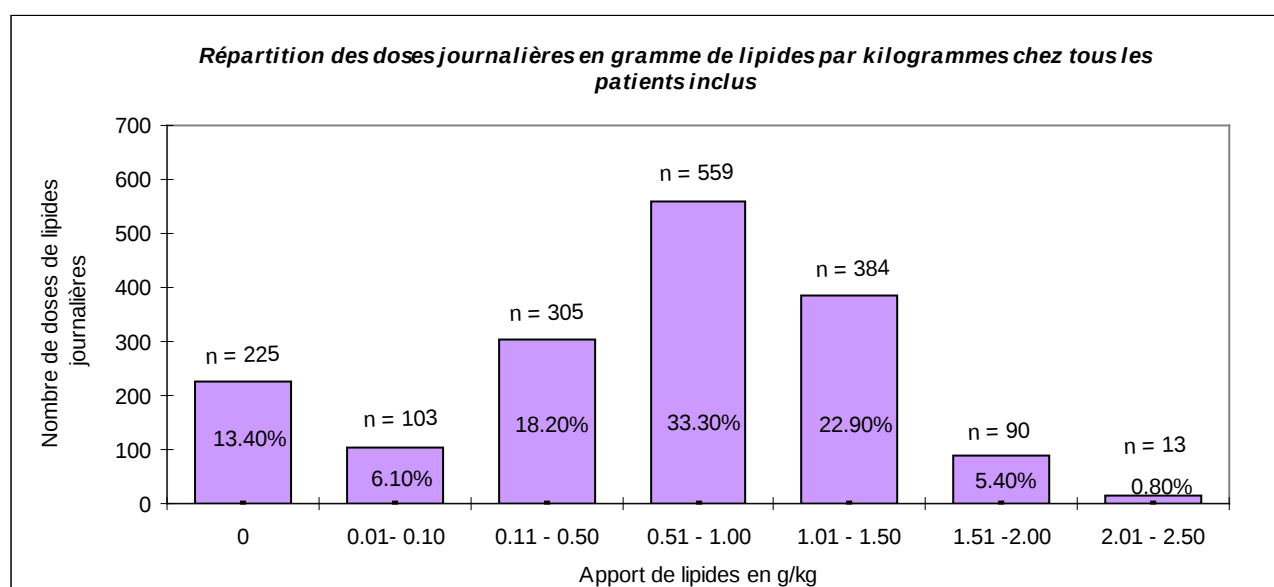


Figure 5 : Répartition des apports de lipides 24h chez les patients des soins intensifs

Une majorité des apports de lipides en g/kg de poids corporel se trouvent entre 0.51 et 1.00 g/kg (33.3%). 22.9% des doses (384 doses) se trouvent entre 1.01 et 1.50 g/kg et 6.2% des doses de lipides administrées en 24 heures se situent au dessus de 1.51 g de lipides par kilogramme de poids corporel. Tous les patients ayant reçu des doses de lipides supérieures à 1 g/kg ont des risques augmentés de complications infectieuses. 37.7% des apports quotidiens de lipides se trouvent au dessous de 0.50 g / kg.

4.3. Généralités sur les taux de lipides totaux relevés aux soins intensifs adultes

Tableau 3 : Généralités sur les taux de lipides plasmatiques totaux relevés aux soins intensifs

Nombre de dosages de triglycérides relevés	448
Nombre de dosages de triglycérides ≥ 2	146 (32.6%)
Nombre de dosages de triglycérides ≥ 3	40 (8.9%)
Nombre de patients ayant eu au moins une fois un taux de triglycérides trop élevé	40 (30.8%)
Nombre de patients ayant eu au moins une fois un taux de triglycérides ≥ 3	17 (13.1%)

Nombre de dosages de cholestérol relevés	153
Nombre de dosages de cholestérol ≥ 5	20 (13.1%)
Nombre de patients ayant eu au moins une fois un taux de cholestérol trop élevé	15 (11.5%)

Nombre de dosages de HDL-cholestérol relevés	151
Nombre de dosages de HDL-cholestérol ≥ 5	0
Nombre de patients ayant eu au moins une fois un taux de HDL-cholestérol trop élevé	0

Un tiers des dosages de triglycérides effectués se situent au-dessus de la norme du laboratoire central (≥ 2 mmol/l). Ces taux de triglycérides hors norme concernent 30.8% des patients inclus dans l'étude. 8.9% de tous les dosages de triglycérides effectués sont égal ou supérieur à 3mmol/l. Ceci concerne 13.1% des patients inclus.

Seul 13.1% des taux de cholestérol total sont au dessus des normes du laboratoire centrale (≥ 5 mmol/l). Ces dosages de cholestérol total trop élevés sont retrouvés chez 11.5% des patients. Aucun dosage de cholestérol-HDL hors norme n'a été détecté.

Une grande variabilité entre les taux de triglycéride est observée. La répartition des n'est pas une répartition dite normale. Pour la recherche de corrélation, les taux de triglycérides ont été transformés en log afin de les normalisé et de pouvoir effectué une analyse non paramétrique.

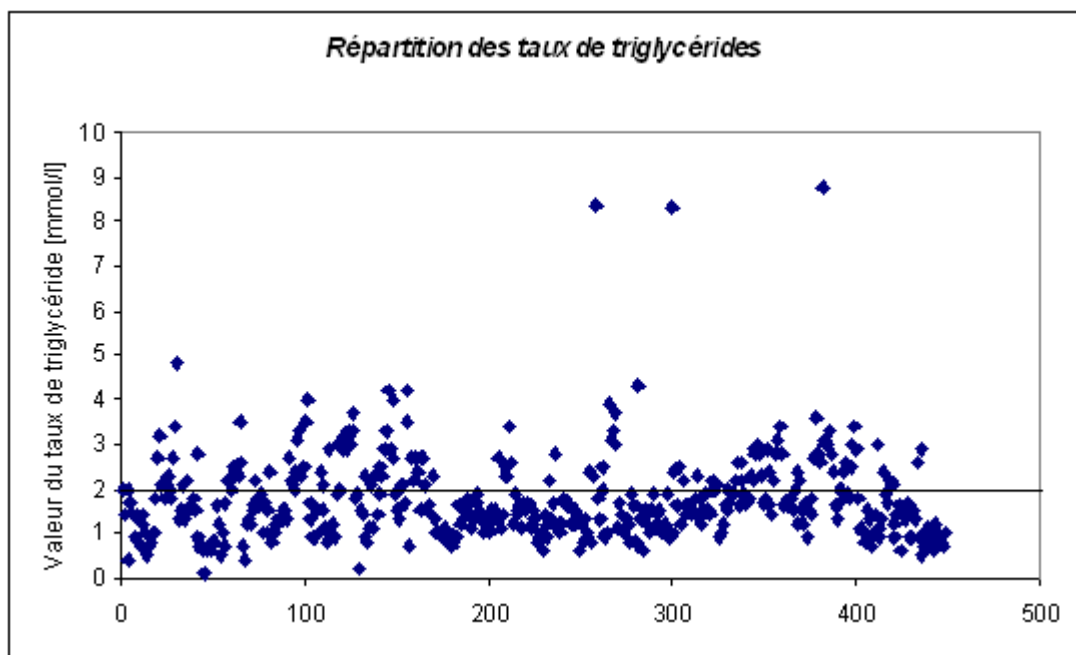


Figure 6 : Répartition des taux de triglycérides

Les trois valeurs de triglycérides situées au dessus de 8mmol/l ont été enlevées du collectif pour faire l'analyse. Ces trois valeurs sont considérées comme erronées. Elles appartiennent aux patients N° 200, 249 et 288. Une explication détaillée des taux de triglycérides de ces trois patients se trouve en annexe 9.

La répartition des taux de cholestérol ou de cholestérol-HDL ne montre aucunes valeurs extrêmes.

4.4. Différences entre les taux de triglycérides entre sous-groupes de patients

Les patients inclus dans l'étude ont été séparés en sous groupes afin de voir s'il y avait une différence entre les taux de triglycérides chez ces groupes.

Tableau 4 : Taux de triglycérides dans les sous groupes de patients

	Taux de triglycéride moyen	Taux de triglycéride médian	Taux de triglycérides minimum	Taux de triglycérides maximum	Valeur de p
Genre					
Femme (n = 50)	1.61	1.45	0.40	4.00	$p = 0.42$
Homme (n = 79)	1.80	1.50	0.60	4.80	$p = 0.42$
Différentes classes de pathologies					
Brûlures (n = 4)	2.25	2.30	0.80	3.60	$p = 0.90$
Cardio (n = 37)	1.65	1.30	0.40	4.80	$p = 0.90$
Gastro (n = 7)	1.96	1.50	0.90	3.90	$p = 0.90$
Grefe (n = 5)	1.36	1.30	0.80	2.20	$p = 0.90$
Polytrauma (n = 17)	2.01	1.80	0.80	4.30	$p = 0.90$
Pulmo (n = 23)	1.82	1.50	0.60	3.70	$p = 0.90$
SNC (n = 9)	1.80	1.60	1.30	2.60	$p = 0.90$
Autre (n = 26)	1.52	1.30	0.60	4.00	$p = 0.90$
Dysfonction organique					
Patients avec DH (n = 68)	1.88	1.70	0.40	4.80	$p = 0.64$
Patients avec IR (n = 28)	1.72	1.50	0.60	4.80	$p = 0.38$
Patients avec IR et DH (n = 28)	2.00	1.95	0.60	4.80	$p = 0.14$
Patients sans IR ni DH (n = 57)	1.78	1.50	0.80	4.80	**

** La valeur de p de ce dernier groupe n'a pas pu être calculée par rapport aux autres (c.f méthodologie).

Bien que les différences entre ces groupes de patients ne soient pas statistiquement significatives, les taux de triglycérides semblent être plus élevés chez les hommes. Les patients souffrant de brûlures ou les patients polytraumatisés ont les taux de triglycéride aux pics les plus élevés que les patients souffrant d'autres pathologies. Les patients souffrant d'insuffisance rénale et de dysfonction hépatique au moment du dosage de triglycéride semblent avoir des taux de triglycérides plus élevés que les patients souffrant uniquement de dysfonctions hépatiques ou uniquement d'insuffisance rénale.

La même analyse a été effectuée pour les taux au pic de cholestérol et de cholestérol-HDL ainsi que pour les premiers taux de triglycérides, cholestérol et cholestérol-HDL mais aucune différence statistiquement significative entre les différents groupes n'a été trouvée. Les résultats détaillés se trouvent en annexe 10.

4.5. Différences entre les taux de triglycérides selon les apports lipidiques

4.4.1 Classement selon les différentes voies d'apports des lipides

Les taux de triglycérides des patients ont été divisés en plusieurs groupes selon le type d'apport de lipides que celui-ci a eu dans les 24 heures précédant la prise de sang. Les premiers taux maximums de tous ces patients ont été retenus pour l'analyse.

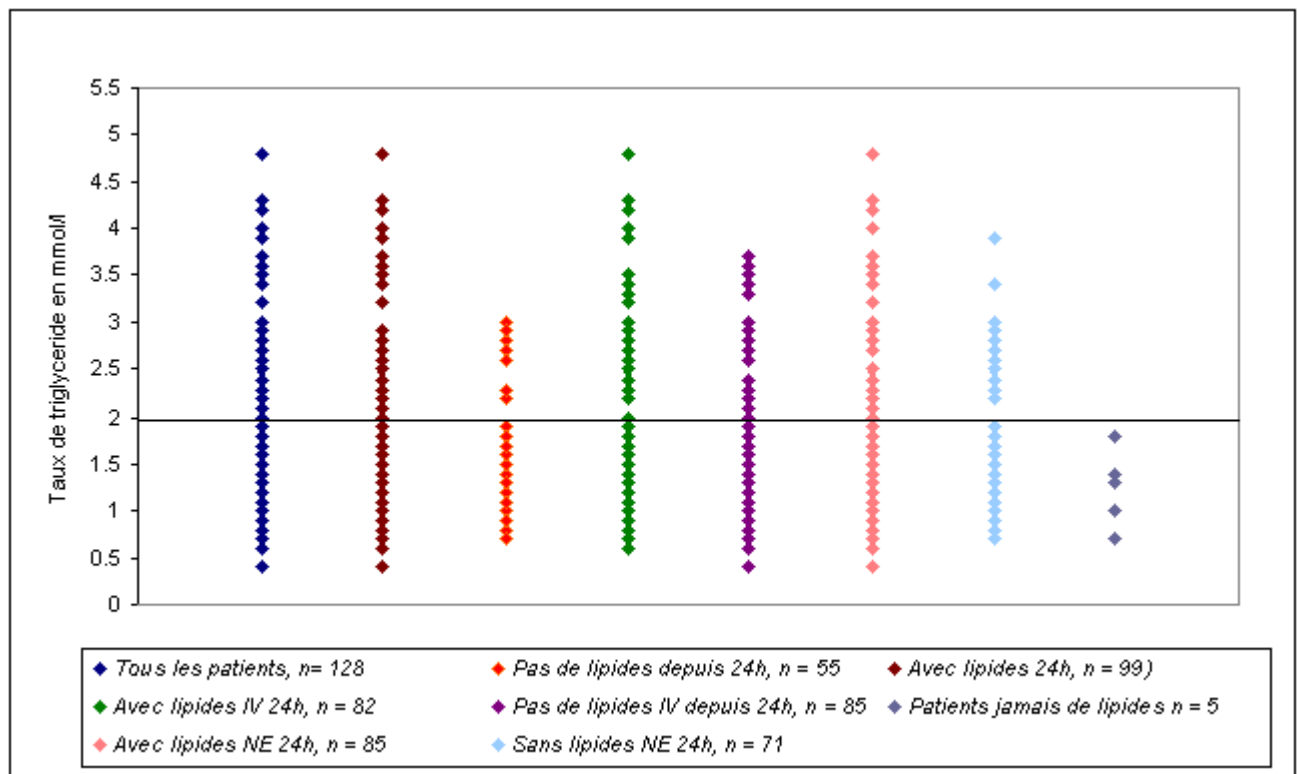


Figure 7 : Répartition des valeurs des taux de triglycérides suivant la voie d'apports de lipides reçus 24h avant le taux.

Bien que les différences entre les médianes de taux de triglycérides aux pics dans ces différents groupes ne soient pas statistiquement significatives, ce tableau montre une tendance à l'augmentation des taux de triglycérides avec les apports de lipides quel qu'ils soient.

Les taux de triglycérides lorsque les patients ont reçu des lipides que ce soit des lipides totaux, entérale, parentérale ou les deux sont répartis sur une large gamme de concentration s'étendant de

0.5 mmol/l à plus de 4.5 mmol/l. Les dosages de triglycérides pour lesquels aucun apport de lipides 24 heures n'a été constaté, n'ont aucun taux au dessus de 3 mmol/l.

Les taux de triglycérides des patients n'ayant jamais reçu de lipides aux soins intensifs sont tous au dessous de 2 mmol/l.

4.4.2 Classement selon les quantités de lipides administrés

Les taux de triglycérides des patients ont été divisés en plusieurs groupes selon les quantités de lipides reçues dans les 24 heures précédant la prise de sang. Les premiers taux maximums de tous les ces patients ont été retenus pour l'analyse.

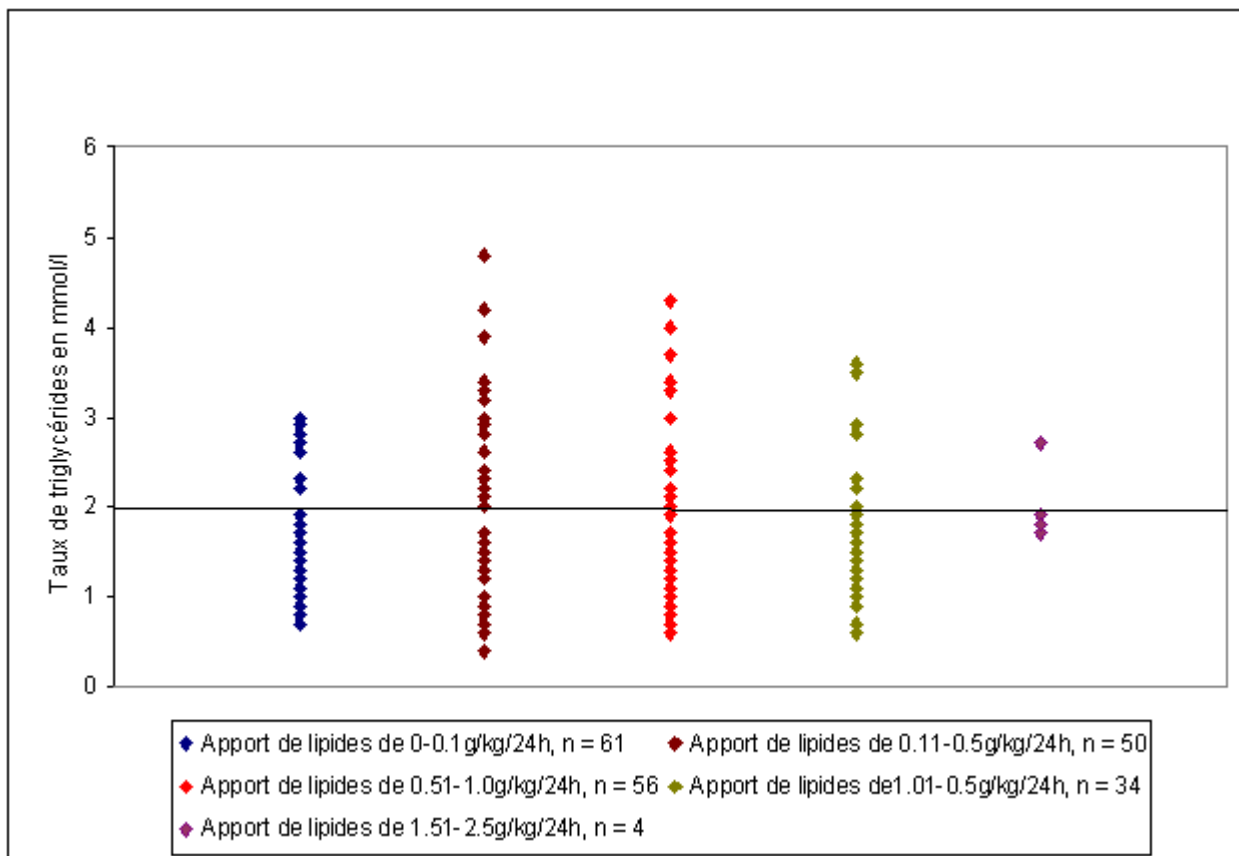


Figure 8: Répartition des valeurs des taux de triglycérides suivant les apports de lipides reçus 24h avant le taux

La différence des médianes entre ces groupes de patients n'est pas statistiquement significative. Ce graphique ne permet pas de tirer des conclusions ou même d'émettre une tendance. Il laisse présager qu'aucune corrélation entre les apports de lipides totaux et les taux de triglycéride n'est présente.

4.6. Evolution de taux de triglycérides en fonction de la durée de séjour aux soins intensifs

L'évolution des taux de triglycérides en fonction de la durée de séjour a été effectuée pour les patients ayant eu au moins 3 dosages de triglycérides (n = 38).

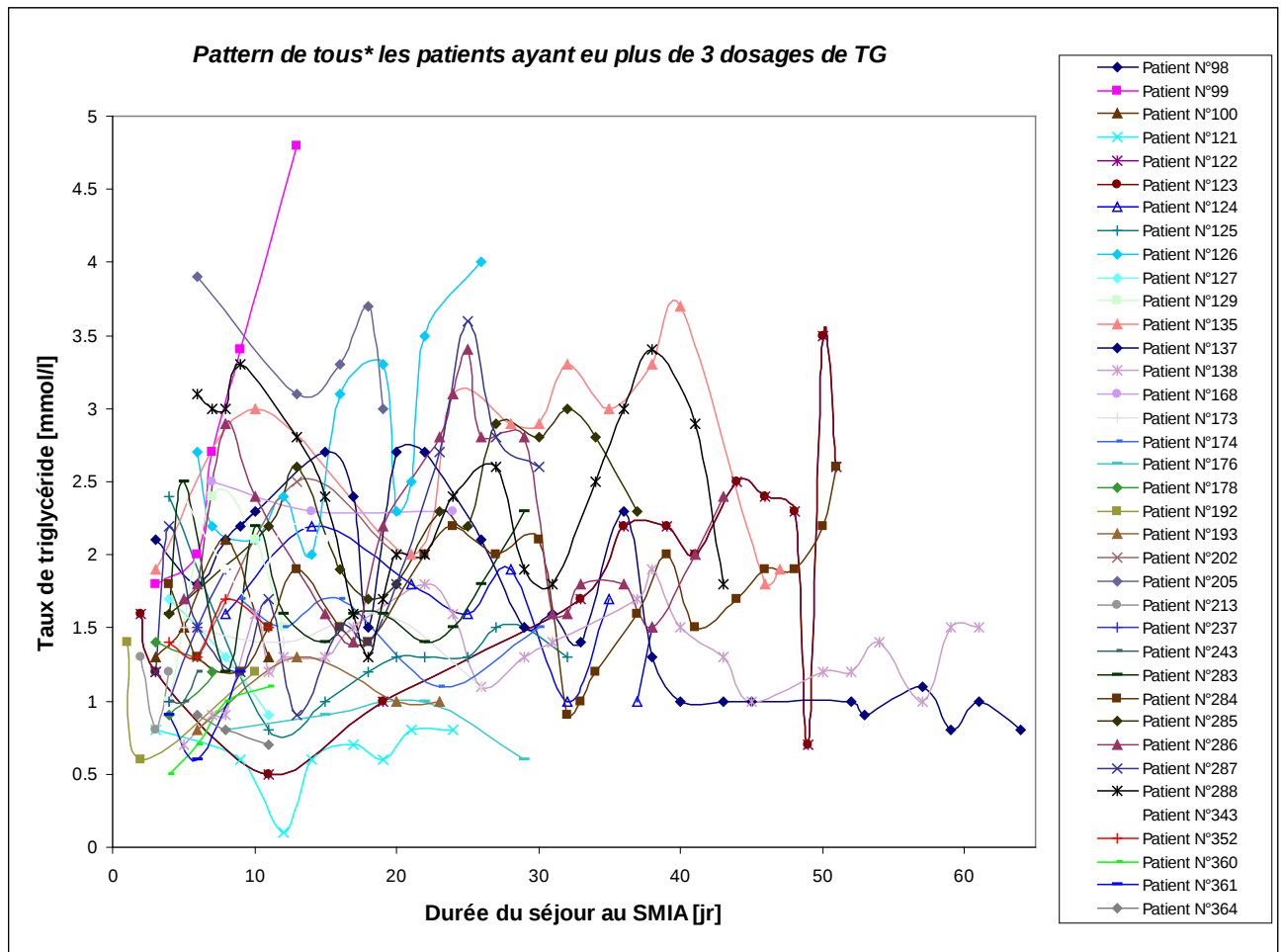


Figure 9 : Graphique de l'évolution des concentrations de triglycérides au cours du temps

*Le patient n°136 n'a pas été inclus dans ce graphique à cause de la durée de son séjour hors norme (141 jours).

Aucune tendance générale de l'évolution des taux de triglycérides au cours du temps chez les patients admis aux soins intensifs n'est distinguable.

De très fortes fluctuations des concentrations plasmatiques de triglycérides de chaque patient au cours du temps sont observées (Δ de plus de 2mmol/l en quelques jours seulement).

En ajoutant des courbes de tendances à ce graphique (voir ci-dessous), il n'y a toujours pas de tendance générale qui se dégage. Les pentes des concentrations de triglycérides des différents patients en fonction du temps sont très inhomogènes.

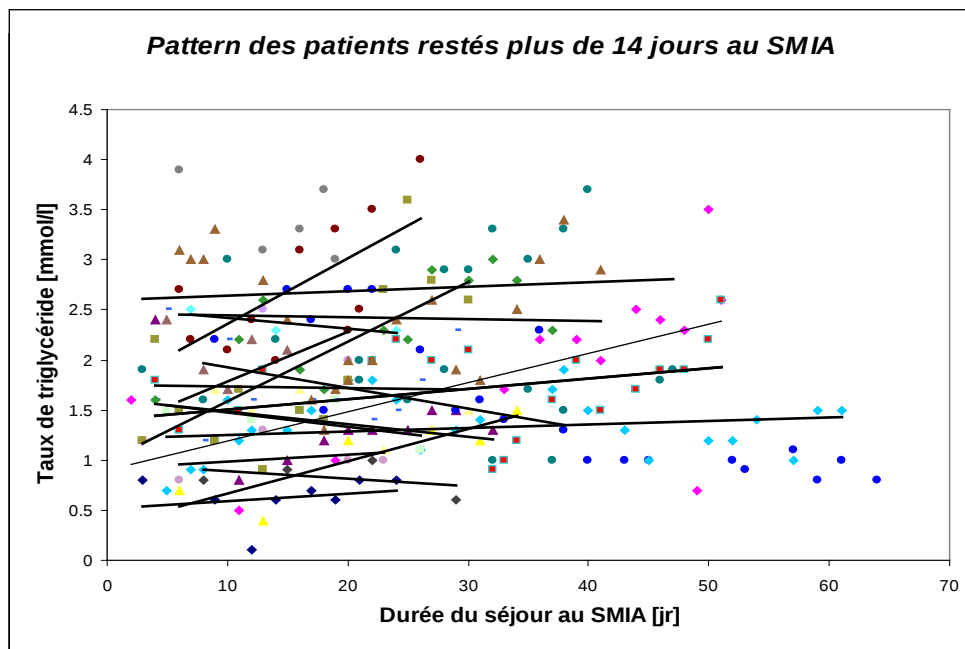


Figure 10 : Régressions linéaires l'évolution des concentrations de triglycérides au cours du temps

Afin de clarifier un peu le graphique de la figure 9, les patients ayant eu au moins 3 taux de triglycérides ont été divisés en 2 catégories ; les patients dont la durée de séjour était plus longue que 14 jours et ceux dont la durée de séjour aux soins intensifs n'excédait pas les 14 jours. Ces deux graphiques n'ont pas apportés d'informations supplémentaires (c.f. annexe 11).

4.7. Analyse patient par patient de l'évolution des taux de triglycérides en fonction du temps et les apports de lipides

Une analyse plus approfondie de l'évolution des taux de triglycérides en fonction de la durée de séjour et des apports de lipides a été effectuée pour les patients ayant eu au moins 3 taux de triglycérides dont un au moins était supérieur ou égale à 3mmol/l. (n = 9)

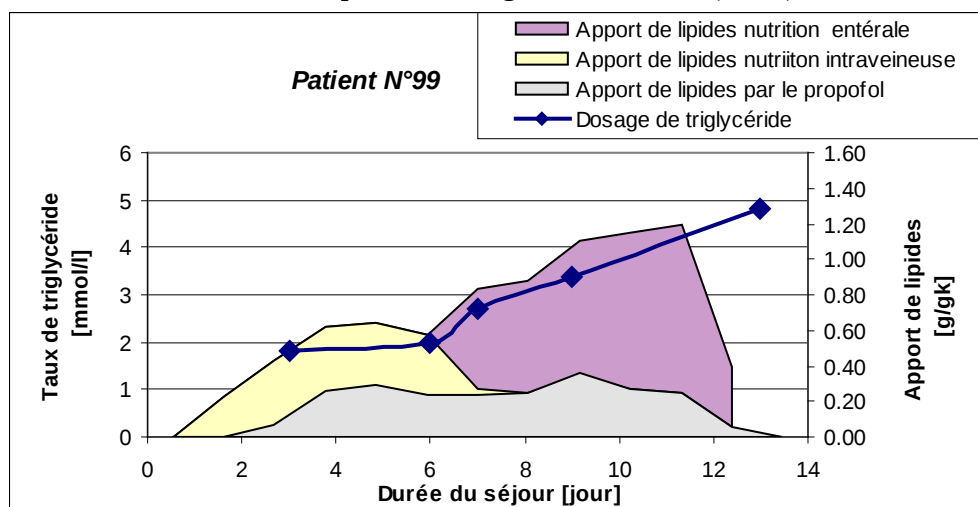


Figure 11 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°99

Le patient n° 99 représente le cas idéal où la concentration de triglycérides augmente pratiquement parallèlement au apport de lipides totaux. Il s'agit d'un homme de 49 ans, BMI de 31.1 admis aux soins intensifs pour une dissection aortique. Cette personne est décédée après 12 jours d'hospitalisation aux soins intensifs. Il a été sédaté grâce au propofol à partir du 2^e jours du séjour, a reçu entre autre de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la dobutamine, de l'insuline, et de l'hydrocortisol pendant son hospitalisation. Les taux de CRP étaient supérieurs à 200mmol/l tout au long du séjour et les fonctions rénales et hépatiques étaient fortement détériorées.

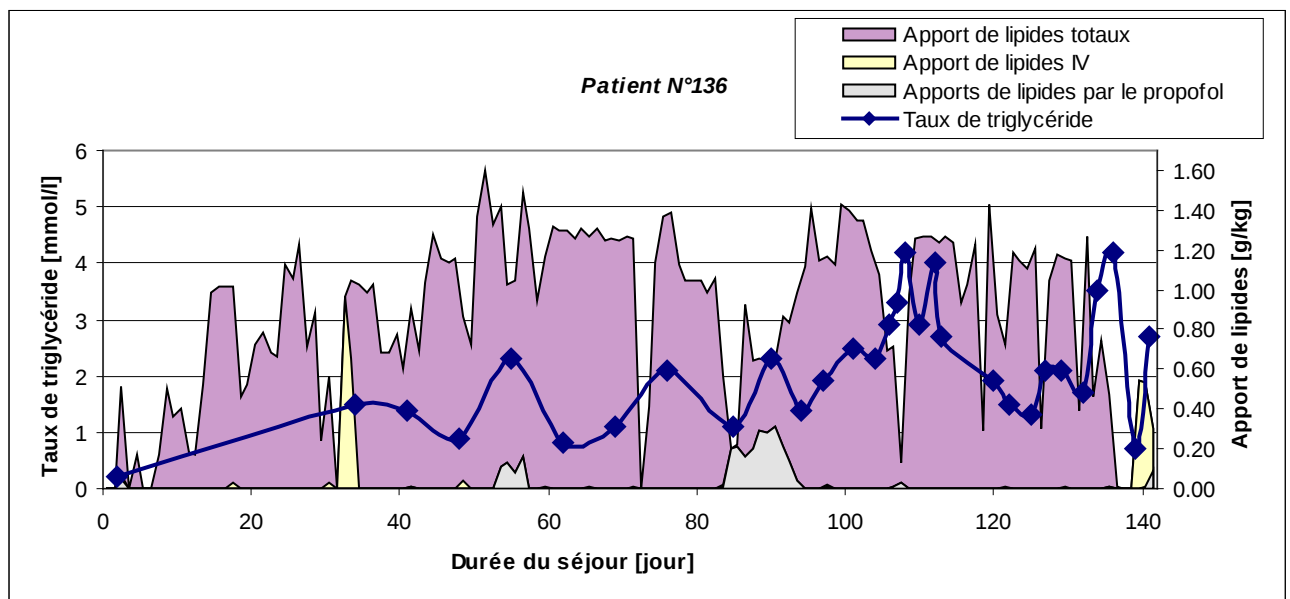


Figure 12 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°136

L'évolution des concentrations de triglycérides du patient n° 136 est quant à elle beaucoup plus complexe à comprendre. Chez ce patient il est intéressant de remarquer que les concentrations de triglycérides plasmatiques sont restées dans des normes acceptables jusqu'au 100^e jours environ, et ce malgré des apports de lipides par kilogramme de poids corporel très important (jusqu'à 1.6 g/kg). Les concentrations de triglycérides ont ensuite à plusieurs reprises augmenté très fortement. En se penchant plus attentivement sur informations relevée dans la base de donnée Access[®], il est remarquable d'observer que ce patient souffrait d'une dysfonction hépatique tout au long de son séjour mais que l'insuffisance rénale n'a commencé réellement qu'à partir du 100^e jours environ. Ce patient a été sédaté occasionnellement avec du propofol mais les doses administrées n'étaient pas très importantes. Il est décédé après 141 jours aux soins intensifs. Il a été admis aux soins intensifs suite à un choc cardiogène dans le cadre d'une maladie coronarienne tritonculaire.

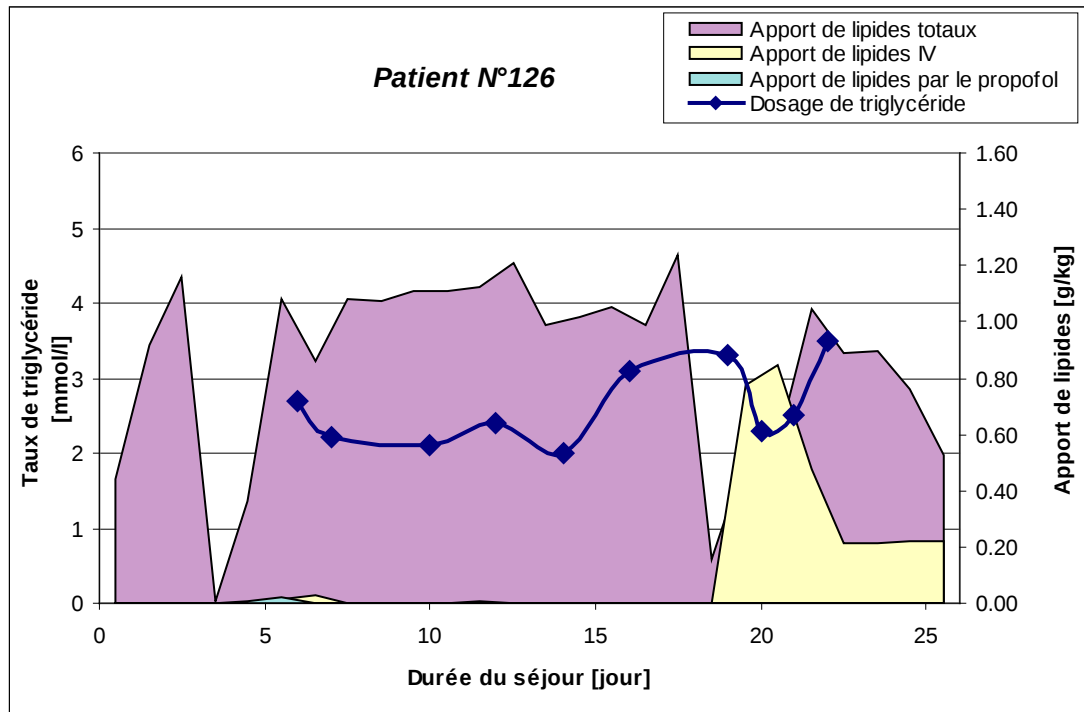


Figure 13 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°126

Cette patiente de 47 ans, BMI 25.7, admise aux soins intensifs pour une surveillance hémodynamique suite à un choc septique, montre dès le premier dosage de triglycéride effectué 6 jours après son admission des concentrations plasmatiques de triglycérides trop élevées. Cette patiente souffre de dysfonction hépatique au début du séjour puis, quand les indicateurs de la fonction hépatique ont été à nouveau normaux, c'est la clairance de créatinine qui a commencé à diminuer (à partir du jour 12). A partir du jour 15, les concentrations plasmatiques de triglycérides sont à deux reprises à plus de 3mmol/l. Elle n'a reçu que très peu de propofol et une ALISIA standard à la fin de son séjour aux soins intensifs.

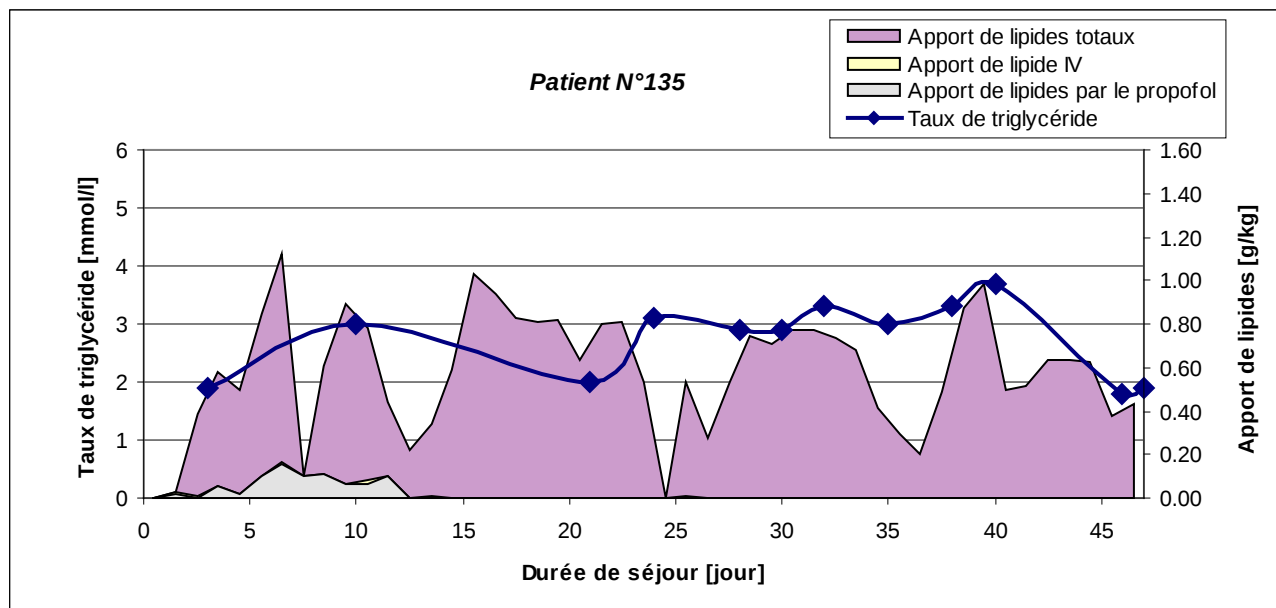


Figure 14 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°126

Le patient n° 135 représente le cas type où les concentrations de triglycérides n'augmentent pas du tout en même temps que les apports de lipides. Il s'agit d'un homme de 52 ans, BMI de 35.2 admis aux soins intensifs pour une surveillance post-opératoire suite à une bronchopneumonie chronique obstructive sévère. Sa fonction rénale est intacte par contre la fonction hépatique est détériorée.

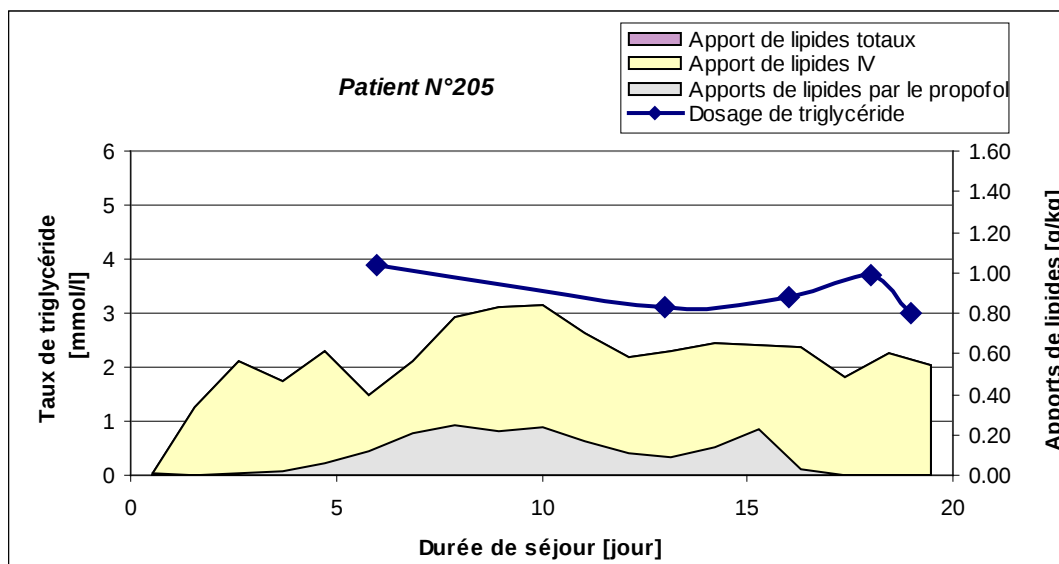


Figure 15 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°205

Le patient n°205, 46 ans, BMI de 27.8 a été admis aux soins intensifs lors d'une rupture de l'œsophage distale. Il a reçu des apports de lipides uniquement par voie intraveineuse grâce à la

perfusion d'une ALISIA standard et à cause de l'administration de propofol. Dès le premier dosage effectué le 6^e jour du séjour, la concentration plasmatique de triglycéride se situe près de 4 mmol/l. Les taux de triglycérides plasmatiques de ce patient sont ensuite restés très élevés. Une très légère diminution des concentrations de triglycéride est observée après le jour 10 lorsque la perfusion de lipides a diminué. Lors de l'administration de lipides par voie intraveineuse, les quantités de triglycérides atteignant le sang sont beaucoup plus élevées que lors de l'administration de la même dose de lipides par voie entérale. Cette caractéristique pourrait expliquer ces taux de triglycérides plasmatiques trop élevés. Une deuxième hypothèse serait que la ligne de base de triglycérides de ce patient soit déjà très élevée, en effet, les patients en surpoids ont fréquemment de concentrations de lipides plasmatiques au dessus des normes.

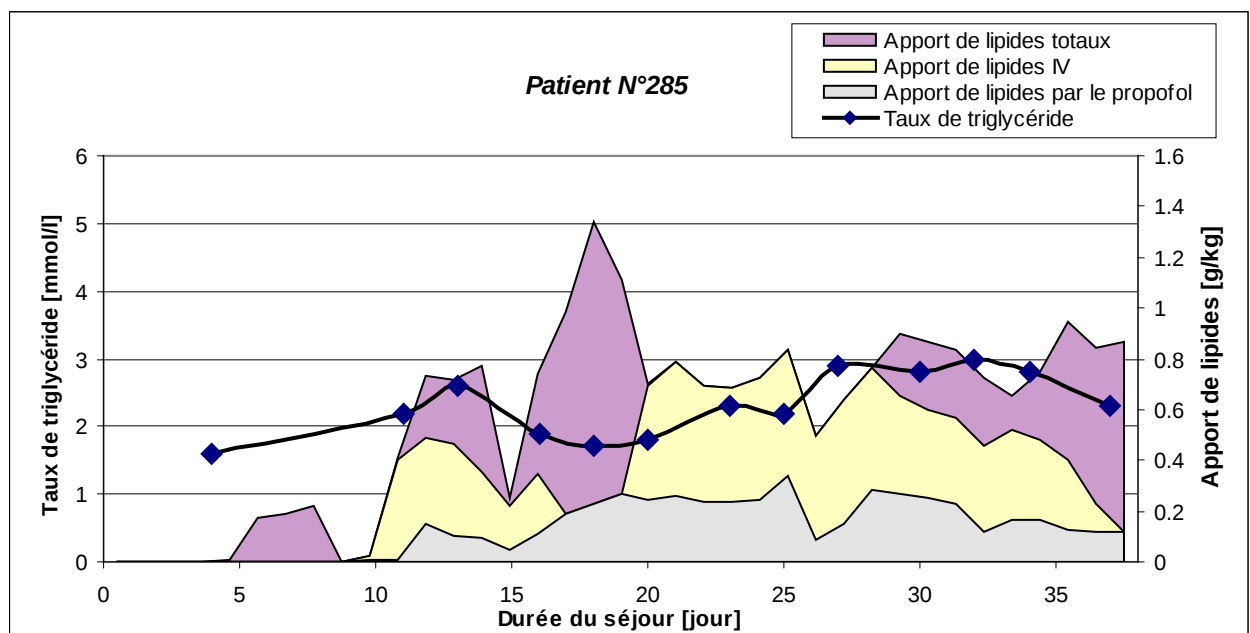


Figure 16 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°285

Chez le patient n° 285, les taux de triglycérides tendent à évoluer de manière parallèle aux apports de lipides intraveineux. Il s'agit d'un patient de 48 ans, BMI de 32.7 admis aux soins intensifs pour de multiples traumatismes. Le premier pic de triglycéride pourrait être dû à la phase de réponse aiguë suivant un traumatisme majeure. Les fractures des os long peuvent également provoquer une augmentation passagère des concentrations de triglycérides plasmatiques par relargage de graisse à partir de la moelle⁵².

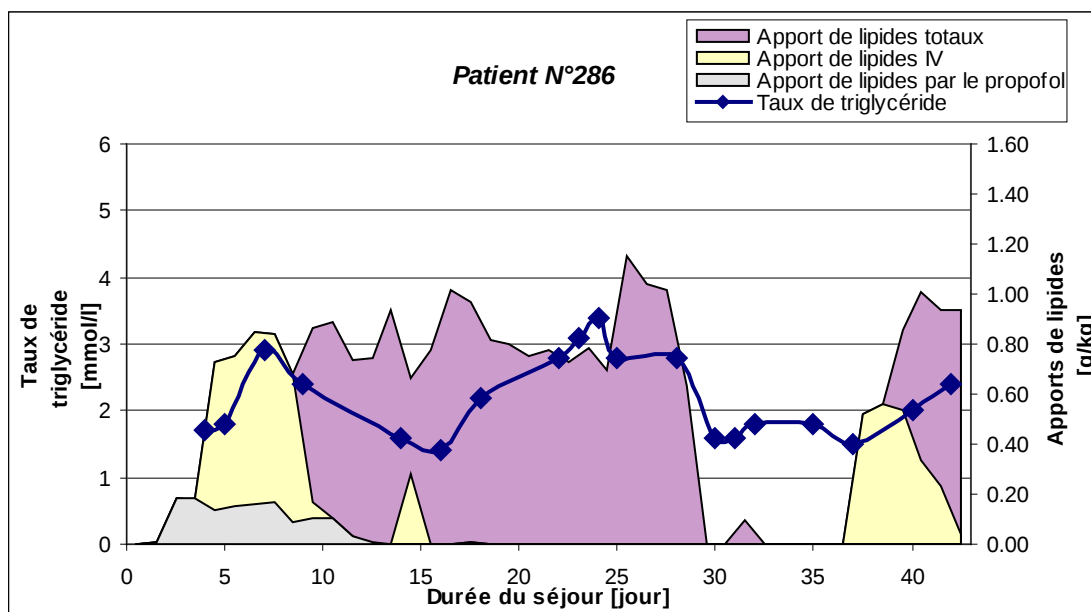


Figure 17: Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°286

Chez le patient n° 286, les taux de triglycérides tendent à augmenter d'abord parallèlement aux apports de lipides intraveineux. Le deuxième pic n'est pas explicable grâce aux données entrées dans ma base de données. Il s'agit d'un patient de 64 ans, BMI de 26.8 admis aux soins intensifs à cause d'infection sur sa prothèse aorto-fémorale.

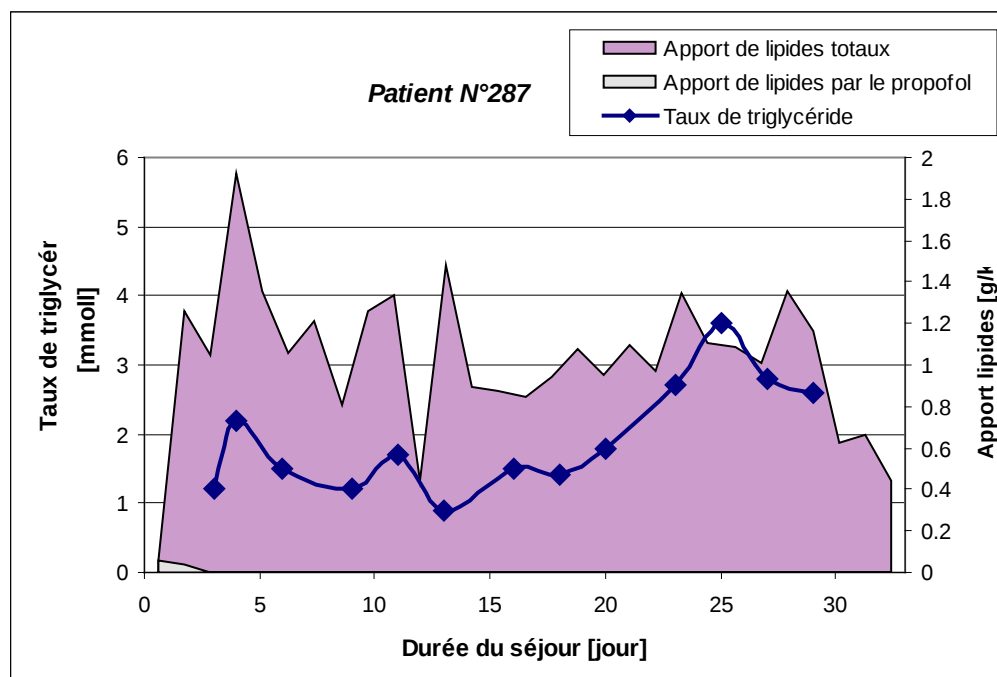


Figure 18 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°287

Chez le patient n° 287, d'un homme de 45 ans, BMI de 23.4 admis aux soins intensifs pour des brûlures étendues ainsi que de multiples fracture, les taux de triglycérides tendent à évoluer dans le même sens que les apports de lipides totaux. Plus la durée de séjour s'allonge plus les pics des taux de triglycérides sont importants. Ce patient a reçu des apports de lipides entéraux très importants tout au long de son séjour aux soins intensifs.

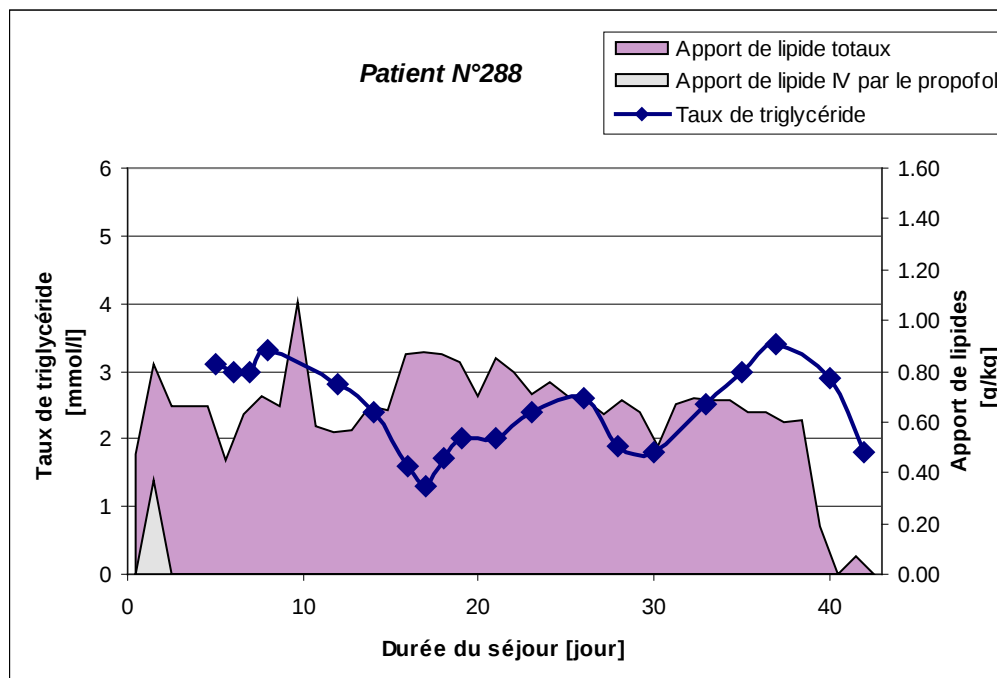


Figure 19 : Evolution des concentrations de triglycérides et des apports de lipides totaux et intraveineux au cours du temps pour le patient N°288

Chez le patient n°288, les taux de triglycérides varient considérablement au cours du séjour aux soins intensifs. Il s'agit d'un homme de 23 ans, BMI de 38.8 admis aux soins intensifs après un grave accident sur la voie publique. Ce patient souffre d'obésité. Peu après son admission aux soins intensifs sa fonction hépatique s'est dégradée jusqu'au jour 14 environ. Les variations de la concentration de triglycéride plasmatique de ce patient ne sont pas explicables grâce aux informations disponibles dans la base de donnée Access.

4.8. Corrélations entre les taux de lipides plasmatiques et les apports de lipides

Si l'on fait abstraction des personnes, une corrélation a été trouvée entre le logarithme des taux de triglycérides et les apports de lipides intraveineux 24 heures ($t = 3.24$, $p = 0.0013$), avec les taux de cholestérol-HDL ($t = -2.15$, $p = 0.0339$) ainsi qu'avec le BMI ($t = 4.52$, $p > 0.001$). Les coefficients de corrélations standardisées ajustés sur le BMI entre les taux de triglycérides ou de cholestérol-HDL sont de 2.5% et de 4.2% respectivement. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre les lipides plasmatiques et les doses cumulées 24 heures de propofol.

En ajustant les taux de triglycérides au sujet, plus aucune corrélation avec les apports de lipides IV n'est présente. Les taux de triglycérides sont très corrélés aux patients (valeur de $F = 2.58$ et $p = 0.0004$) ce qui indique une grande variabilité entre les patients. Il y a également une bonne corrélation entre les taux de triglycérides, les apports de lipides intraveineux et les patients ce qui indique une grande variabilité interindividuelle dans la manière dont les patients réagissent aux apports de lipides (valeur de $F = 4.12$, $p < 0.001$).

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les concentrations plasmatiques de CRP et les lipides plasmatiques.

4.9. Administration simultanée de propofol et d'une ALISIA standard

Au vu des premiers résultats de cette étude et dans l'optique d'entamer une démarche justifiant la baisse des apports de lipides chez les patients recevant simultanément du propofol et une nutrition artificielle, une analyse plus poussée du groupe de patients recevant une ALISIA standard simultanément à la perfusion de propofol ($n = 19$).

Le choix d'analyser plus en détail l'administration concomitante de propofol avec les ALISIA standards a été motivé par les raisons suivantes:

- Nutriflex Spécial 70/240 qui est le deuxième type de nutrition parentérale le plus utilisé aux soins intensifs du CHUV (c.f. annexe 12 pour la fréquence de prescription de chaque type de nutrition) ne contient pas de lipides (c.f. annexe 1 pour la composition détaillée des tous les types de nutriments utilisés au SMIA)
- Les autres types de nutriments parentéraux ne sont pas utilisés assez fréquemment pour qu'elles aient un impact relevant sur un collectif de patient comme celui-ci (c.f. annexe 12 pour la fréquences d'utilisation des différents types de nutriments au SMIA durant la période d'investigation).
- L'analyse de l'administration concomitante de nutrition entérale et de propofol est moins pertinente. En effet, les quantités de lipides atteignant la circulation systémique ne sont pas connue avec précision et il y a une grande variabilité d'absorption interindividuelle et intra individuelle en fonction de l'état de santé du patient (variabilité dans la métabolisation dans la paroi de l'intestin, variabilité de l'effet de premier passage hépatique selon l'état de santé du foie, ect..).

La durée médiane de la perfusion simultanée de ces deux préparations est de 3 jours mais plusieurs patients ont reçu des lipides provenant d'une ALISIA en plus des lipides provenant du propofol sans qu'aucune adaptation des doses de lipides administrés soit faite sur plus de 14 à 20 jours.

Le taux de triglycéride médian au pic de ces patients est de 2.3 mmol/l ($n = 14$). 9 des 14 taux de triglycérides au pic chez ces patients étaient ≥ 2 mmol/l.

Les taux de triglycérides de ces patients sont élevés bien que les apports caloriques provenant des lipides ne dépassent pas les 36%.

Tableau 5 : Données lors de l'administration concomitante de propofol et d'ALISIA-3Std

	Durée de la perfusion concomitante du propofol et de l'ALISIA-3Std [jr]	Taux de triglycéride au pic [mmol/l]	Taux de cholestérol au pic [mmol/l]	Taux de cholestérol-HDL au pic [mmol/l]	Apport lipides totaux [g]	%Apport calorique venant les lipides	Apport de lipides IV [g]	Apport calorique	Dose d'ALISIA [ml]	Dose de propofol [mg]
Médiane	3	2.3	3.3	0.7	57.2	24.23%	46.9	2201	1320	1817.5
Min	1	0.4	2.4	0.5	14.8	7.49%	1.5	463	5.7	20
Max	20	3.9	5.2	0.9	119.4	36.64%	86.6	3827	2036	8542
Q25	2	1.45	3.1	0.6	46.9	21.11%	35.8	1978	1008	706.25
Q75	6	2.7	4.4	0.8	72.5	27.09%	58	2450	1485	3408.75

5. Discussion

5.1. Discussion de la caractérisation de la population étudiée

Un peu moins de deux tiers des patients n'ont pas été inclus dans cette étude soit parce que leur séjour aux soins intensifs a duré moins de 48 heures soit parce que ces patients n'avaient jamais eu de taux de triglycéride effectué.

Les 130 patients peuvent être considérés comme le reflet de la population type admise aux soins intensifs.

Dans le collectif de patients étudié, le BMI médian est de 24.7 kg/m². Il est considéré comme normal mais il se situe dans la limite supérieure, un BMI de 25 kg/m² étant caractéristique d'un état de surpoids. 48.4% des patients ont un BMI considéré comme normal (BMI entre 18 et 25 kg/m²), 29.4% des patients sont en surpoids (BMI entre 25 et 30 kg/m²) et 18.2% des patients sont considéré comme obèse avec un BMI >30 kg/m². Le BMI maximum est à 50.8 kg/m². Seul 5% des patients sont en sous poids (BMI < 18 kg/m²), le BMI minimum est de 13.3 kg/m² ce qui caractérise un état de cachexie. Ces résultats montrent une certaine tendance des patients admis aux soins intensifs à avoir une surcharge pondérale. Un BMI important pourrait être un facteur favorisant l'augmentation des lipides plasmatiques.

5.2. Généralités sur les apports de lipides totaux chez les patients aux soins intensifs

La majorité des apports de lipides se trouvent au dessous de 1g/kg, mais 22.9% des doses se trouvent entre 1.01 et 1.50 g/kg et 6.2% des doses de lipides apportée en 24 heures se situent au dessus de 1.51 g de lipides par kilogramme de poids corporel. L'apport de lipide maximum relevé est de 2.18g/kg. Pour tous les patients ayant des apports lipidiques > 1g/kg, le risque l'hyperlipidémie plasmatique et le risque infectieux* sont fortement augmenté.

*[communication personnelle : Drs. M. Berger]

Des modifications systématiques dans la prescription des nutriments artificielles devraient être faites lorsque des apports trop importants de lipides sont détectés. Dans le cadre de ce travail, c'est surtout lors de l'administration de fortes doses de propofol en plus d'une nutrition artificielle parentérale ou entérale qu'il faudrait revoir la prescription de la nutrition artificielle afin de suivre les recommandations du Compendium¹⁷.

Bien qu'aucune corrélation statistiquement significative n'ait été mise en évidence entre les apports de lipides et les concentrations de triglycérides plasmatiques, de nombreuses évidences montrent que les apports de lipides sont un facteur de risque très important.

Il n'existe pour le moment pas de nutrition entérale pauvre en lipides sur le marché suisse. En cas d'hypertriglycémie due à des apports trop importants de lipides lors de l'administration d'une nutrition entérale et de propofol, la seule solution possible à l'heure actuelle est de diminuer délibérément les apports nutritionnels totaux de ces patients jusqu'à ce que les taux de triglycérides plasmatiques soient redescendus à des concentrations normales. En diminuant les apports caloriques pour faire diminuer les taux de triglycérides plasmatique, le rapport bénéfice risque n'est pas favorable à la diminution des taux de triglycérides car les conséquences de la dénutrition sont beaucoup plus graves encore⁵³.

Une autre solution envisageable pour diminuer les apports de lipides serait d'avoir une solution nutritionnelle entérale de protéines à disposition aux soins intensifs du CHUV. En cas d'apport lipidique trop important, cette solution pourrait être mélangée aux solutions de nutrition du commerce dans le but de diminuer les apports caloriques dus aux lipides et d'augmenter ceux dus aux protéines. Avec pratiquement toutes les nutriments entérales disponibles aux soins intensifs, il est possible d'augmenter la fraction de protéines sans que celle-ci ne dépasse la limite de 2g/kg de masse corporelle et par jour, limite au-dessus de laquelle les protéines peuvent provoquer des acidoses métaboliques et une augmentation l'urémie.

En cas d'administration concomitante d'une nutrition parentérale et de propofol, l'ajustement des apports caloriques dû aux lipides est moins complexe. Lorsque les apports de lipides dépassent 1g/kg, il faudrait prescrire une ALISIA individuelle ajustée avec les doses de lipides qui devraient être perfusées avec le propofol.

5.3. Généralités sur les taux de lipides plasmatiques relevés aux soins intensifs adultes

Un état des lieux du niveau des concentrations de triglycérides, cholestérol et cholestérol-HDL chez les patients admis aux soins intensifs a été effectué. Les résultats ont révélé un nombre très important de patients ayant été en hypertriglycémie au moins une fois au cours de leur séjour aux soins intensifs (30.8%). La littérature cite plusieurs causes à l'augmentation des concentrations de triglycéride plasmatique chez les malades aux soins intensifs ;

La revue de Adamkin et al.⁷, mentionne que durant l'administration d'émulsions lipidiques dans le cadre d'une nutrition artificielle, une augmentation transitoire de la concentration de triglycéride dans le sang survient fréquemment. En fonction des doses de lipides administrés, de l'état de malnutrition du patient et de son statut clinique, l'intensité et la durée de l'hypertriglycémie peuvent varier. Cette augmentation est néanmoins seulement passagère, en général, les taux de triglycérides reviennent à leur valeurs de base quelques heures seulement après l'interruption de la perfusion de l'émulsion lipidique.

La revue de Mc Keage et al.⁸ cite l'hypertriglycémie transitoire comme l'effet indésirable le plus fréquent lors de l'administration de propofol et en particulier lors de sédations prolongées (>3 jours). Delvin et al.⁹, se sont intéressés à caractériser la fréquences ainsi que les facteurs de risque de

l'hypertriglycéridémie associée à l'administration de propofol. Contrairement à ce qui est utilisé actuellement dans le service de médecine intensive adulte du CHUV, dans l'étude de Devlin et al.⁹, les patients étaient sédatisés grâce au propofol 1% et l'hypertriglycéridémie a été définie comme une concentration de triglycéride plasmatique $\geq$ à 4.5 mmol/l. Des 159 patients inclus dans cette étude, 29, soit 18% des patients ont développé une hypertriglycéridémie. Dans l'étude effectuée ici seul 7 patient soit 5.4% des patients ont eu des taux de triglycérides $\geq$ 4.5mmol/l ce qui suggère déjà une très nette diminution de la fréquence des hypertriglycéridémies chez les patients sédatisés avec le propofol grâce à l'utilisation du propofol 2%. Ce résultat est d'autant plus pertinent qu'ici, contrairement à l'étude de Devlin et al.⁹, les patients recevant des lipides par d'autres voies n'ont pas été exclus.

L'étude CoLaus⁵¹ portant sur le recensement des risques cardiovasculaire dans la population de la région de Lausanne, a défini quant à elle un taux de triglycéride élevé quand sa valeur était $\geq$ 2.2mmol/l. Les résultats de cette étude montrent que 12.5% de la population ont un taux de triglycéride trop élevé. Si on fixe la limite de l'hypertriglycéridémie à 2.2 mmol/l dans l'étude effectuée ici, 28.5% des patients inclus ont eu au moins une fois au cours de leur séjour au soins intensifs une concentration plasmatique de triglycéride $\geq$ 2.2 mmol/l. Ces résultats peuvent s'expliquer de différentes manières. Aux soins intensifs, il y a une majorité de patients cardiovasculaires ayant souvent des concentrations de lipides plasmatiques supérieures à la moyenne, deuxièmement, les patients admis aux soins intensifs ont souvent été soumis à un stress métabolique majeur ayant une influence considérable sur les taux de triglycéride et de cholestérol sanguin. Et troisièmement, les patients des soins intensifs reçoivent très souvent des nutriments artificiels et ou des émulsions lipidique de propofol.

En ce qui concerne les taux de cholestérol et de cholestérol-HDL, très peu de taux de cholestérol étaient au dessus des normes du laboratoire central et aucun taux de cholestérol-HDL n'était trop élevé. En général, des stress métaboliques majeurs comme une importante opération ou un infarctus du myocarde peuvent faire diminuer les taux de cholestérol plasmatiques et augmenter les taux de triglycérides²⁶.

Toutes les valeurs de triglycérides relevées dans cette étude sont bien inférieures aux taux plasmatiques de >20 mmol/l associés aux pancréatites, à l'irritabilité cérébrale et l'augmentation des facteurs de la coagulation comme le facteur VII et l'inhibiteur du plasminogène en particulier²⁶.

5.4. Discussion des facteurs de risques à l'hypertriglycéridémie

Bien qu'aucune corrélation statistiquement significative n'ait été mise en évidence entre les apports de lipides et le profil lipidique sanguin, les différents résultats obtenus lors de cette étude montrent que les concentrations de triglycérides plasmatiques sont influencées par certains facteurs.

Les médianes des taux de triglycérides au pic sont plus élevées chez les patients polytraumatisés ou chez les grands brûlés que chez les patients souffrant d'autres pathologies. Les besoins nutritionnels des patients souffrant de ces deux classes de pathologies sont les plus élevés.

Une étude de Gottardis et Al.⁵² traite des effets métaboliques de l'administration de fortes doses de lipides au début de la nutrition parentérale après un traumatisme majeur. Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus 21 hommes ventilés mécaniquement après avoir subi un traumatisme majeur. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation pathologique des taux de triglycérides aux jours 3, 5 et 7 de l'administration d'émulsions lipidique. Les raisons de la diminution de l'élimination des lipides chez ces patients ne sont pas claires mais ce phénomène pourrait être attribuable au relargage de graisses à partir de la moelle lors de la fractures des os long et à une diminution de l'élimination hépatique des triglycérides⁵⁴.

Le fait que ces patients aient des besoins caloriques plus grands que la moyenne, pourrait avoir un impact direct sur les concentrations de triglycérides plasmatiques.

L'analyse cas par cas des patients ayant eu au moins trois taux de triglycérides dont au moins un au-dessus de 3mmol/l a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de risques potentiels à l'hypertriglycémie. En effet, l'administration de lipides par voie intraveineuse a un impact plus marqué sur l'évolution des taux de triglycérides plasmatique que l'administration de lipides par voie entérale. Ceci peut s'expliquer par le fait que lorsque les lipides sont administrés directement dans la circulation, leur métabolisation dans la paroi du tube digestif ainsi que l'effet de premier passage dans le foie sont court-circuités.

L'analyse au cas par cas permet également de mettre en évidence le fait que l'insuffisance rénale est un facteur de risque à l'augmentation des taux de triglycérides. En effet, selon la littérature, l'insuffisance rénale s'accompagne généralement d'une hypertriglycémie alors que les taux de HDL-cholestérol baissent. Ces phénomènes sont dus à une réduction de la lipolyse, tant périphérique qu'hépatique, l'activité enzymatique peut ainsi être réduite de plus de 50%⁴³.

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de triglycérides et la CRP contrairement à ce qu'a trouvé McLeod et al.²².

5.5. Discussion des recommandations sur le suivi des taux de lipides plasmatiques lors de l'administration de propofol et/ou d'une nutrition artificielle

La littérature concernant l'impact de l'administration concomitante de propofol et d'une nutrition artificielle contenant également des lipides sur les concentrations de triglycérides plasmatiques est inexistante.

La revue sur l'utilisation du propofol aux soins intensifs adultes de Mc Keage et al.⁸ recommande de procéder à un suivi des taux plasmatiques de triglycérides en cas d'administration prolongée de propofol (>3 jours) à cause du risque d'hypertriglycémie. Delvin et al.⁹ recommandent

également un suivi systématique régulier des taux de triglycérides de patients recevant du propofol en raison du risque élevé d'hypertriglycémie.

Les guidelines de l'analgésie aux soins intensifs de Jacobi et al.⁵⁵, conseillent un monitoring de la concentration plasmatique de triglycéride après deux jours ou plus de traitement avec le propofol.

Et le compendium Suisse des médicaments¹⁷ recommande, en cas d'administration concomitante de propofol et d'une nutrition parentérale contenant des lipides, de réduire les doses de lipides de la nutrition en tenant compte des lipides administrés au moyen d'émulsions de propofol 2% (20 mg de propofol correspondant à 0.1g de lipides).

Avant la mise en place du nouveau protocole NUTSIA le 29 février 2008, aucun suivi des taux de lipides plasmatique n'était effectué pour les patients recevant du propofol. Au vu des résultats obtenus grâce à cette étude, le maintien du nouveau protocole NUTSIA est souhaitable. Aucun facteur de risque n'étant relié au taux de triglycérides de façon statistiquement significative, il n'est pas possible de mettre une alarme pour certains patients ou à partir d'une certaine dose de propofol, de lipides totaux cumulés sur 24 heures ou de lipides intraveineux cumulés sur 24 heures.

5.6. Les limitations de cette études

Cette étude souffre d'un certain nombre de limitations. Une grande partie de ces limitations sont dues au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective où les critères pour l'inclusion des patients n'ont pas pu être très restrictifs en raison du manque de temps à disposition pour la récolte des données. Les dosages de triglycérides n'ayant été effectués de manière régulièrement que depuis le 29 février, il n'a pas été possible d'inclure beaucoup plus de patients avant cette date. Le manque de sélectivité dans l'inclusion des patients a engendré une très grande variabilité interindividuelle entre les patients. Cette variabilité est présente tant sur le plan de l'état de santé des patients que sur le plan de la co-médication ayant une influence sur le profil lipidique plasmatique ou dans les nutriments artificielles reçus.

Les taux de lipides plasmatique des patients avant leur admission aux soins intensifs n'étaient pas connus. Ne connaissant pas la ligne de base de la concentration plasmatique de triglycérides chez ces patients, il n'est pas possible de dire s'il y a eu une évolution dans les concentrations de triglycérides entre l'admission aux soins intensifs et le premier dosage ou si les taux de triglycérides étaient déjà élevés à la base. Le graphique à la figure 9 illustre bien ce problème.

Dans l'étude de Devlin⁹, les patients ayant une ligne de base de triglycéride $\geq 250\text{mg/dl}$ (2.8 mmol/l) étaient exclus. Ce modèle engendre moins de biais mais il n'a pas été possible de l'appliquer ici.

Un autre biais dans cette étude est dû au fait que les doses cumulées sur 24 heures des nutriments, des apports de lipides ou des doses de médicaments n'ont pu être récoltés seulement à midi tandis que les valeurs de laboratoires étaient toujours faites peu avant 6 heures du matin. Ceci est dû à la manière dont MétaVision a été programmé. En effet, le calcul des doses cumulées à 24 heures à

d'autres moments que midi souffrait d'erreurs de calculs. L'heure du début des perfusions ainsi que le détail du débit des perfusions n'ont pas été relevés ce qui peut provoquer quelques imprécisions.

La co-médication ayant une influence sur le profil lipidique sanguin des patients n'a pas été incluse dans l'analyse des résultats car au vu de tous les autres facteurs influençant les lipides sanguins, ce n'était qu'un déterminant mineur.

6. Conclusion et perspectives

Cette étude a permis de mettre en évidence le fait que le suivi des lipides plasmatiques des patients séjournant aux soins intensifs recevant une nutrition artificielle, du propofol ou les deux n'est pas suffisant. Le maintien du nouveau protocole NUTSIA est souhaitable. Grâce à ce nouveau protocole, les recommandations citées dans la littérature concernant le suivi de patient recevant du propofol ou une nutrition artificielle seront respectées.

En règle général, il est admis que les apports de lipides devraient être retreints à la dose strictement nécessaire pour avoir une nutrition adéquate. Dans cette optique, les doses de lipides devraient être diminuées au maximum dès que possible afin de ne pas dépasser 1g de lipide par kg de masse corporelle. Le respect de ces normes est très difficile aux soins intensifs en partie à cause du fait que de nombreux patients sont sédatisés grâce au propofol.

En raison de la formulation du propofol, selon les doses utilisées, de fortes doses de lipides peuvent être administrés.

De nouvelles formulations sont à l'étude pour essayer de diminuer les apports de lipides lors de la sédation avec le propofol¹⁹. Les recherches sont axées principalement sur de nouvelles formulations lipidiques contenant moins de lipides ou des lipides plus facilement métabolisables. En effet, de nombreuses études ont démontrés une meilleure pharmacocinétique, un plus petit volume de distribution⁵⁶ ainsi qu'un plus faible effet de premier passage au niveau des poumons du propofol administré sous forme d'émulsions d'huile de soja en particulier. Certaines améliorations ont déjà été apportées à la formulation du propofol. Actuellement, c'est l'émulsion de propofol à 2% avec 10% de lipides LCT qui est utilisée lors de sédations continues, cela a permis de réduire de moitié les apports de lipides par rapport à l'utilisation du propofol 1% dans 10% de lipides LCT.

Une troisième forme de propofol est disponible sur le marché Suisse, il s'agit d'une forme de propofol émulsionné dans des lipides de type LCT et MCT (1 :1). Ce type d'émulsion est plus facilement métabolisable que les émulsions composées uniquement de lipides LCT. Deux études^{1, 12} ont toutefois montré que les concentrations plasmatiques de triglycérides du groupe traité avec le propofol LCT et celles du groupe de patients traités avec le propofol MCT/LCT étaient similaires. Une diminution plus rapide des taux de triglycérides plasmatiques après l'arrêt de la perfusion avec le propofol a toutefois été observée, dans ces deux études, chez le groupe de patient recevant la formulation dans le MCT/LCT. Un certain nombre d'autres types de formulations de propofol tendant à diminuer les apports de lipides sont à l'étude comme par exemple, l'Ampofol® (Amphastar

Pharmaceuticals, Inc. Rancho Cucamonga, CA) qui est une émulsion à 1% de propofol contenant 5% d'huile de soja et 0.6% de lectine (Disprivan 1% contient 10% d'huile de soja et 1.2% de lectine), l'administration de propofol complexé dans des cyclodextrines, l'administration de propofol dans des micelles constituées de poloxamers ou encore l'administration de prodrogues du propofol¹⁹. En 2005, un article traitant des caractéristiques d'une nano dispersion de propofol, a été publié. Les résultats in vitro et chez le rats de cette formulation de propofol sont encourageants⁵⁷.

Une formulation de propofol 6% dans des lipides MCT/LCT a été développée mais son utilisation est maintenant contre-indiquée par le US Food and Drug Administration chez les enfants surtout, en raison de cas de décès après sédation avec ce type de propofol⁵⁸. Cette formulation n'est pas disponible en Suisse.

La solution envisageable à l'heure actuelle pour faciliter la métabolisation des lipides due à l'administration de propofol serait le passage à la forme de propofol MCT/LCT mais celle-ci n'est disponible qu'en fiole.

Les exigences de SwissMedic lors de l'usage de propofol sont de changer la seringue de propofol toutes les 8 heures au minimum. La seringue de propofol LCT de 50 ml coûte environ 39CHF.- prix ex factory. Le propofol MCT/LCT n'existant qu'en fioles, il a besoin d'être reconditionné en seringues avant d'être administré. A cause cette opération, ces seringues de propofol ne sont utilisables que pendant une durée de 6 heures.

Le prix ex factory de ces fioles est de 18CHF.- mais le coût minimum d'une journée de sédation revient à peu de choses près au même que celui du propofol LCT.

Jusqu'à présent, aucune étude clinique n'a été effectuée afin d'évaluer les bénéfices d'une surveillance accrue des apports de lipides chez tous les patients des soins intensifs. Il serait intéressant de savoir si, comme pour la glycémie⁵⁹, le contrôle strict des apports de lipides et des taux de triglycérides plasmatique pourrait améliorer l'état de santé des patients ou du moins diminuer certaines complications.

7. Bibliographies

- 1 Theilen, H. J., Adam, S., Albrecht, M. D., and Ragaller, M., Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg* **95** (4), 923 (2002).
- 2 B|Braun, *Clinical Nutrition in Practice, Consequences of malnutrition, fasting, stress and disease*. (Scientific Product Information).
- 3 Schlengen, J.L., *Nutrition du Practicien*. (Expansion Scientifique Française, 1991).
- 4 M.E. Shils, V.R. Young, *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lea & Febiger ed. (1988).
- 5 SA, Vifor, *Nutrition parentérale*. (Scientific product information).
- 6 R. Dickerson, R. Brown, K. White, *Parenteral nutrition solutions*. In: *Clinical nutrition*, 2 ed. (1993).
- 7 Adamkin, D. H., Gelke, K. N., and Andrews, B. F., Fat emulsions and hypertriglyceridemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **8** (5), 563 (1984).
- 8 McKeage, K. and Perry, C. M., Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* **17** (4), 235 (2003).
- 9 Devlin, J. W., Lau, A. K., and Tanios, M. A., Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* **25** (10), 1348 (2005).
- 10 Braun, B, Lipofundin MCT/LCT, Fat emulsion containing MCT and LCT in equal proportions. *Scientific Product in Information*.
- 11 Johnson, R. C. et al., *Medium-chain-triglyceride lipid emulsion: metabolism and tissue distribution*. *Am J Clin Nutr* **52** (3), 502 (1990).
- 12 Richelle, M., Deckelbaum, R. J., Vanweyenberg, V., and Carpentier, Y. A., *Lipoprotein metabolism during and after a 6-h infusion of MCT/LCT vs LCT emulsion in man*. *Clin Nutr* **16** (3), 119 (1997).
- 13 Lindholm, M., Critically ill patients and fat emulsions. *Minerva Anesthesiol* **58** (10), 875 (1992).
- 14 Heller, F., Reynaert, M., and Harvengt, C., Plasma activities of lipoprotein lipase, hepatic lipase and lecithin: cholesterol acyltransferase in patients considered for parenteral nutrition with fat emulsion. *Am J Clin Nutr* **41** (4), 748 (1985).
- 15 Marik, P. E., Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* **10** (29), 3639 (2004).
- 16 Blanc, A-L., *Utilisation des agents sédatifs aux soins intensifs adultes du CHUV*. Travail de diplôme, Faculté des sciences de l'Université de Genève (2006).
- 17 *Le Compendium Suisse des Médicaments*. (2007).
- 18 Vasile, B., Rasulo, F., Candiani, A., and Latronico, N., The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* **29** (9), 1417 (2003).
- 19 Baker, M. T. and Naguib, M., Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology* **103** (4), 860 (2005).
- 20 Corbett, S. M., Montoya, I. D., and Moore, F. A., Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy* **28** (2),

- 250 (2008); Knibbe, C. A. et al., Long-term sedation with propofol 60 mg ml⁻¹ vs. propofol 10 mg ml⁻¹ in critically ill, mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* **48** (3), 302 (2004).
- 21 Kumar, A. N., Schwartz, D. E., and Lim, K. G., Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* **115** (4), 1198 (1999).
- 22 McLeod, G. et al., Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* **25** (12), 1976 (1997).
- 23 Greene, H. L., Swift, L. L., and Knapp, H. R., Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type IA glycogen storage disease. *J Pediatr* **119** (3), 398 (1991).
- 24 Periera, G. R. et al., Decreased oxygenation and hyperlipemia during intravenous fat infusions in premature infants. *Pediatrics* **66** (1), 26 (1980).
- 25 Oh, R. C. and Lanier, J. B., Management of hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* **75** (9), 1365 (2007).
- 26 Durrington, P., Miller, J., Clinical aspects of hyperlipidemia. *Br J Hosp Med* **32**, 28 (1984).
- 27 Jobin, N., Garrel, D. R., Champoux, J., and Bernier, J., Improved immune functions with administration of a low-fat diet in a burn animal model. *Cell Immunol* **206** (2), 71 (2000).
- 28 Garrel, D. R. et al., Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **19** (6), 482 (1995).
- 29 G. Nitenberg, J. F. Fazzo, B. , *Manuel de la nutrition clinique de l'adulte en réanimation*. (Elsevier 2005).
- 30 Mantel-Teeuwisse, A. K. et al., Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* **24** (6), 443 (2001).
- 31 Turpin, G. de l'ARCOL, *Hyperlipidémie, 50 situations pratiques*. (John Libbey Eurotext, 1995).
- 32 van der Heijden, M. et al., A randomized, placebo-controlled study of loop diuretics in patients with essential hypertension: the bumetanide and furosemide on lipid profile (BUFUL) clinical study report. *J Clin Pharmacol* **38** (7), 630 (1998); Campbell, N. et al., Fluctuations in blood lipid levels during furosemide therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med* **158** (13), 1461 (1998).
- 33 Weidmann, P., de Courten, M., and Ferrari, P., Effect of diuretics on the plasma lipid profile. *Eur Heart J* **13 Suppl G**, 61 (1992).
- 34 Davies, D.M., *Text Book of Adverse Drug Reactions*, 4e ed. (Oxford Medical Publication, 1991).
- 35 Quaschnig, T. et al., Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney Int Suppl* **71**, S235 (1999).
- 36 Brattstrom, C. et al., Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus (rapamycin). *Transplantation* **65** (9), 1272 (1998).
- 37 Groth, C. G. et al., Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* **67** (7), 1036 (1999).
- 38 Taylor, D. O. et al., A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation:

- decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* **18** (4), 336 (1999).
- 39 Penzak, S. R. and Chuck, S. K., Management of protease inhibitor-associated hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* **2** (2), 91 (2002).
- 40 Danner, S. A. et al., A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* **333** (23), 1528 (1995).
- 41 Sudhop, T., Bauer, J., Elger, C. E., and von Bergmann, K., Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender-related study. *Epilepsia* **40** (4), 480 (1999).
- 42 Katzung, B. G., *Pharmacologie fondamentale et clinique*, 9e éd. ed. (Piccin, 2006).
- 43 LeverveX. , CosnesJ., *Traité de nutrition artificielle chez l'adulte*. (Mariette Guéna, 2001).
- 44 SMIA du CHUV, *Fiche technique, Protocole pour la prise en charge adéquate du contrôle glycémique* , 2008.
- 45 Assmann, G., Gotto, AM., Paoletti, R., The hypertriglyceridemias: risk and management. *Am J Cardiol* **68** (3), 1A (1991).
- 46 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106** (25), 3143 (2002).
- 47 Lee, M., *Basic skills in interpreting laboratory data*, 3e éd. ed. (American society of health-system pharmacists, 2004).
- 48 Ritter, V. Fattorusso; O., *Vademecum clinique, du diagnostic au traitement*. **16e éd.** (2001).
- 49 Bagshaw, S. M. and Gibney, R. T., Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* **36** (4 Suppl), S152 (2008).
- 50 Fournier, A. and Achard, J. M., [Validation of 24-hour urine sampling by estimation of the 24-hour creatinuria according to the Cockcroft and Gault formula]. *Nephrologie* **21** (1), 27 (2000).
- 51 Firmann, M. et al., The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* **8**, 6 (2008).
- 52 Gottardis, M. et al., [Lipid infusion in multiple trauma intensive care patients in the early phase of treatment]. *Infusionsther Transfusionsmed* **21** (3), 150 (1994).
- 53 Letters, Propofol infusion and ntritional support. *Am J Heallth-Syst Pharm* **54** (Nov 1) (1997).
- 54 Gottardis, M., Hackl, J., Gruber, F., Lipid infusion in multiple trauma intensive care patients in the early phase of treatment. *Infusionstherapie und Transfusiosmedizin* **21**, 150 (1994).
- 55 Jacobi, J. et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* **30** (1), 119 (2002).
- 56 Dutta, S. and Ebling, W. F., Formulation-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in rats. *J Pharm Pharmacol* **50** (1), 37 (1998).
- 57 Chen, H. et al., A novel, lipid-free nanodispersion formulation of

58 propofol and its characterization.
Pharm Res **22** (3), 356 (2005).
Prins, S. A. et al., Propofol 6% as
sedative in children under 2 years of
age following major craniofacial
surgery. *Br J Anaesth* **94** (5), 630
(2005).

59 Jeandidier, N. and Boullu-Sanchis,
S., [Hyperglycemia and acute
illness]. *Ann Endocrinol (Paris)* **67**
(3), 224 (2006).

Table des annexes :

ANNEXE 1 : Composition et des indications de toutes les solutions de nutrition disponible aux soins intensifs du CHUV.....	54
ANNEXE 2 : Fiche de commande des ALISIAs	63
ANNEXE 3 : Récapitulatif des médicaments affectant le profil lipidique sanguin et leurs effets ..	64
ANNEXE 4 : Protocole NUTSIA pour la surveillance métabolique lors de nutritons artificielles et/ou d'administration de propofol.....	65
ANNEXE 5: Copie d'écran des pages de Métavision [®] utiles pour l'étude	66
ANNEXE 6 : Copie d'écran de la base de données Access [®] pour la récolte des informations nécessaire à l'étude.....	69
ANNEXE 7 : Compléments sur les valeurs de laboratoire relevées	72
ANNEXE 8: Détails de la prescription des trois ALISIAs individuelles.....	73
ANNEXE 9 : Explications des trois taux de triglycérides éliminés.....	74
ANNEXE 10: Résultats détaillés de la recherche des facteurs de risques à l'hypertriglycéridémie	77
ANNEXE 11 : Graphiques supplémentaires de l'évolution des taux de triglycérides en fonction du temps pour les patients ayant eu au moins 3 dosages de triglycérides.....	79
ANNEXE 12 : Fréquence de prescription des nutritons (une par patient).....	81

ANNEXE 1 : Composition et des indications de toutes les solutions de nutrition disponible aux soins intensifs du CHUV

Solutions de nutritons entérales :

ISOSOURCE PROTEIN FIBRE[®] (Novartis)

Solution polymérique hyperprotéinée hypercalorique avec mélange de fibres alimentaires administrable par sonde ou par voie orale

Composition dans 500ml :

Energie	685 kcal
Protéines	35g
Lipides	26.5g
Glucides	77g
Fibres	7.5 g (mélange de fibres)

Ce produit est donné en alimentation partielle ou exclusive au patients présentant des besoins en énergie et en protéines accrus (patients oncologiques et/ou gériatriques, en cas de décubitus et de stress métaboliques) et aux patients dénutris.

ISOSOURCE STANDARD[®] (Novartis)

Solution polymérique équilibrée isocalorique sans fibres administrable par sonde ou par voie orale.

Composition dans 500 ml :

Energie	525 kcal
Protéines	20.5 g
Lipides	17.5 g
Glucides.....	71g
Fibres	0g

Ce produit est donné en cas de chirurgie intestinale lourde, syndrome du compartiment abdominal, IBD phase aiguë.

ISOSOURCE ENERGY[®] (Novartis)

Solution polymérique équilibrée hypercalorique sans fibres administrable par sonde ou par voie orale.

Composition dans 500 ml :

Energie	800 kcal
Protéines	28.5 g
Lipides	31 g
Glucides.....	100g
Fibres	0g

Ce produit est donné pour des patients présentant des besoins énergétiques accrus et pour des patients chez lesquels l'apport énergétique doit être limité.

ISOSOURCE FIBRES® (Novartis)

Solution polymérique équilibrée riche en fibres alimentaires

Composition dans 500 ml :

Energie	500 kcal
Protéines	19 g
Lipides	17 g
Glucides.....	68g
Fibres	7g

Ce produit est donné pour des patients qui requièrent une alimentation entérale à long terme et les patients prédisposés à la constipation en raison d'une motilité réduite ou de problèmes digestifs.

NOVASOURCE GI. FORTE® (Novartis)

Solution polymérique équilibrée hypercalorique avec fibres solubles administrable par sonde ou par voie orale

Composition dans 500ml :

Energie	750 kcal
Protéines	30g
Lipides	29.5g
Glucides	91.5g
Fibres	11 g (fibres solubles)

Ce produit est donné en cas de diarrhées

NOVASOURCE GI. CONTROL® (Novartis)

Solution polymérique équilibrée avec fibres solubles administrable par sonde ou par voie orale

Composition dans 500ml :

Energie	530kcal
Protéines	20.5g
Lipides	17.5g
Glucides	72 g
Fibres	11 g (fibres solubles)

Ce produit est donné en cas besoins énergétiques accrus

IMPACT GLUTAMINE® (Novartis)

Solution polymérique hyper protéinée isocalorique avec mélange de fibres, « immunomodulatrice »

Composition dans 500ml :

Energie	550 kcal
Protéines	31.5g (Arginine 7g, Glutamine 5g)
Lipides	15.8g (AGω3 1.5g)
Glucides	73g
Fibres	7 g (5g solubles, 2g insolubles)

Ce produit est donné en cas de chirurgie majeure des cancers de l'ORL et digestifs hauts. (Ce produit est contre-indiqué en cas de sepsis)

L'impact[®] est enrichi en plusieurs composants ; arginine, glutamine, acide gras polydésaturés oméga 3 (dérivé de l'acide linoléique) et de l'acide ribonucléique (RNA, uracil). La glutamine est un acide aminé très abondant mais dont les réserves sont très rapidement épuisées en cas de stress métabolique. Elle joue un rôle important au niveau de l'équilibre azoté et de l'équilibre acide-base (aminogénèse) et représente un élément nutritif important des cellules à réplication rapide, comme les entérocytes et les cellules du système immunitaire (lymphocytes)^[1].

L'arginine quant à elle est acide aminé non-essentielle mais dont la synthèse endogène peut devenir insuffisante, ce qui fait de lui un acide aminé essentiel. L'arginine a un effet anabolisant et trophique important (notamment pour favoriser la synthèse de l'hormone de croissance et de l'insuline)^[1].

IMPACT ENTERALE[®] (Novartis)

Solution polymérique hyper protéinée isocalorique, « immunomodulative »

Composition dans 500ml :

Energie	505 kcal
Protéines	28 g (Arginine 6.4g)
Lipides	14g (AGω3 1.7g, TCM 3.1g)
Glucides	67g
Fibres	7 g (5g solubles, 2g insolubles)

Impact entérale est destiné à l'alimentation précoce de patients souffrant d'une maladie critique et se trouvant dans un état hypermétabolique, et qui présente donc à la fois un haut risque d'infection et une augmentation des besoins en protéines

SNO-ENSURE PLUS FRESH[®] (Abbott)

Solution de nutrition orale hyper-énergétique

Composition dans 220 ml :

Energie	330 kcal (1.5kcal/ml)
Protéines	13.8g
Lipides	10.8g
Glucides	44.4 g
Fibres	0 g

Indiqué surtout en cas d'anorexie, besoin de calories et substances alimentaires élevées.

SNO-ENSURE PLUS DRINK[®] (Abbott)

Solution de nutrition orale hyper-énergétique enrichi en fibres et fructo-oligosaccharides

Composition dans 200 ml :

Energie	330 kcal (1.5kcal/ml)
Protéines	12.5g
Lipides	9.8g
Glucides	40.4 g
Fibres	2.5 g

Les fibres et fructo-oligosaccharides (FOS) équilibrent la fonction intestinale et ont un effet prébiotique. Idéal dans le cas d'une nutrition à long terme.

SNO-RESOURCE 2.0 FIBRE® (Novartis)

Solution de nutrition orale hyper-énergétique contenant des fibres des protéines

Composition dans 200 ml :

Energie	400 kcal (2kcal/ml)
Protéines	18g
Lipides	17.4g
Glucides	42.8 g
Fibres	5 g

Utilisé en cas de carence en protéine et en énergie, en cas de maladie cancéreuse, en cas de mucoviscidose et en cas de traitement par dialyse/apport hydrique réduit.

SNO-RESOURCE ENERGY® (Novartis)

Complément nutritionnel riche en calories

Composition dans 200 ml :

Energie	348 kcal (1.74kcal/ml)
Protéines	10.2g
Lipides	14g
Glucides	45.2 g
Fibres	0 g

Utilisé en cas de dénutrition, en cas de perte de l'appétit ou en cas de besoin accru en énergie

NEPPRO® (Abbott)

Alimentation spécifique par sonde ou complément nutritionnel très hyper-énergétique, totalement équilibré

Composition dans 500 ml :

Energie	1000kcal
Protéines	35 g
Lipides	48 g
Glucides	103 g
Fibres	0 g

Le profil nutritif tient compte des changements métaboliques chez les patients avec une insuffisance rénale dialysée. Grâce au contenu énergétique élevé idéal en cas de restriction volumique.

(Teneur modérée en protéines- atténue le catabolisme et minimise le risque de symptômes urémiques. Teneur en vitamines et sels minéraux adaptée aux recommandations pour les patients rénaux.)

SUPLENA[®] (Abbott)

Alimentation spécifique par sonde ou complément nutritionnel. Solution polymérique hypercalorique pauvre en protéines ↓K ; ↓Na ; ↑Ca ; ↓PO₄. (1 boîte = 237ml)

Composition dans 1 boîtes soit 237 ml :

Energie	474 kcal
Protéines	7.1 g
Lipides	22.7g
Glucides	60.4 g
Fibres	0 g

Ce produit est donné en cas d'insuffisance rénale sans épuration extrarénale (traitement conservateur pur patients pré-dialysés) Grâce à son contenu énergétique élevé idéal en cas de restriction volumique. Attention : précipitation dénutrition. Prescription transitoire en combinaison avec autre solution

SURVIMED OPD[®] (Fresenius Kabi)

Mélange nutritif semi-élémentaire, entièrement résorbable à faible poids moléculaire

Composition dans 100 ml :

Energie	100 kcal
Protéines	4.5 g
Lipides	2.4g
Glucides	60.4 g
Fibres	15 g

Ce produit est donné en cas de malabsorption ou de maldigestion sévère, d'insuffisance pancréatique chronique, de maladies intestinales inflammatoires chroniques (phase aiguë) ou en post nutrition parentérale – en phase starter.

INTESTAMINE[®]

Solution de supplémentation en glutamine et micronutriments antioxydants (Sélénium, Zinc, Vit C, Vit E, Bêta-carotène)

Composition dans 500ml :

Energie	250 kcal
Protéines (glutamine sous forme de dipeptide).....	43g
Glutamine	30g
Glycine.....	10g
Glucides	19g
Lipides.....	1 g
Fibres	0g

Ce produit est donné au patients sévèrement agressé : Polytraumatisés, TCC, grands brûlés. Supplément précoce. Complément nutritionnel entéral par sonde de substrats importants pour l'intestin :apport élevé en glutamine sous forme de dipeptides, d'antioxydant et de butyrate sous forme detributyryne. Sans fibres, sans gluten et sans lactose
Usage pour des patients de réanimation nécessitant des volumes d'apport limités pour des raisons de tolérance et présentant des besoins élevés de glutamine et antioxydants.

Solutions de nutrition parentérale :

ALISIA Standard 3 (CHUV)

Solution de nutrition parentérale

Composition dans 100 ml :

Acides aminés	7.7 g
dont Glutamine.....	2.5 g
Glucose.....	18.2 g
Lipides (Lipofundin 20% MCT/LCT).....	2.9 g
Sodium.....	2.9 mmol
Phosphates.....	1.46 mmol
Calcium.....	0.55 mmol
Magnésium.....	0.55 mmol

Energie137 kcal

ALISIA INDIVIDUELLE (CHUV)

Solution de nutrition parentérale

Composition dans 100 ml :

Acides aminés	g
dont Glutamine.....	g
Glucose.....	g
Lipides (Lipofundin 20% MCT/LCT)	g
Sodium (NaCl 10%)	mmol
Phosphates (KH ₂ PO ₄ 13.6%).....	mmol
Potassium(KCl 7.5%).....	mmol
Calcium (Glucuronate de Ca 10%).....	mmol
Magnésium (MgSO ₄ 10%).....	mmol
Autre.....	
Addamel.....	1 amp
Eau ad.....	ml (= volume totale)

Energie kcal

La composition exacte de la TPN est détaillée dans le dossier patient informatisé (la composition précise s'affiche si on place le curseur au niveau de l'entête « ALISIA-individuelle »)

NUTRIFLEX SPECIAL 70/240 (B|Braun)

Alimentation par voie veineuse centrale lors de besoins élevés

Composition dans 1000ml :

Energie.....	1740 kcal
Glucose.....	360 g
Acides Aminés.....	105 g
Lipides (= Lipofundin MCT/LCT 20%).....	0 g

NUTRIFLEX STANDARD (48/150) (B|Braun)

Alimentation standard par voie veineuse centrale

Composition dans 1000 ml :

Energie.....	1480 kcal
Glucose.....	300 g
Acides Aminés.....	96 g
Lipides (= Lipofundin MCT/LCT 20%).....	0 g

NUTRIFLEX LIPIDE SPECIAL (B|Braun)

Alimentation par la voie intraveineuse lors de catabolisme sévère

Composition dans 1250 ml :

Energie.....	1475 kcal
Acides aminés.....	72 g
Glucose.....	180 g
Lipides.....	50 g

NUTRIFLEX PERI 40/80 (B|Braun)

Alimentation de base hypocalorique par voie veineuse périphérique

Composition dans 1000 ml :

Energie.....	900 kcal
Acides aminés.....	40 g
Glucose.....	80 g
Lipides (= Lipofundin MCT/LCT 20%).....	0 g

NUTRIFLEX LIPID PERI 40/80 (B|Braun)

Alimentation par voie centrale ou périphérique lors de catabolisme léger à modéré

Composition dans 1250 ml :

Energie.....	955 kcal
Acides aminés.....	40 g
Glucose.....	80 g
Lipides.....	50 g

OMEGAVEN® (Fresenius)

Emulsion pour l'alimentation par voie intraveineuse

Composition dans 100 ml :

Energie	112 kcal
Huile de poisson hautement raffinée.....	7.1 g
dont acide eicosapentaénoïde.....	1.25-2.82 g
dont acide docosahexaénoïde.....	1.44-3.09 g
dont D, L- α -tocophérol.....	15.0-29.6 g
Glycérol.....	2.5 g
dont (3-sn-phosphatidyl-)choline.....	1.2 g

Omegaven est une émulsion à 10% de lipides, composée d'huile de poisson avec une teneur élevée en acide gras- ω -3 polyinsaturés à longues chaînes, doués d'un effet anti-inflammatoire, antithrombotique et immuno-modulateur. Il est donné en complément dans la nutrition parentérale.

LIPOVENÖS 20%

Emulsion lipidique pour l'alimentation parentérale

Composition dans 100 ml :

Energie	200 kcal
Huile de soja.....	20 g
(3-sn-phosphatidyl-)choline (lécithine d'œuf).....	1.2 g
Glycérol.....	2.5 g
dont (3-sn-phosphatidyl-)choline.....	1.2 g

LIPOFUNDIN MCT/LCT 20% (B|Braun)

Emulsion lipidique pour l'alimentation parentérale

Composition dans 100 ml :

Energie	799 kcal
Huile de soja.....	10 g
MCT.....	10 g
(3-sn-phosphatidyl-)choline (lécithine d'œuf).....	1.2 g
Glycérol.....	2.5 g

Tableau récapitulatif des apports de lipides de chaque type de nutrition :

Tableau 6 : Récapitulatif des apports de lipides et caloriques des nutriments entéraux

Nutrition entérale	Energie dans 100ml [kcal]	Lipides dans 100ml [g]
Isosource Protéine Fibres	137	5.3
Isosource Standard	105	3.5
Isosource Energy	160	6.2
Isosource Fibres	100	3.4
Novasource GI Forte	150	5.9
Novasource GI Control	106	3.5
Impact Glutamine	110	3.16
Impact Entérale	101	2.8
SNO-Ensure Plus Drink	165	4.9
SNO-Ensure Plus Fresh	150	4.9
SNO-Ressource 2.0 Fibres	200	8.7
SNO-Ressource Energy	174	7
Neppro	200	9.6
Suplena	200	9.6
Survimed OPD	100	2.4
Intestamine	50	0.2

Tableau 7 : Récapitulatif des apports de lipides et caloriques des nutriments parentéraux

Nutrition parentérale	Energie dans 100ml [kcal]	Lipides dans 100ml [g]
Nutriflex Spécial 70/240	174	0
Nutriflex Standard (48/150)	148	0
Nutriflex Lipide Spécial	160	6.2
Nutriflex Péri 40/80	118	4
ALISIA Std-3	137	2.9
Alisia Individuelle		
Omegaven	112	10
Lipovenos 20%	200	20
Lipofundin MCT/LCT 20%	799	20

ANNEXE 2 : Fiche de commande des ALISIAs



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS SMIA

FICHE DE COMMANDE pour TPN « ALISIA »

ETIQUETTE PATIENT

Nom
Prénom
Date de naissance

UNITE D'HOSPITALISATION :

- ☐ SMIA Unité 1 ☐ SMIA Unité 4
☐ SMIA Unité 2 ☐ SMIA Unité 5
☐ SMIA Unité 3

Solution ALISIA ☐ STANDARD ☐ SPECIAL (voir ci-dessous)

DUREE ESTIMEE de cette nutrition parentérale (minimum 2 jours) jours

ALISIA SPECIAL - COMPOSITION				ALISIA Standard-3 (rappel)
CONSTITUANTS	QTE	VOLUME	KCAL	
Acides aminés totaux :	g	 ml		105.5 g
dont glutamine	g			33 g
Glucose 50% :	g	 ml		250 g
Lipides (MCT/LCT par défaut) :	g	 ml		40 g
SMOF / FO /	g			
Volume total :		 ml		1370 ml
Kcal totales :				1880 kcal
Adjonctions				
Electrolytes (mmol)	Na			40
	K			0
	PO ₄			20
	Mg			7.5
	Ca			7.5

Commande à adresser à la pharmacie avant 12h. Si la commande est faite après 14h, elle sera réalisée le lendemain et le patient sera mis sous Nutriflex special 1000 ml d'ici-là.

Date : SIGNATURE du Médecin cadre :

NB : Week-end et jours fériés aux SIA: pas de commande. Utiliser dans l'attente le Nutriflex special 70/240, sans lipides, qui est la solution de réserve SIA.

En cas de transfert à l'étage d'un patient sous nutrition intraveineuse, annoncer le cas aux médecins de l'Unité de Nutrition Clinique (bip : 743 641).

Pour les solutions, transfert des flexs en cours uniquement. Le patient passe ensuite au mélange Nutriflex Lipid special, pas d'ALISIA ou de Nutriflex special 70/240 non entamé remis aux étages.

OIH CIR100065



ANNEXE 3 : Récapitulatif des médicaments affectant le profil lipidique sanguin et leurs effets

Tableau 8 : Récapitulatif de la médication ayant une influence sur le profil lipidique sanguin et leur effets

Classe thérapeutique	DCI	Nom commercial	Effet sur les triglycérides	Effet sur le cholestérol total	Effet sur le cholestérol-HDL	Effet sur le cholestérol-LDL
Diurétique thiazidique	-		↑ 5-15%	↑ 5-10%	pas affecté	↑ 5-10%
Diurétique de l'anse	Furosémide	Lasix	↑ 5-10%	↑ 5-10%	pas affecté	↑ 5-10%
Diurétique d'épargne de potassium	Toraméside	Torasis, Morem	↑ 5-10%	↑ 5-10%	pas affecté	↑ 5-10%
	Spirolactone	Aldactone	pas affecté	pas affecté	pas affecté	pas affecté
β-Bloquant	Métoprolol	Beloc et Beloc Zok	↑ 10-40%	pas affecté	↓ 5-20%	pas affecté
	Propranolol	Inderal	↑ 10-40%	pas affecté	↓ 5-20%	pas affecté
Inhibiteurs de la protéase	Ritonavir	Norvir	↑ 200-300%	↑ 30-40%	pas de données	pas affecté
	Indinavir	Crixivan	↑ 0-55%	↑ 15-30%	pas de données	pas affecté
Anit-psychothique	Haldol	Halopéridol	↑ 0-51%	pas affecté	pas affecté	pas affecté
	Carbamazépine		pas affecté	↑ 0-15%	↑ 0-30% / ↓ 40%	pas de données
Anti-convulsivant	Phénytoïne/ phénobarbital	Phenhydan	pas affecté	↑ 5-15%	↑ 45% / ↓ 40%	pas de données
	Acide valproïque	Depakin, Orfiril	pas affecté	↑ 5-20%	pas de données	pas de données
Immunosuppresseur	Ciclosporine	Sandimmun	↑ 0-70%	↑ 10-40%	↑ 0-90%	↑ 0-50%
	Rapamycine	Sirolimus	> ↑ 0-70%	> ↑ 10-40%	> ↑ 0-90%	> ↑ 0-50%
Hypolipémiant	Simvastatine	Sortis				
	Adrénaline					
Catécholamines	Noradrénaline					
	Dobutamine					
	Dopamine					
	Insuline	Actrapid				

(Les doses cumulées 24 heures à midi de toutes les spécialités citées ci-dessus ont été relevées dans Meta-Vision pour chaque patient
taux de triglycérides étaient faibles.)

ANNEXE 4 : Protocole NUTSIA pour la surveillance métabolique lors de nutritions artificielles et/ou d'administration de propofol



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS
Service de Médecine Intensive Adulte

SMIA

	NUTSIA : Nutrition Soins Intensifs Adultes C. Longchamp, M. Abando, Dr. M. Berger, S. Bouvry, D. Brunner, S. Richard, A. Schmid,	Protocole Document pratique
Validé par : Prof. R. Chiolerio, 26.02.08		

Bilans métaboliques lors de nutrition artificielle incluant surveillance du Propofol®

	Lundi	Mercredi	Vendredi
Patient aux soins intensifs > 48h, sans support nutritionnel	Triglycérides Cholestérol HDL-cholestérol	Triglycérides	Triglycérides
Patient sous NE (sauf brûlé)	Triglycérides CRP Albumine Préalbumine Cholestérol HDL-cholestérol Bilirubine totale + directe ASAT + ALAT Gamma-GT Phosphatase alcaline Créatinine Urée Ca ++ Mg Phosphate	Triglycérides	Triglycérides
Patient sous NP (sauf brûlé)	Idem <i>Patient sous NE</i> ↑	Triglycérides	Triglycérides Bilirubine totale ASAT + ALAT Gamma-GT Phosphatase alcaline Créatinine Urée Ca ++ Mg Phosphate
Patient <u>brûlé</u> sous NE	Idem <i>Patient sous NE</i> ↑ + Zinc + Sélénium + Cuivre + dosage du Ca ++ urinaire (urine 12h)	Triglycérides	Triglycérides
Patient <u>brûlé</u> sous NP	Idem <i>Patient sous NE</i> ↑ + Zinc + Sélénium + Cuivre + dosage du Ca ++ urinaire (urine 12h)	Triglycérides	Triglycérides Bilirubine totale ASAT + ALAT Gamma-GT Phosphatase alcaline Créatinine Urée Ca ++

webmail?NAS_ID=94d7952f79aa22d6057f85166aa7fc9&SITE=attach&cryptoe=&fid=1&mid=8130&ct=application/msword&par
tLevel=6&nlf=1204010854019&sessionID=94d7952f79aa22d6057f85166aa7fc9

CHUV/SMIA/MB/cl/Rappel bilan métabolique lors de nutrition artificielle
(25.02.08)

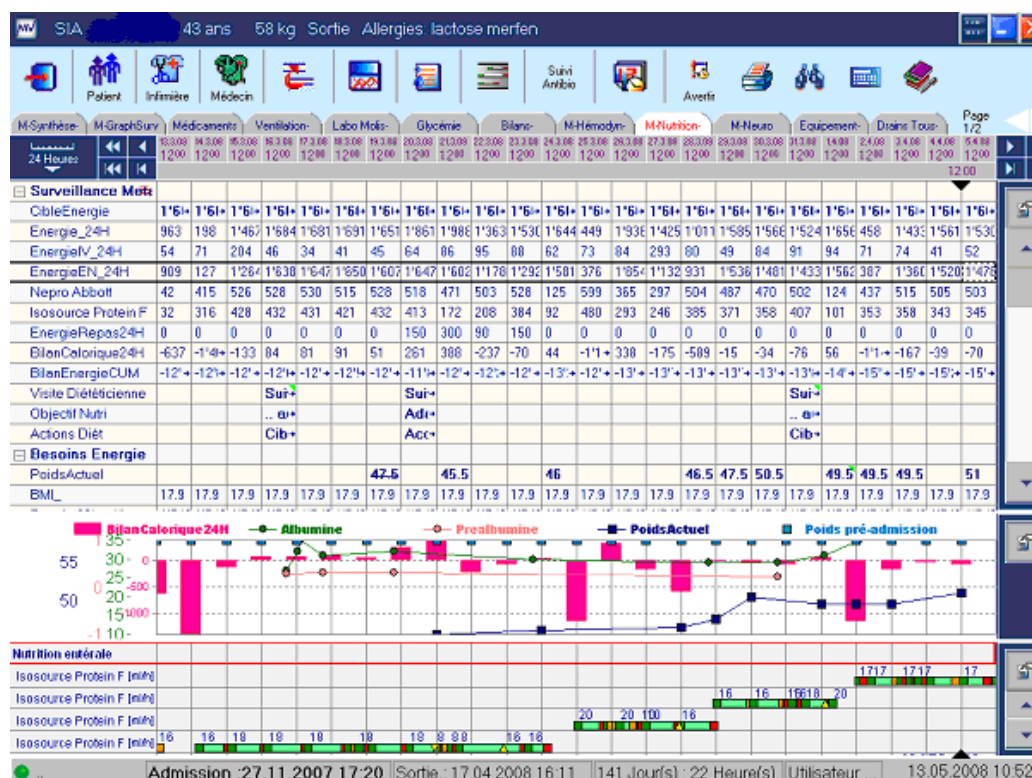
V4.0
1/2

ANNEXE 5: Copie d'écran des pages de Métavision® utiles pour l'étude

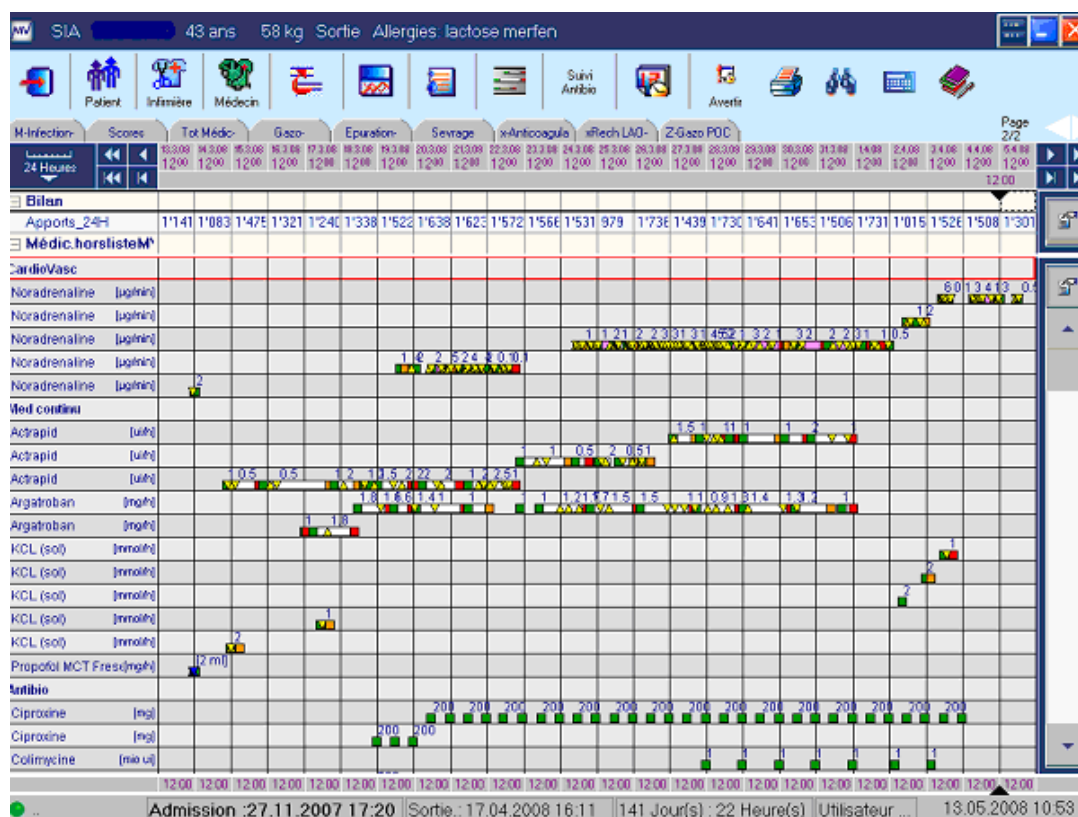
Données de laboratoire du patient :

Admission : 27.11.2007 17:20 | Sortie : 17.04.2008 16:11 | 141 Jour(s) : 22 Heure(s) | Utilisateur : ... | 13.05.2008 10:51

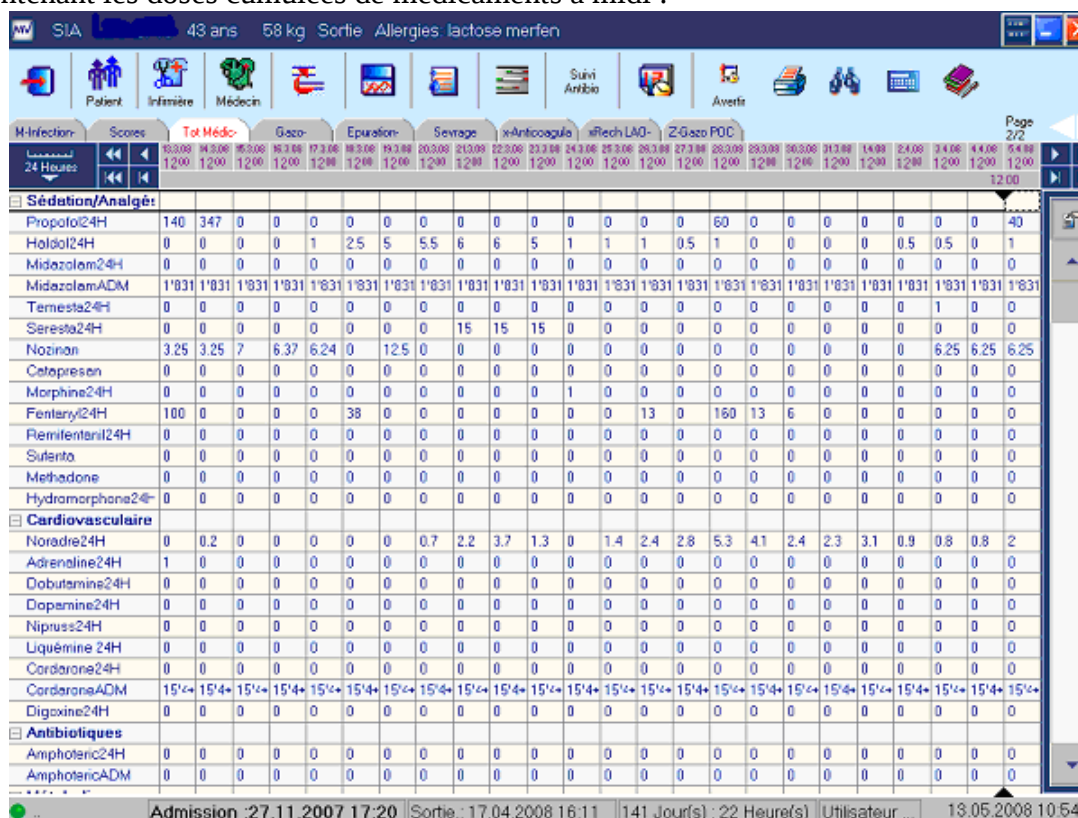
Page nutrition du patient avec les doses cumulées 24 heures :



Page contenant toute la médication du patient avec les horaires et les débits :



Page contenant les doses cumulées de médicaments à midi :



Page contenant les données « Eputation » du patient :

Admission : 27.11.2007 17:20 | Sortie : 17.04.2008 16:11 | 141 Jour(s) : 22 Heure(s) | Utilisateur : ... | 13.05.2008 10:54

Dossier médical du patient :

AJOUTER Date + Initiales

✓ Motif d'admission : Post-opératoire

✓ Diagnostic principal : Choc cardiogène dans le cadre d'une maladie coronarienne tritonculaire

Diag. secondaire +

✓ Comorbidités (Co.) : Maladie valvulaire aortique
Choc cardiogène et hémorragique peri-opératoire
Co. Maladie de Hodgkin (radiothérapie 1979) // s/p post-splénectomie // ALLERGIE au Merfen // intolérance au lactose

A prévoir

Admission : 27.11.2007 17:20 | Sortie : 17.04.2008 16:11 | 141 Jour(s) : 22 Heure(s) | Utilisateur actif : Voirol Pierre | 13.05.2008 10:55

ANNEXE 6 : Copie d'écran de la base de données Access[®] pour la récolte des informations nécessaire à l'étude

Données d'inclusion :

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "DONNEES D'INCLUSION". The form contains various input fields for patient data. A red box highlights the "Inclus" checkbox, which is checked. Below it are two unchecked checkboxes: "Exclus car séjour dure <48h" and "Exclus car pas de dosages de lipides".

DONNEES D'INCLUSION	
N° de Patient:	26
N° de séjour:	308013623
Sexe:	Homme
Date de naissance:	27.11.1987
Age:	20
Date d'entrée aux SI:	29.02.2008
Heure:	21:30
Date de sortie des SI:	09.03.2008
Heure:	15:30
Poids:	85
BMI:	26.2
Durée de séjour au soins intensifs:	8
Heure:	18
Services:	Médecine
Pathologie:	POLYTRAUM
Décès:	☐
Inclus:	☒
Exclus car séjour dure <48h:	☐
Exclus car pas de dosages de lipides:	☐

Données patient | Profil lipidique | Nutrition en propofol | Co-médication

Enr : 11 sur 340

NUM

Donnés patients :

Microsoft Access - [inclusion]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

MS Sans Serif 8 G I S

TabCt37

Données patient Profil lipidique Nutrition en propofol Co-médication

donnees_patient

ID_Pati	date	creat	clcr	ASAT	ALAT	G-GT	bilirub	INR	TP	CPR	Insuff_renale	Insuff_hepatiq
26	01.03.2008	65	156.9	341	183			1.1	75	163	☐	☒
26	02.03.2008	70	145.7	229	126			1.1	90	164	☐	☒
26	03.03.2008	61	167.2	187	113	34	12	0.9	120	87	☐	☒
26	04.03.2008	55	185.5	136	109	53	13	0.9	120	51	☐	☒
26	05.03.2008	56	182.1	109	124	141	13	1	100	86	☐	☒
26	06.03.2008	59	172.9	74	112	132	16	1	90	159	☐	☒
26	07.03.2008	56	182.1					1	100	125	☐	☒
26	08.03.2008	62	164.5	54	88	118	19	1	100	66	☐	☒
* 26		0	0	0	0	0	0	0	0	0	☐	☐

Enr : 1 sur 8

Enr : 11 sur 217

Mode Formulaire

Données sur le profil lipidique des patients :

Microsoft Access - [inclusion]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

MS Sans Serif 8 G I S

TabCt37

Données patient Profil lipidique Nutrition en propofol Co-médication

profil_lipidique Query1 subform

ID_Pa	Date	triglycerides	cholesterol	HDL	Lipides 2h	Lipides 24h	Apport_cal_24h	Hemodialyse	Note
26	09.03.2008				84.2	0	84.1999969	☐	
26	01.03.2008				3.4	3.4	0	☐	71
26	02.03.2008				25.8	1	24.7999992	☐	690
26	03.03.2008	1.7	2.4	0.7	59.9	0.2	59.7000008	☐	1563
26	04.03.2008				85	2.2	82.8000031	☐	2346
26	05.02.2008				68.8	0.2	68.6000061	☐	1967
26	06.03.2008				3.9	0	3.9000001	☐	177
26	07.03.2008	1.4			69	0.5	68.5	☐	1916
26	08.03.2008				84.2	0	84.1999969	☐	2310
* 26		0	0	0	0	0	0	☐	0

Enr : 1 sur 9

Enr : 11 sur 217

Mode Formulaire

Détail de la nutrition et des apports de propofol quotidien :

Microsoft Access - [inclusion]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

MS Sans Serif 8 G I S

TabCt37

Attendez champ

Données patient Profil lipidique Nutrition en propofol Co-médication

Co-nutrition

ID_Co-nutrition	ID_Patie	Date	ID_nutrition	DoseCumulee	UniteDose	Note
27	26	02.03.2008	Isosource Protein Fibre	467 ml		
28	26	03.03.2008	Isosource Protein Fibre	1126 ml		
29	26	04.03.2008	Intestamine	399 ml		
30	26	04.03.2008	Isosource Protein Fibre	1548 ml		
31	26	05.03.2008	Intestamine	419 ml		
32	26	05.03.2008	Isosource Protein Fibre	1279 ml		
33	26	06.03.2008	Intestamine	22 ml		
34	26	06.03.2008	Isosource Protein Fibre	73 ml		
35	26	07.03.2008	Isosource Protein Fibre	1292 ml		
36	26	08.03.2008	Isosource Protein Fibre	1589 ml		
37	26	09.03.2008	Isosource Protein Fibre	1589 ml		
38	26	01.03.2008	Propofol	623 mg		
39	26	02.03.2008	Propofol	192 mg		
40	26	03.03.2008	Propofol	30 mg		
41	26	04.03.2008	Propofol	444 mg		
42	26	05.03.2008	Propofol	140 mg		
43	26	07.02.2008	Propofol	100 mg		
44	26	29.02.2008	Propofol 1%	110 mg		Bolus
45	26	01.03.2008	Propofol 1%	70 mg		Bolus
46	26	02.03.2008	Propofol 1%	50 mg		Bolus
47	26	03.03.2008	Propofol 1%	140 mg		Bolus
48	26	05.03.2008	Propofol 1%	100 mg		Bolus
*	(NuméroAuto)	26		0 ml		

Enr : 1 sur 22

Enr : 11 sur 217

Mode Formulaire

Co-médication affectant le profil lipidique sanguin des patients :

Microsoft Access - [inclusion]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

MS Sans Serif 8 G I S

TabCt37

Données patient Profil lipidique Nutrition en propofol Co-médication

Co-médication subform

ID_Co-medic	ID_Patie	Date	id_Medic	DoseCumulee	UniteDose	Note
41	26	01.03.2008	Noradrénaline	15.8 mg		
42	26	02.03.2008	Noradrénaline	15.2 mg		
43	26	03.03.2008	Noradrénaline	20.5 mg		
44	26	04.03.2008	Noradrénaline	0.1 mg		
45	26	01.03.2008	Actrapid (Insuline)	12 mg		
46	26	02.03.2008	Actrapid (Insuline)	45 UI		
47	26	03.03.2008	Actrapid (Insuline)	49 UI		
48	26	04.03.2008	Actrapid (Insuline)	16 UI		
49	26	05.03.2008	Actrapid (Insuline)	13		
51	26	07.03.2008	Actrapid (Insuline)	22 UI		
52	26	08.03.2008	Actrapid (Insuline)	23 UI		
*	(NuméroAuto)	26		0		

Enr : 1 sur 11

Enr : 11 sur 217

Mode Formulaire

ANNEXE 7 : Compléments sur les valeurs de laboratoire relevées

ASAT et ALAT sont deux indicateurs non- spécifiques d'atteinte hépatocellulaire³⁷. Les valeurs considérées comme haute selon le laboratoire centrale de chimie clinique du CHUV pour les taux de ALAT est de 36U/l pour les femmes et de 60 U/l pour les hommes. Les valeurs dites hautes de ASAT sont de 32 U/l pour les femmes et de 50U/l pour les hommes. Ces enzymes sont larguées dans la circulation à la suite d'une nécrose hépatique, ou à cause d'un changement dans la perméabilité des membranes cellulaires hépatiques. Une augmentation du taux de ces enzymes au niveau sérique n'est pas forcément synonyme d'une nécrose hépatique³⁷.

Une deuxième particularité de ces deux enzymes c'est qu'elles ne se trouvent pas uniquement dans le foie mais aussi dans les reins, le cerveau, le pancréas, les muscles squelettiques, le muscle cardiaque, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. Cette particularité fait qu'une augmentation des taux plasmatiques peut aussi être due à par exemple une pathologie musculaire ou à une pancréatite.

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine. C'est un marqueur de la fonction globale du foie³⁷. Les globules rouges sont dégradés dans la rate, puis l'hémoglobine résultante est dégradée en bilirubine. La bilirubine libre est captée par le foie où elle est glucuroconjuguée grâce à la glucuronyl transférase. La bilirubine conjugquée est soluble dans l'eau et elle peut alors être excrétée par la bile.

La valeur haute de bilirubines totale se situe à 21µmol/l mais cette valeur peut varier selon l'âge du patient et selon le type d'essai employé au laboratoire. La bilirubine totale correspond à la bilirubine glucuro-conjuguée plus la bilirubine libre.

Le taux de γ-GT est un indicateur sensible de l'intégrité de la fonction hépatique ; les élévations les plus importantes sont observées dans la cholestase, l'élévation est parallèle à celle des phosphatases alcalines³⁸. La γ-GT est une enzyme qui est excrétée par la bile. Une augmentation des taux sériques de celle-ci peut aussi survenir en cas d'une pancréatite, d'un infarctus du myocarde, de troubles obstructifs pulmonaires chroniques, de petits troubles rénaux, d'hyperthyroïdisme ou dans certains types de cancers³⁷. Les valeurs normales de γ-GT se situent entre 9 et 39 U/l pour les femmes et entre 11 et 62 U/l pour les hommes.

L'INR (International Normalized Ratio), rapport international normalisé est utilisé essentiellement pour la surveillance des traitements anticoagulants oraux par les antivitamines K. L'INR est calculé comme suit :

$$INR = \left(\frac{TP_p}{TP_t} \right)^{ISI} \quad \text{[Equation 2]}$$

Où TP_p est le temps de prothrombine plasmatique du patient à tester, le TP_t est le temps de prothrombine témoins (100%) et où l'ISI est l'indice de sensibilité international spécifique du réactif thromboplastine utilisé. L'INR n'a pas d'unité. La limite supérieure se situe à 1.4.

ANNEXE 8: Détails de la prescription des trois ALISIAs individuelles

Pour le patient N°136 :

	Acides aminés [g]	Glucose [g]	Lipides [g]	Volume [ml]
11.12.2007	7.7	19.2	3.8	100
26.12.2007				
30.12.2007	7.5	18.7	3.7	100
06.01.2008				
07.01.2008	7.0	2.1	3.5	100
12.01.2008				
20.02.2008	7.1	21.4	2.9	100
24.02.2008				
25.02.2008	6.5	22.1	3.7	100
02.03.2008				

Pour patient N° 99 :

	Acides aminés [g]	Glucose [g]	Lipides [g]	Volume [ml]
10.03.2008	8.1	23.6	5.4	100
Sortie				

Pour patient N°286 :

	Acides aminés [g]	Glucose [g]	Lipides [g]	Volume [ml]
12.03.2008	5.1	21.7	4.3	100
30.03.2008				

ANNEXE 9 : Explications des trois taux de triglycérides éliminés

Pour tenter de trouver une explication à ces 3 taux de triglycérides très élevés les dossiers de ces patients ont été étudiés en détails :

Patient N° 200 :

Patiente HIV, 32 ans, 55 kg, BMI de 20.2, admise aux soins intensifs pour un choc septique sur pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*.

Cette patiente est décédée aux soins intensifs après un séjour de 18 jours.

Son premier dosage de triglycéride effectué le lendemain de son admission était de 8.4. Ce dosage extrêmement élevé pourrait s'expliquer par le fait que cette patiente est sous traitement anti-HIV. Les médicaments utilisés pour lutter contre cette maladie ont, en effet, une tendance à faire augmenter les taux de lipides plasmatiques. Le prochain dosage effectué 17 jours après celui-ci n'était que de 3.7

Patient N° 249 :

Patient, 69 ans, 70 kg, BMI de 24.2, admis aux soins intensifs pour un arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire d'origine indéterminée. Ce patient est décédé 4 jours après son admission aux soins intensifs.

Le premier dosage de triglycérides effectué le surlendemain de son admission était de 8.3 tandis que le dosage de triglycérides effectué deux jours plus tard n'était que de 1 mmol/l. Le dosage a donc été considéré comme valeur erronée.

Ce patient n'a reçu aucun apport de lipides.

Patient N° 288 :

Patient, 140kg, BMI de 38.8, motif d'admission aux soins intensifs polytraumatisme sur accident sur la voie publique.

Ce patient est resté 42 jours aux soins intensifs avant d'avoir été transféré aux soins continus de neurochirurgie. Le premier taux de triglycéride, mesuré le surlendemain de son admission était de 8.8. Le taux mesuré 3 jours plus tard n'est plus que de 3 mais cela reste une valeur trop élevée.

Il est remarquable d'observer qu'au moment de la forte hypertriglycémie, le patient recevait également des doses extrêmement élevées de propofol."

Une corrélation importante a été observée entre les taux de triglycérides et les apports de lipides IV de ce patient $R^2 = 0.7467$. Une meilleure corrélation encore a été observée entre les apports de propofol cumulé de 24 heures et les taux de triglycérides ($R^2 = 0.8341$).

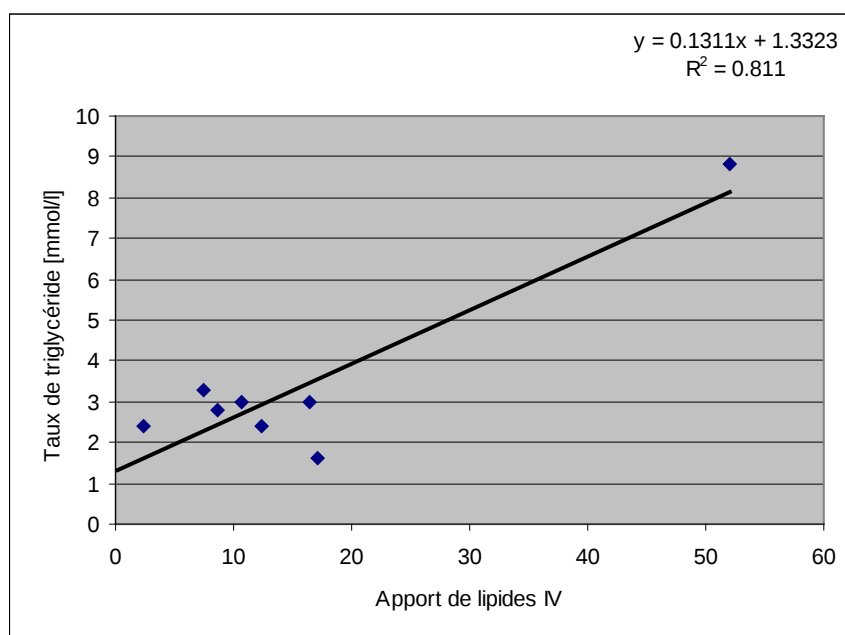


Figure 20 : Corrélation en les taux de triglycérides et les apports de lipides intraveineux chez le patient n° 288

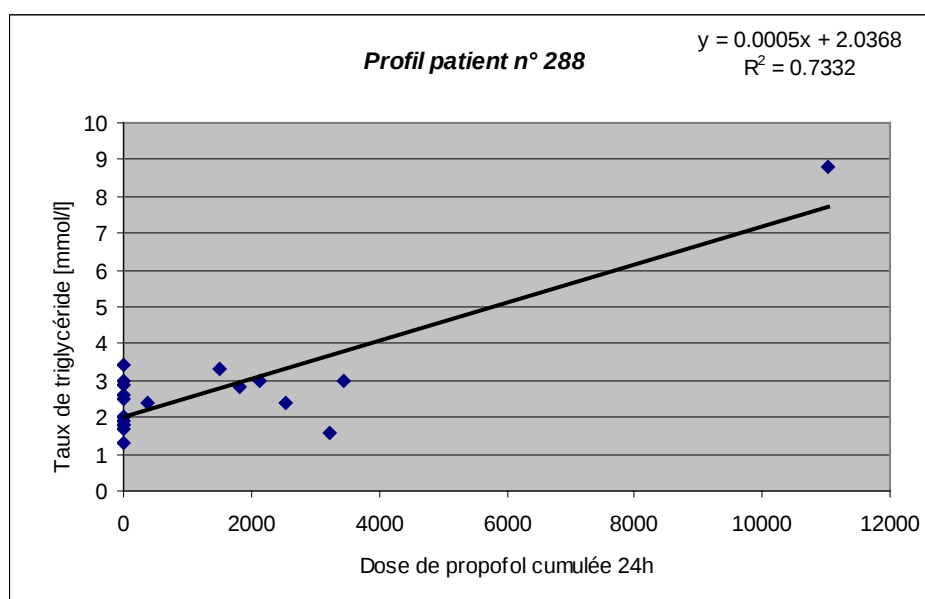


Figure 21 : Corrélation en les taux de triglycérides et les doses de propofol administrées au patient n° 288

Le pic de triglycéride survient au jour 2 de son hospitalisation. Dans les 24 heures qui ont précédé le dosage, le patient a reçu plus de 11 grammes de propofol en plus d'une nutrition entérale (l'isosource protéine fibre). Au jour 5, la concentration de triglycéride redescend à 3.1 mmol/l. Les concentrations plasmatiques de triglycérides de ce patients vont rester au dessus des normes jusqu'au jour 16 avant de

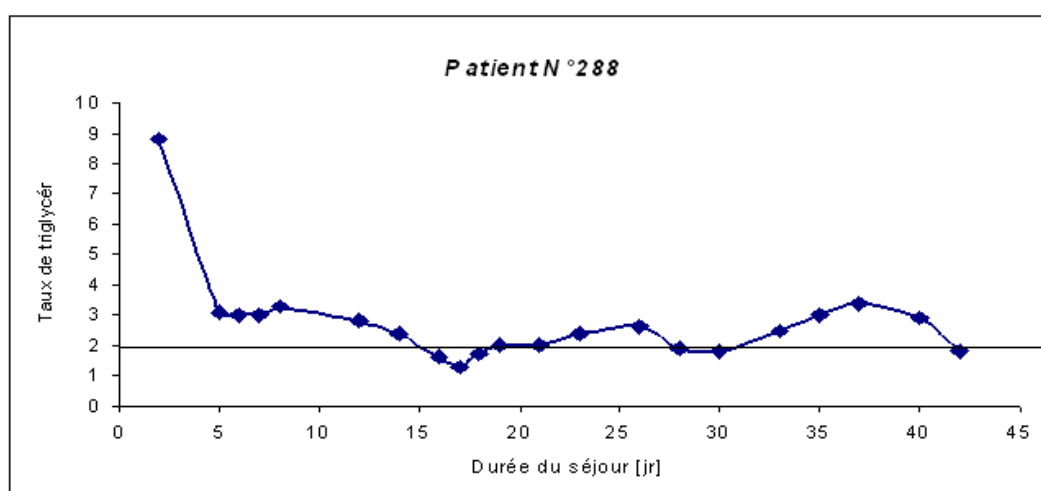


Figure 22 : Evolution des taux de triglycérides du patient n° 288 en fonction du temps

ANNEXE 10: Résultats détaillés de la recherche des facteurs de risques à l'hypertriglycémie

Caractérisation en fonction du sexe :

POUR LES PREMIERS TAUX

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction du sexe (test de Student, $p = 0.82$, test des médiane $p = 0.98$).

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.98$ test des médiane $p = 0.98$).

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.69$ test des médiane $p = 0.89$).

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.84$ test des médiane $p = 0.56$).

POUR LES TAUX AU PIC

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.4242$, test des médiane $p = 0.9834$).

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.5234$, test des médiane $p = 0.9834$).

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.3880$, test des médiane $p = 0.9834$).

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction du sexe (test de Student $p = 0.8393$ test des médiane $p = 0.9834$).

Aucune différence statistiquement significative entre les taux de lipides plasmatiques en fonction du sexe du patient n'a été trouvée.

Caractérisation en fonction de la pathologie :

POUR LES PREMIERS TAUX

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 1.38$, $p = 0.2195$, test de médianes $p = 0.10$).

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.73$, $p = 0.64$, test de médianes $p = 0.10$).

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.99$, $p = 0.45$, test de médianes $p = 0.18$).

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.51$, $p = 0.21$, test de médianes $p = 0.59$).

POUR LES TAUX AU PIC

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.66$, $p = 0.70$, test de médianes $p = 0.38$)

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.40$, $p = 0.90$, test de médianes $p = 0.38$)

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.57$, $p = 0.77$, test de médianes $p = 0.36$)

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.60$, $p = 0.75$, test de médianes $p = 0.68$)

Aucune différence statistiquement significative entre des taux de lipides plasmatiques en fonction les différentes classes de pathologie n'a été observée ni pour les premiers taux, ni pour les taux au pic.

Caractérisation en fonction des dysfonctions organiques possible :

POUR LES PREMIERS TAUX

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 1.38$, $p = 0.2195$, test de médianes $p = 0.10$)

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.73$, $p = 0.64$, test de médianes $p = 0.10$)

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.99$, $p = 0.45$, test de médianes $p = 0.18$)

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.51$, $p = 0.21$, test de médianes $p = 0.59$)

POUR LES TAUX AU PIC

Les log des taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.66$, $p = 0.70$, test de médianes $p = 0.38$)

Les taux de triglycérides ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.40$, $p = 0.90$, test de médianes $p = 0.38$)

Les taux de cholestérol ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.57$, $p = 0.77$, test de médianes $p = 0.36$)

Les taux de cholestérol-HDL ne varient pas en fonction de la pathologie ($F = 0.60$, $p = 0.75$, test de médianes $p = 0.68$)

Aucune différence statistiquement significative entre des taux de lipides plasmatiques en fonction des dysfonctions organiques n'a été observée ni pour les premiers taux, ni pour les taux au pic

ANNEXE 11 : Graphiques supplémentaires de l'évolution des taux de triglycérides en fonction du temps pour les patients ayant eu au moins 3 dosages de triglycérides

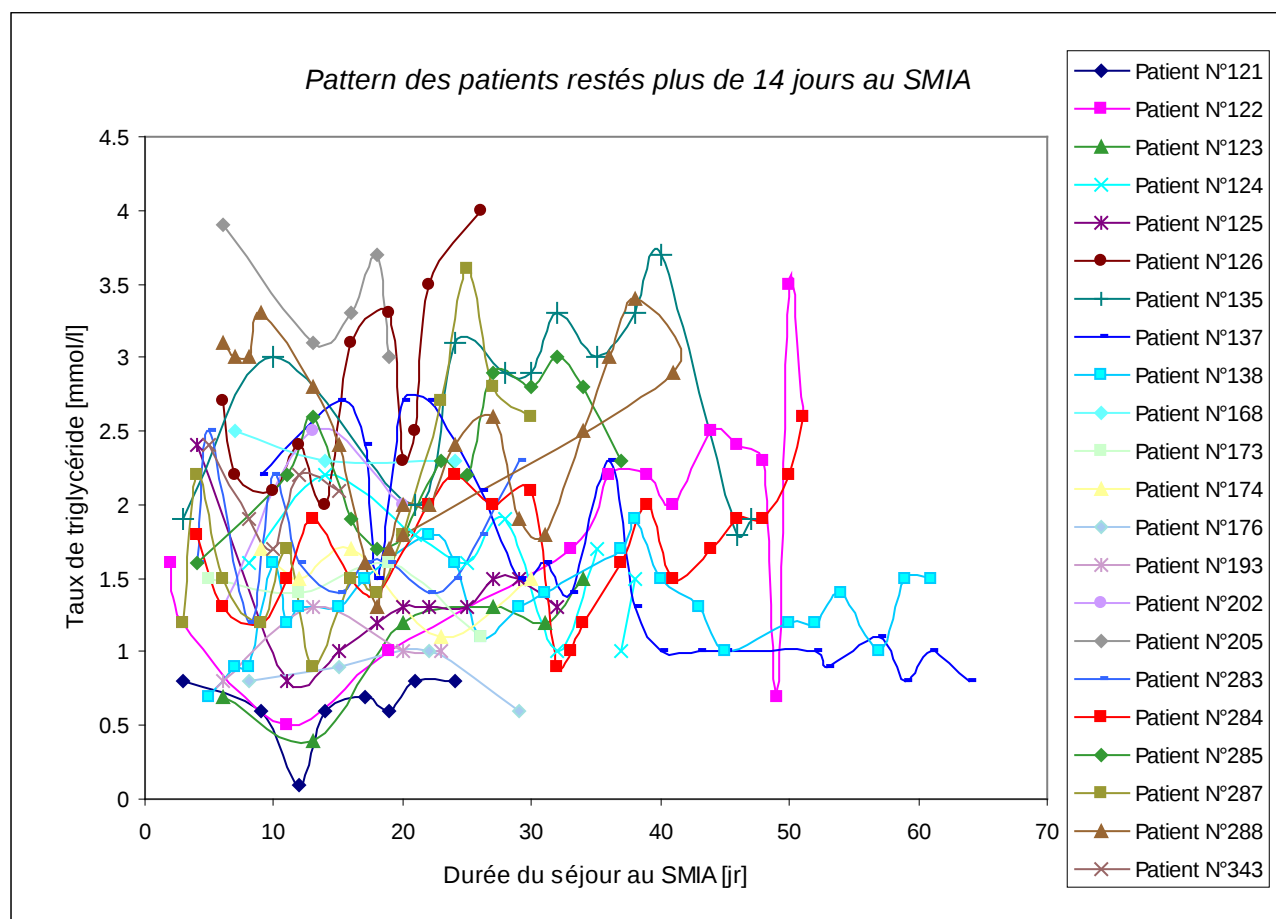


Figure 23: Graphique de l'évolution des concentrations de triglycérides au cours du temps pour les patients étant rester plus de 14 jours aux soins intensifs

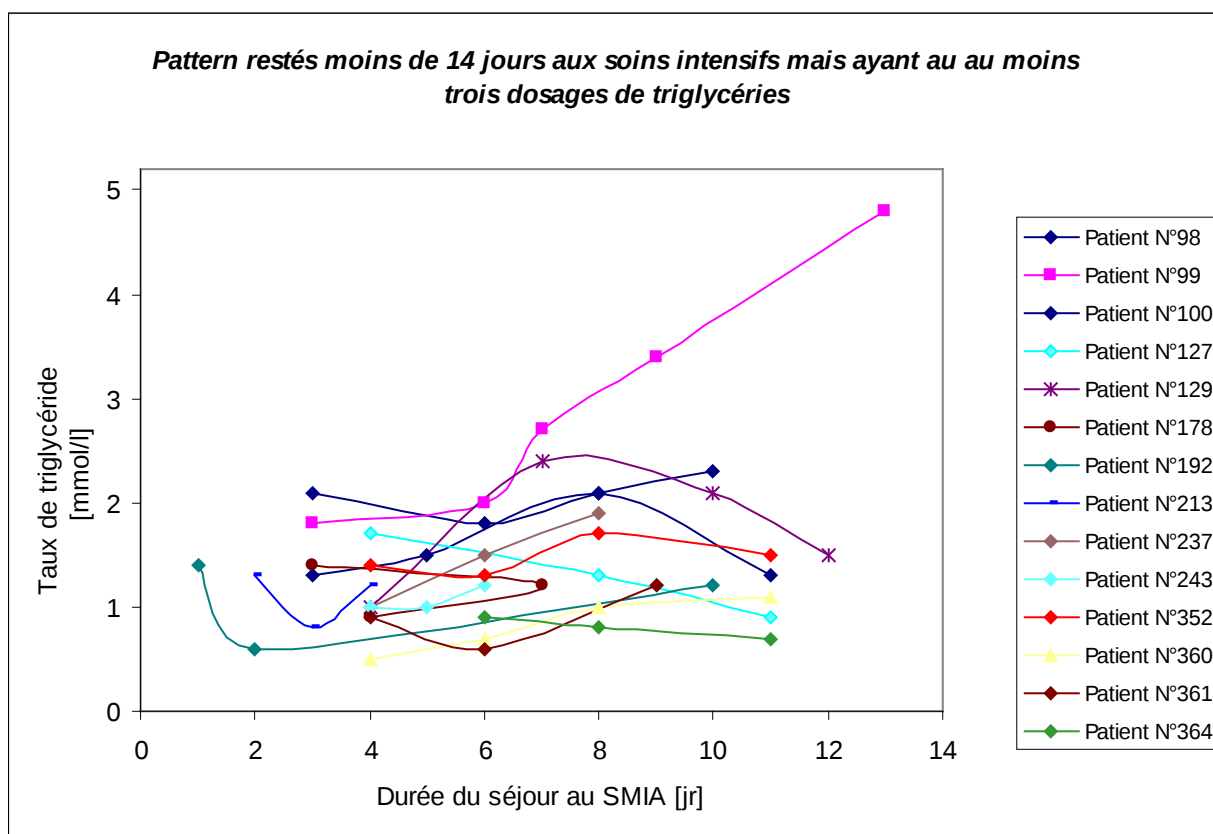


Figure 24 : Graphique de l'évolution des concentrations de triglycérides au cours du temps pour les patients étant rester plus de 14 jours aux soins intensifs

ANNEXE 12 : Fréquence de prescription des nutritions (une par patient)

Tableau 8 : Fréquence de prescription des différentes nutrition, une par patient

Nombre de patients ayant reçu de l'ALISIA-3-std au moins une fois au cours de leur séjour aux soins intensifs...	28
Nombre de patients ayant reçu de l'ALISIA individuelle.....	3
Nombre de patients ayant reçu un Nutriflex 70/240	30
Nombre de patients ayant reçu un Nutriflex Lipid Special	1
Nombre de patients ayant reçu un NutriflexPéri 40/80	2
Nombre de patients ayant reçu un Lipofundin 20%	1
Nombre de patients ayant reçu de l'Isosource Protéine Fibre	87
Nombre de patients ayant reçu de l'Isosource Fibre Standard	6
Nombre de patients ayant reçu de l'Isosource Standard Neutre	7
Nombre de patients ayant reçu de l'Isosource Energy	5
Nombre de patients ayant reçu de l'Intestamine	16
Nombre de patients ayant reçu de SNO-Ensure Plus F	8
Nombre de patients ayant reçu de l'SNO-Ensure Plus d	24
Nombre de patients ayant reçu de l'SNO-Clinuten	9
Nombre de patients ayant reçu de l'SNO-Ressource Energy	7
Nombre de patients ayant reçu du Suplena	7
Nombre de patients ayant reçu du Novasource GI Forte	3
Nombre de patients ayant reçu du Novasource Peptide	1
Nombre de patients ayant reçu du Nepro Abbott	5