

Jean-Christophe DEVAUD

**Facteurs de risque de l'hypertriglycéridémie dans
une unité de soins intensifs**

Une étude exploratoire

Mémoire présenté
à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Genève
dans le cadre du programme de
la maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière (MAS)

Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne
UNIVERSITE DE GENEVE

Janvier 2010

Responsables
Prof. André Pannatier
Prof. René Chioléro
Superviseur
Dr. Pierre Voirol

Résumé

Facteurs de risque de l'hypertriglycéridémie dans une unité de soins intensifs (SI) : une étude exploratoire

Devaud JC, Voirol P, Marques-Vidal P, Tappy L, Rodondi N, Berger MM, Chiolero R, Pannatier A University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland

Introduction :

Malgré les recommandations d'un apport quotidien de lipides de 0.7-1.5 g/kg/j aux SI, les sujets présentant une hypertriglycéridémie > 2 mmol/L (HTG) sont courants. Comme il y a peu de données sur les facteurs de risque d'HTG aux SI, nous avons cherché à déterminer les facteurs en relation avec l'HTG en milieu de SI.

Méthode :

Pendant sept mois, tous les patients avec une durée de séjours ≥ 4 jours dans une unité de SI adultes d'un hôpital universitaire ont été inclus. Les patients ayant mangé des repas normaux ou ayant eu la prescription ou le retrait d'une statine au cours de leur séjour aux SI ont été exclus. Les valeurs maximales de triglycérides (TG) ont été recueillies et les relations entre log-TG et l'apport de lipides (g/kg/j) nutritionnels (entérale et parentérale) et non-nutritionnels (émulsion du propofol) ainsi que la quantité de propofol (mg/kg/j) ont été évalués en utilisant des coefficients de corrélation de Pearson. La corrélation a été considérée comme faible pour des coefficients compris entre 0.1 et 0.3 et moyenne entre 0.4 et 0.6. Un groupe témoin (pas de facteurs de risque d'HTG) a été comparé à 9 groupes de patients à risque d'HTG en utilisant le test de Dunnett (significatif si la valeur p ajustée < 0.05).

Résultats :

Parmi les 293 patients initiaux, 89 ont été exclus pour avoir mangé des repas normaux ou pour avoir eu la prescription ou le retrait d'une statine au cours de leur séjour aux SI. Sur les 204 patients restants, 79 (38.7 %) ont présenté une HTG, même si les recommandations d'apport de lipides ont été suivies. Seuls trois patients (1.5 %) avaient eu un apport combiné de lipides (entéraux et parentéraux) supérieur aux recommandations, compris entre 1.51-1.71 g/kg/j. Des corrélations positives faibles ont été observées avec l'apport de lipides nutritionnels par voie parentérale (0.27), l'apport de tous les lipides

donnés (0.20), l'apport de triglycérides à chaîne longue (LCT) (0.15) et l'apport de LCT par voie parentérale (0.20). Des corrélations moyennes positives ont été observées avec la quantité reçue de lipides du propofol administré en continu (0.40) et la quantité du propofol lui-même administré en continu (0.42). En comparaison avec le groupe témoin (n=81), les patients présentant une insuffisance hépatique (n=6), une pancréatite (n=14), une insulino-résistance sévère (n=2), un sepsis (n=32) et les dyslipidémiques sans statine (n=7) ont présenté des valeurs moyennes de TG significativement plus élevées ($p < 0.05$). Les groupes ayant une cirrhose avec ascite (n=3), un diabète (n=11), une insuffisance rénale chronique (n=6) et les patients avec une statine avant et pendant l'hospitalisation (n=42) avaient des niveaux similaires de TG que le groupe contrôle.

Conclusion :

Lorsque les recommandations d'apport de lipides sont suivies, l'apport en lipides ne semble pas expliquer les HTG observées. Nos résultats montrent que la quantité donnée de propofol (mg/kg/j) et certains facteurs cliniques peuvent être corrélés avec l'HTG aux SI.

Références :

- P. Singer et al. : *Clinical Nutrition* 2009 ; 28 : 387–400
P.E. Marik. et al. : *Critical care clinics* 2006 ; 22 : 151–159
M.T. Baker et al. : *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 860–766

Abstract

Risk factors for hypertriglyceridemia in the intensive care unit (ICU) : an exploratory study

Devaud JC, Voirol P, Marques-Vidal P, Tappy L, Rodondi N, Berger MM, Chiolero R, Pannatier A University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland

Introduction :

Despite guidelines recommending a daily fat intake of 0.7-1.5 g/kg/d in the ICU, subjects with hypertriglyceridemia $>2\text{mmol/L}$ (HTG) are common. As there is limited data on risk factors for HTG in the ICU, we aimed to determine the factors related with HTG in the ICU.

Method :

During seven months, all consecutive patients staying ≥ 4 days in an adult ICU from a University Hospital were enrolled. Patients eating regular meals or having an initiation or withdrawal of statin during their ICU stay were excluded. Peak values of triglycerides (TG) were collected and the relationships between log-TG and fat intake (g/kg/d) from nutritional (enteral and parenteral) and non-nutritional (propofol's emulsion) sources as well as propofol (mg/kg/d) were assessed using Pearson's correlation coefficients. Correlation was considered as small for coefficients between 0.1 and 0.3 and medium for coefficients between 0.4 and 0.6. Nine groups of patients at risk of HTG were further compared to a control group (no risk factors for HTG) by using Dunnett's test (significant if p adjusted value <0.05).

Results :

Of the initial 293 patients, 89 were excluded for eating regular meals or having an initiation or withdrawal of statin during their ICU stay. Of the remaining 204 patients, 79 (38.7%) had HTG, although guidelines for lipids intake were followed. Only three patients (1.5%) had a combined fat intake (enteral and parenteral) between 1.51-1.71 g/kg/d. Small positives correlations were observed with the intake of nutritional parenteral lipids (0.27), intake of all lipids given (0.20), intake of long chain triglycerides (LCT) (0.15), and intake of parenteral LCT (0.20). Medium positives correlations were observed with the amount received of lipids administered with continuous propofol

(0.40) and the amount of active principle of continuous propofol administered (0.42). In comparison with the control group (n=81), patients with hepatic dysfunction (n=6), pancreatitis (n=14), severe insulin resistance (n=2), sepsis (n=32) and dyslipidemia without statin (n=7) had significantly higher mean values of TG (all $p < 0.05$). Groups with cirrhosis and ascites (n=3), diabetes mellitus (n=11), chronic renal failure (n=6) and patients with statin before and during hospitalization (n=42) had similar levels of TG as the control group.

Conclusion :

When guidelines for fat intake in the ICU are followed, modest fat intake does not seem to explain HTG. Our results show that the amount of propofol given (mg/kg/d) and some clinical factors might be correlated with HTG in ICU.

References :

- P. Singer et al. : *Clinical Nutrition* 2009 ; 28 : 387–400
- P.E. Marik. et al. : *Critical care clinics* 2006 ; 22 : 151–159
- M.T. Baker et al. : *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 860–766

Glossaire

ALAT	Alanine aminotransférase
ALISIA	Alimentation soins intensifs adulte
Apo	Apolipoprotéine
ARN	Acide ribonucléique
BMI	Body mass index ou indice de masse corporelle
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
DCI	Dénomination commune internationale
HDL	High density lipoprotein ou lipoprotéine de haute densité
HTG	Hypertriglyceridémie
IDL	Intermediate density lipoprotein ou lipoprotéine de densité intermédiaire
IL	Interleukine
LCT	Long chain triglycerides ou triglycérides à chaîne longue
LDL	Low density lipoprotein ou lipoprotéine de faible densité
LPL	Lipoprotéine lipase
MCT	Medium chain triglycerides ou triglycérides à chaîne moyenne
PMJ	Posologie maximale journalière
SCT	Short chain triglycerides ou triglycérides à chaîne courte
SI	Soins intensifs
SMIA	Service de médecine intensive adulte
TG	Triglycéridémie
TNF	Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale
VLCT	Very long chain triglycerides ou triglycérides à chaîne très longue
VLDL	Very low density lipoprotein ou lipoprotéine de très faible densité
γ-GT	γ -Glutamyltranspeptidase

Avant-propos

Mes sincères remerciements s'adressent en premier lieu au Docteur Pierre Voirol et au Professeur André Pannatier pour la confiance qu'ils m'ont témoigné, leur enrichissante collaboration et leur grande disponibilité tout au long de ce travail de diplôme.

Nombreux sont ceux qui, cette dernière année, ont apporté leur inestimable contribution à ce travail de recherche lors des rencontres pluridisciplinaires. Parmi les personnes dont les commentaires ou la perspicacité nous ont été précieux, je citerai les Professeurs René Chioléro, Mette Berger, Luc Tappy et Philippe Jolliet ainsi que les Priva-docents Nicolas Rondondi et Pedro-Manuel Marques Vidal.

Le docteur Daniel Bardy et toute l'équipe du laboratoire de chimie clinique ont joué un rôle important dans le déroulement de l'étude. La possibilité de leur demander de rajouter des dosages de triglycérides trois fois par semaine a été à l'origine de la faisabilité de ce travail.

Il convient d'adresser des remerciements particuliers à Madame Jocelyne Urfer et Monsieur Arnaud Vernay de l'équipe SICASI¹, qui nous ont permis d'accéder aux bases de données informatiques.

Pour terminer, ces remerciement seraient incomplets sans un bouquet final dédié au Docteur Grégory Podilsky et à Madame Catherine Plüss pour toutes les discussions et précieux conseils concernant les statistiques. En outre, le Docteur Grégory Podisky m'a permis de découvrir le système logiciel de composition de documents \LaTeX ainsi que R, un langage de programmation et d'environnement mathématique utilisés pour le traitement de données et l'analyse statistique.

Bien entendu, je tiens également à remercier mes parents qui m'auront soutenu tout au long de ce travail de diplôme.

1. Système d'Information Clinique aux Soins Intensifs

[À mes parents]

*[Le concept de normalité n'a de sens
qu'aux yeux d'une majorité]
Arthur C. Clarke (1917-2008)*

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Glossaire	vi
Avant-Propos	vii
Table des matières	xi
Liste des tableaux	xii
Table des figures	xiii
1 Introduction	1
1.1 Contexte des soins intensifs	1
1.2 Triglycérides et hypertriglycéridémie	2
1.3 Facteurs influençant la triglycéridémie	4
1.3.1 Lipides dans la nutrition	4
1.3.2 Sédation au propofol	6
1.3.3 Co-médications	7
1.3.4 Etat physiopathologique et dyslipidémie	11
1.4 But du travail	15
2 Méthodes	17
2.1 Cadre de l'étude	17
2.2 Protocole	18
2.3 Critères d'inclusion	18
2.4 Extraction des données	18
2.4.1 Base de données Metavision	18
2.4.2 Archimede - Consultation du dossier médical	21
2.5 Mise en forme des données extraites	23
2.5.1 Table "patients"	23
2.5.2 Table "valeurs laboratoires lipides"	23

2.5.3	Table "médicaments"	23
2.5.4	Table "nutritions"	24
2.5.5	Table "valeurs laboratoires"	24
2.5.6	Tables de saisie manuelle	25
2.5.7	Compilation des tables	30
2.6	Stratification des patients	30
2.7	Statistiques	31
2.7.1	Analyses descriptives	31
2.7.2	Comparaison des groupes	31
2.7.3	Corrélations	31
3	Résultats	33
3.1	Inclusion des patients	33
3.2	Description du collectif	33
3.3	Répartition et fréquence des triglycéridémies	35
3.4	Comparaison selon stratification	36
3.4.1	Classes conventionnelles de pathologie	36
3.4.2	État métabolique	37
3.5	Corrélations	38
3.5.1	Rôle de la phase inflammatoire	38
3.5.2	Apports de lipides	39
3.5.3	Apports de propofol	39
3.5.4	Autres corrélations	40
4	Discussion	41
4.1	Répartition et fréquence des hypertriglycéridémies	41
4.2	Comparaison selon stratification : rôle des facteurs cliniques	42
4.2.1	Cirrhose avec ascite	42
4.2.2	Diabétiques de type 2	42
4.2.3	Insuffisance rénale chronique	42
4.2.4	Patients avec statine avant et pendant l'hospitalisation	43
4.2.5	Dysfonction hépatique	43
4.2.6	Pancréatite	44
4.2.7	Résistance sévère à l'insuline	44
4.2.8	Sepsis	45
4.2.9	Dyslipidémie sans statine	45
4.3	Corrélations	46
4.3.1	Rôle de la phase inflammatoire	46
4.3.2	Apports de lipides	46
4.3.3	Apports de propofol	48
4.3.4	Autres corrélations	49

4.4	Limitations de l'étude	51
4.4.1	Patients inclus	51
4.4.2	Metavision	52
4.4.3	Archimede	52
5	Conclusion	53
5.1	Rôle des facteurs cliniques	53
5.2	Rôle du propofol	53
5.3	Perspectives	54
5.3.1	Utilisation d'oméga-3 en soins intensifs	54
5.3.2	Utilisation des statines aux soins intensifs	55
5.3.3	Outil de mesure de la résistance à l'insuline	56
	Bibliographie	57
A	Protocole NUTSIA	68
B	Composition des nutritions	72
C	Description du groupe témoin	75
D	Description du groupe sepsis	79
E	Description du groupe pancréatite	83
F	Description du groupe diabète	87
G	Description du groupe des dysfonctions hépatiques	91
H	Description du groupe des insuffisants rénaux chronique	95
I	Description du groupe des cirrhotiques avec ascite	99
J	Description du groupe des résistants sévère à l'insuline	103
K	Description du groupe ayant eu une statine avant et pendant hospitalisation	107
L	Description des dyslipidémiques sans statines	111
M	Description de tous les patients	115
N	Stratification selon pathologie	119

Liste des tableaux

1.1	Effet des statines sur la triglycémie	8
1.2	Effets d'autres médicaments sur la triglycémie	11
2.1	Score de Child-Pugh	30
3.1	Description de la population étudiée	34
3.2	Répartition des triglycémies	35
3.3	Comparaison multiple des moyennes : test de Dunnett	38
3.4	Corrélations entre valeurs laboratoire et log-triglycémies	38
3.5	Corrélations entre lipides et log-triglycémies	39

Table des figures

1.1	Cycle simplifié des triglycérides	3
3.1	Fréquence des triglycéridémies	36
3.2	Boîtes à moustaches des différents états métaboliques	37
3.3	Relation entre l'apport de propofol et la triglycéridémie	40

Chapitre 1

Introduction

1.1 Contexte des soins intensifs

La médecine intensive est un champ d'activité multidisciplinaire qui prend en charge des patients souffrants ou susceptibles de souffrir de la défaillance d'un ou de plusieurs systèmes organiques causée par une maladie ou un accident, et qui met en danger leur vie. Les changements qui interviennent dans le domaine de la prise en charge ou de l'évolution clinique du patient ne sont pas que quotidiens ; ils se présentent d'heure en heure, parfois de minute en minute. Le suivi de ces patients est assuré 24 heures sur 24 par des équipes médicales et infirmières spécialisées par l'entremise d'observations et d'interventions immédiates ou continues, de façon à guérir ou à éviter des complications.

Suite à l'agression dont ils sont victimes, les patients nécessitant des soins intensifs présentent tous un hypermétabolisme associé à une réaction catabolique intense entraînant une dénutrition avec perte de la masse maigre, qui est de la masse corporelle métaboliquement active [1]. En cas de dénutrition préexistante, la situation est encore aggravée. Le risque d'une dénutrition est encore majoré lors de l'hospitalisation par les investigations nécessaires qui peuvent provoquer des interruptions de la nutrition des patients. Sur la base de ces constats, un appui nutritionnel précoce fait partie des stratégies permettant de limiter l'importance des phénomènes précités [2]. Cette idée est soutenue par la littérature [3–5] qui rapporte que la présence d'un protocole de nutrition en soins intensifs améliore l'appui nutritionnel et réduit les évolutions défavorables, notamment par une diminution de la durée de ventilation mécanique. En février 2006, l'introduction d'un protocole de nutrition interdisciplinaire (projet NUTSIA¹) a amé-

1. NUTrition Soins Intensifs Adultes

lioré le processus de prise en charge nutritionnelle dans le service et semble en particulier avoir amélioré la détection des patients à risque [6]. En pratique, le protocole NUTSIA apporte un dépistage des patients pour lesquels une assistance nutritionnelle est requise ou à envisager et permet d'évaluer le degré de risque nutritionnel. Selon l'aptitude du patient à s'alimenter, cette assistance nutritionnelle prend la forme de suppléments nutritifs oraux ou encore d'une nutrition artificielle entérale ou parentérale. Ces nutrices artificielles sont le plus souvent sous forme d'émulsion incluant glucides, acides aminés et lipides. En outre, une surveillance lors de nutrition artificielle au travers de bilans métaboliques est effectuée (cf. Annexe A, p.68).

Lors de nutrition artificielle, la triglycéridémie doit être vérifiée régulièrement afin d'apprécier la tolérance du patient de soins intensifs aux émulsions lipidiques.

1.2 Triglycérides et hypertriglycéridémie

Les triglycérides, le cholestérol libre, le cholestérol estérifié, et les phospholipides font partie de la fraction lipidique des lipoprotéines [7]. La fraction protéique de ces complexes macromoléculaires est constituée de diverses apolipoprotéines et permet l'acheminement des triglycérides, substrat énergétique, et du cholestérol, constituant indispensable à la physiologie des membranes cellulaires et à la synthèse des stéroïdes. Ces lipoprotéines participent également au transport plasmatique des vitamines liposolubles. Les apolipoprotéines sont des cofacteurs enzymatiques et des ligands de récepteurs spécifiques. Le métabolisme des lipoprotéines est influencé de façon majeure par leur structure et leurs variations génétiques. Leur composition en lipides et en apolipoprotéines détermine leurs propriétés physico-chimiques et biologiques.

Il existe essentiellement quatre types de lipoprotéines :

- les chylomicrons, synthétisés par les entérocytes, transportent les triglycérides d'origine alimentaires,
- les VLDL, d'origine hépatique, transportent les triglycérides endogènes. La lipolyse intravasculaire des chylomicrons et des VLDL aboutit respectivement à la formation de reste de chylomicrons et des LDL,
- les LDL transportent le cholestérol vers les cellules périphériques. L'internalisation des LDL se fait surtout grâce à la reconnaissance de l'apoB100 par le récepteur aux LDL. Les LDL constituent la fraction la plus athérogène des lipoprotéines,
- les HDL captent le cholestérol au niveau des cellules périphériques et permettent son retour au foie, d'où leurs propriétés antiathérogènes.

La figure 1.1 regroupe les différentes lipoprotéines riches en triglycérides (adapté de [8]).

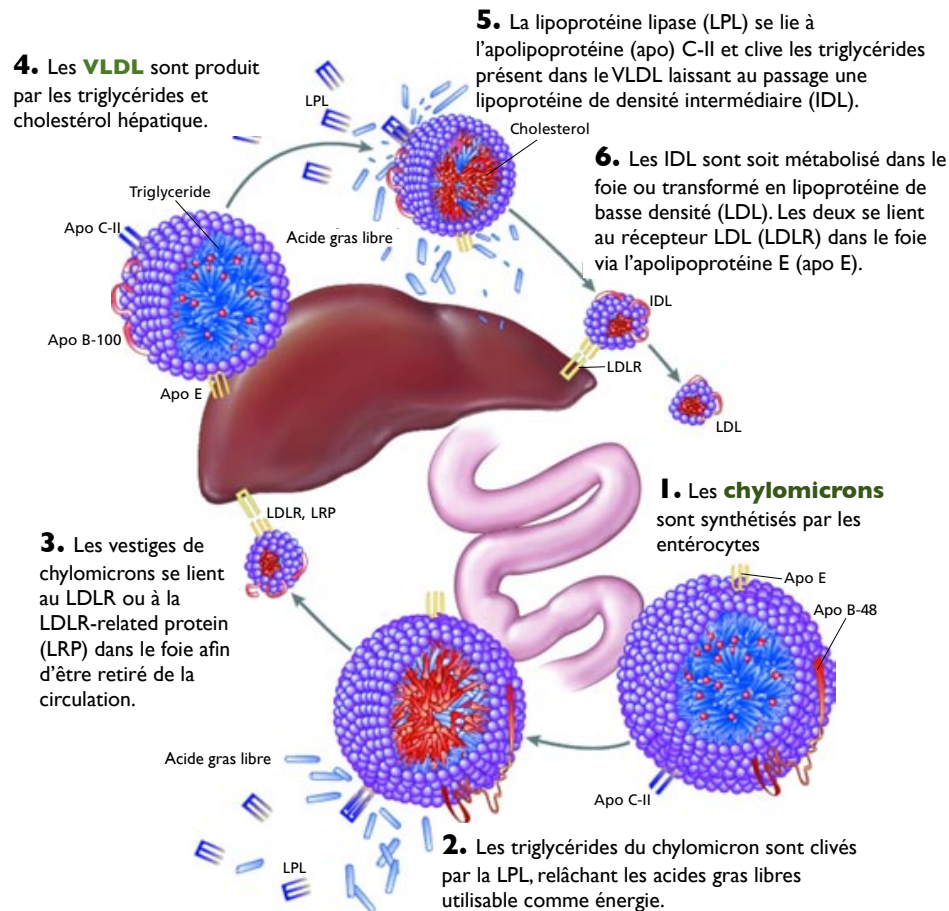


FIGURE 1.1 – Cycle simplifié des triglycérides

Le métabolisme lipidique chez les patients de soins intensifs peut être influencé tant par des facteurs exogènes qu'endogènes, et il n'est pas rare d'observer des dyslipidémies [9–13].

Selon une étude rétrospective de nature observatoire menée dans le service de médecine intensive adulte (SMIA), 1/3 des patients observés ($n = 130$) ont présenté au moins une fois une hypertriglycéridémie (> 2 mmol/L) et 1/10, des taux supérieurs à 3 mmol/L [14]. À l'heure actuelle, les conséquences cliniques de l'hypertriglycéridémie sont encore mal connues même si des cas de pancréatite aiguë [9–13], de stéatose hépatique [1], de retard de réveil, de lipémie rétinienne [10], d'une majoration du risque infectieux par une perturbation du système réticulo-endothélial [1, 11], de coagulopathie [10, 15, 16], de perturbation neurologique [10] ou d'insuffisance respiratoire [10, 11, 17] ont été rapportés et sont largement discutés dans la littérature.

1.3 Facteurs influençant la triglycéridémie

Les principaux facteurs connus chez le patient de soins intensifs qui influencent la triglycéridémie sont essentiellement les co-médications, la physiopathologie, les apports lipidiques de la nutrition et de la sédation.

1.3.1 Lipides dans la nutrition

Les acides gras utilisés lors de nutrition entérale et parentérale peuvent être classifiés [18] en fonction de leurs caractéristiques structurales comme la longueur de la chaîne carbonée, la présence et la position d'une double liaison carbone-carbone ainsi que leur configuration (c.-à-d. cis et trans). D'une façon générale, on peut les classifier comme étant saturés (pas de double liaison) ou insaturés (une, voire plusieurs doubles liaisons) en distinguant les mono-insaturés (une double liaison) et les poly-insaturés (deux doubles liaisons ou plus). En fonction de la longueur de la chaîne, les acides gras sont appelés triglycérides à chaîne courte (SCT : < 8 carbones), triglycérides à chaîne moyenne (MCT : 8-14 carbones), triglycérides à longue chaîne (LCT : 16-20) et triglycérides à très longue chaîne (VLCT : >20 carbones). La composition en acides gras des triglycérides formant les émulsions influence largement leur hydrolyse par la lipoprotéine lipase. Les MCT sont caractérisés par une plus grande solubilité dans la surface phospholipidique que les LCT les rendant ainsi plus disponibles pour une hydrolyse par la lipoprotéine lipase [19]. Ainsi, les préparations ne contenant que des MCT sont hydrolysées nettement plus vite que des émulsions de LCT. Dans les émulsions contenant un mélange des deux types de triglycérides (LCT et MCT), les MCT sont hydrolysés plus rapidement laissant les particules résiduelles progressivement enrichies en LCT. Ceci explique pourquoi le métabolisme des acides gras est largement dépendant des caractéristiques du rapport LCT/MCT des émulsions lipidiques [19–22].

Dans la pratique courante aux soins intensifs du CHUV, il est préconisé de ne pas dépasser un apport parentéral ou entéral de lipide égal à 1 g/kg/jour.

Nutrition entérale et triglycérides

La majorité des acides gras présents dans les nutriments entéraux sont des LCT provenant d'huiles de soja, maïs, colza, tournesol ou de poisson. Certains mélanges contiennent des MCT (18 à 57 % des lipides totaux) apportés par l'huile de coprah ou

de palme qui auraient l'avantage d'être absorbés rapidement et directement par voie portale en l'absence de sécrétion biliaire ou pancréatique et qui sont métabolisés en l'absence de la carnitine acyl-transférase (une des enzymes nécessaires à l'introduction des acides gras dans la mitochondrie en vue de la production d'énergie) souvent déficiente chez les patients dénutris [20]. Une revue [23] a rapporté que l'absorption intestinale des graisses alimentaires est particulièrement efficace en raison d'un captage entérocytaire non limitant, de redondances métaboliques multiples (l'absence d'une protéine de transport étant partiellement compensée par la présence d'une autre) et d'un stockage ponctuel des triglycérides sous la forme de vésicules d'attente. Ceci permet de limiter la perte des lipides qui sont des nutriments à très haute densité énergétique. Du point de vue des patients de soins intensifs, cette efficacité est avantageuse afin d'éviter une dénutrition lorsque l'intestin fonctionne [24]. La teneur plasmatique en triglycérides dépend du niveau de sécrétion des chylomicrons par les entérocytes (cf. Figure 1.1, p.3) et de leur dégradation dans la circulation sanguine. La lipoprotéine lipase (LPL) conditionne la clairance des triglycérides des chylomicrons et cette activité est elle-même dépendante du rapport ApoCII/ApoCIII (produit par l'intestin) présent à la surface de ces macromolécules. Ce rapport joue un effet régulateur déterminant puisque l'ApoCII est un coactivateur de la LPL alors que l'ApoCIII a un effet inverse [25]. L'efficacité de la clairance des triglycérides des chylomicrons est inversement proportionnelle au nombre de ces particules [26]. Tous les éléments qui modulent ces paramètres (type et quantité de lipides, rapport en apoprotéines, etc...) affectent la triglycéridémie. Cependant, seuls quelques cas d'hypertriglycéridémies associées à une nutrition entérale ont été rapportés dans littérature [27–29]. Il n'existe pas à ce jour des recommandations [30, 31] visant à limiter l'apport de lipides lors de l'administration de nutrition entérale.

Nutrition parentérale et triglycérides

Contrairement à la nutrition entérale qui exploite une voie physiologique, la nutrition parentérale totale (c.-à-d. qui contient glucides, acides aminés et lipides) consiste à apporter des nutriments qui ne passent pas par les intestins et par conséquent, qui n'entraînent pas de synthèse de chylomicrons (cf. Figure 1.1, p.3) par les entérocytes [21]. Les émulsions lipidiques présentes dans les nutriments parentéraux ont été développées sur le modèle du chylomicron [13, 32]. Elles sont utilisées pour fournir aux tissus des acides gras provenant des triglycérides. Ces particules d'émulsions sont différentes des chylomicrons, car elles ne contiennent pas d'apolipoprotéines, mais dès leur perfusion dans la circulation sanguine [21], elles peuvent fixer des apolipoprotéines échangeables (p.ex. ApoCII, ApoCIII, ApoE etc...) par transfert à partir des HDL, acquérir des esters de cholestérol à partir des HDL et LDL circulantes et subir une hydrolyse intravasculaire d'une partie des triglycérides par la lipoprotéine lipase endothéliale. Ces différentes

étapes modifient leur composition et réduisent la taille des particules pour les convertir en particules résiduelles appauvries en triglycérides, mais enrichies en cholestérol estérifié. La clairance [33] de ces particules résiduelles artificielles serait plus précoce que celles des restes de chylomicrons et passerait plutôt par une captation directe qui ne toucherait pas que le foie, mais également de nombreux tissus ou cellules. La composition en acides gras des nutriments parentéraux est différente de celle des chylomicrons et varie entre les préparations existantes. Le métabolisme de ces acides gras peut donc être fortement différent en fonction de la préparation. La composition en triglycérides et la taille des particules de l'émulsion [34, 35] influence la capacité à fixer les apolipoprotéines, la lipolyse par la lipoprotéine lipase et surtout la captation des particules résiduelles artificielles. Ces phénomènes [35, 36] influencent non seulement la clairance plasmatique des acides gras perfusés, mais aussi la répartition des composants de lipides entre les différents tissus.

La complication métabolique majeure connue et associée à la nutrition parentérale est l'hypertriglycéridémie. Dans une étude multicentrique, ce phénomène a été rapporté avec une incidence de 33% chez 260 patients recevant des lipides à raison de 0.83 ± 0.37 g/kg/jour [12]. Même si la capacité d'élimination maximale des lipides chez un adulte est d'environ 3.8 g/kg/jour [13, 37], la littérature [12, 38] n'a cessé de recommander au fil des années une diminution des apports lipidiques pour atteindre 0.7 à 1.5 g/kg/jour [18] dans l'optique de réduire les complications associées à l'administration intraveineuse d'émulsions lipidiques.

Les nutriments parentéraux du commerce ne correspondent pas aux besoins des patients de soins intensifs. C'est la raison pour laquelle, la pharmacie du CHUV fabrique des nutriments parentéraux adaptés à ce type de patient. Il s'agit de l'ALISIA standard et l'ALISIA individuelle. Ces nutriments contiennent des émulsions lipidiques de type LCT/MCT qui sont plus facilement métabolisables [19–22]. A noter que la quantité de lipides présents dans l'ALISIA standard est beaucoup plus faible que dans les spécialités du commerce (cf. Annexe B, p.72).

1.3.2 Sédation au propofol

Le propofol est l'agent sédatif le plus utilisé au SMIA à raison de 68% des séquences de sédation [39]. Cette molécule est un composé phénolique très liposoluble et se présente en solution dans une émulsion lipidique à 10% avec un rapport LCT/MCT de 100 :0² à

2. 1 mL = 0.1 g de LCT

50 :50³ [40,41]. L'hypertriglycéridémie est habituellement expliquée par la surcharge en lipide. Cependant, la quantité des lipides perfusés avec le propofol est habituellement inférieure aux doses recommandées en nutrition parentérale [40]. La recommandation locale au SMIA en vue de limiter l'apport de lipides est d'utiliser la solution de propofol à 2%. En cas d'hypertriglycéridémie chez les patients recevant de grandes quantités de propofol (p.ex : les patients sous neurosédation,etc.), il est recommandé d'utiliser la spécialité contenant une émulsion LCT/MCT.

Aucune corrélation entre l'utilisation de propofol et une augmentation de la triglycéridémie n'a pu être établie lorsque la période d'administration est inférieure à 72 heures [16]. Par contre, une hypertriglycéridémie est fréquemment observée au-delà de 72 heures d'administration [15,42]. Pour une durée de sédation de 7 jours, l'élévation de la triglycéridémie serait d'environ 3 à 4 fois la normale [15]. Dans une étude prospective randomisée comparant midazolam et propofol 1%, Barrientos-Vega et al. [42] relèvent 20% d'hypertriglycéridémie (> 5.65 mmol/L) dans le groupe traité par propofol pour une durée moyenne de sédation de 140 heures (six jours environ). La normalisation de la triglycéridémie était obtenue dans les 72 heures après l'arrêt du traitement. Ainsi, si la littérature rapporte que l'hypertriglycéridémie est observée le plus souvent pour des doses élevées de propofol, elle n'est pas directement corrélée à la quantité totale de lipides perfusés [40,42,43]. Le mécanisme avancé pour expliquer les anomalies lipidiques observées sous propofol est celui d'un effet pharmacologique de la molécule qui bloquerait le transport et le métabolisme mitochondrial des acides gras [41,44–46]. Que ce soit à propos de l'apport lipidique ou du mécanisme pharmacologique du propofol, une vigilance particulière s'impose lorsqu'une nutrition parentérale est administrée en même temps que le propofol : la quantité de lipides perfusés devrait être ajustée à celle apportée par l'émulsion du propofol. Compte tenu des risques liés à l'hypertriglycéridémie, la littérature [47–49] recommande de surveiller régulièrement la concentration plasmatique de triglycérides au cours de la sédation prolongée avec le propofol.

1.3.3 Co-médications

Lorsqu'un patient arrive aux soins intensifs, il peut avoir toute une série de co-médications prescrites pendant ou avant son séjour qui peuvent avoir une influence sur le profil lipidique. En plus des molécules hypolipémiantes, certains médicaments ont une influence significative bénéfique ou délétère sur la triglycéridémie.

3. 1 mL = 0.05 g de LCT et 0.05g de MCT

Statines

Les statines, inhibiteurs compétitifs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase, sont impliquées dans la synthèse endogène du cholestérol [50] et induisent une diminution des niveaux de triglycérides. Sur le plan biologique, il y a une augmentation des récepteurs des LDL hépatiques qui entraîne une diminution des concentrations circulantes de LDL par augmentation de leur clairance hépatique (cf. Figure 1.1, p.3). L'augmentation de la clairance hépatique des LDL est complétée par une dégradation intracellulaire accrue de l'apo B, constitutive des LDL, et une diminution de sécrétion hépatique des VLDL, riches en triglycérides, par défaut d'assemblage [51].

Les valeurs de la table 1.1 (adapté de [51]) reflètent l'efficacité relative des différentes statines rencontrées aux soins intensifs sur la triglycéridémie.

TABLE 1.1 – Effet des statines sur la triglycéridémie

Statine	PMJ	Effet sur les TG
Atorvastatine	80 mg	-37%
Pravastatine	40 mg	-24%
Simvastatine	80 mg	-18%

PMJ : Posologie maximale journalière ; TG : triglycérides

Ainsi, les statines baissent les niveaux des triglycérides de 10 à 30% et montrent une efficacité relative différente en fonction de la molécule et de la dose prescrite.

Insulines

L'hyperglycémie et la résistance relative à l'insuline sont fréquentes chez les patients de soins intensifs, même si ces derniers n'ont jamais présenté de diabète [52]. L'insuline permet de réduire les complications associées à une hyperglycémie (p.ex. : infections, troubles de la cicatrisation, etc.) et joue également un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme lipidique.

Pour ce qui est du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible, ce qui provoque un effet antilypolytique qui favorise le stockage des triglycérides dans l'adipocyte réduisant ainsi le déversement d'acides gras dans la circulation sanguine [53].

Sur le plan hépatique chez le sujet sain, l'insuline inhibe la production de VLDL (-67 %) et des ApoB des VLDL (-52 %) [54, 55]. L'effet de réduction de production de

VLDL apparaît non seulement en diminuant les concentrations circulantes des acides gras libres (limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte [55].

L'insuline favorise le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides tels que les chylomicrons, les restes de chylomicrons, les VLDLs et les IDLs (cf. Figure 1.1, p.3) par son action stimulatrice sur la lipoprotéine lipase. De plus, l'insuline provoque également une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux témoignant ainsi d'un effet positif direct sur sa synthèse [56].

Héparines

L'héparine est largement utilisée dans le traitement des maladies thromboemboliques aiguës ou en prophylaxie chez les patients de soins intensifs. En plus de son activité anticoagulante, l'héparine possède une activité marquée sur le métabolisme lipidique. La littérature rapporte [57] qu'une administration en continu d'héparine (1000 UI/h) provoque non seulement une augmentation des concentrations circulantes de chylomicrons mais également une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) dès le 4e jour de traitement (1.8 ± 1.1 contre 4.1 ± 1.3 μmol d'acide gras libre/mL/heure respectivement). Une autre étude [58] a rapporté une diminution de l'activité de la LPL de 35 à 44%.

Selon plusieurs études [58–60], l'héparine relâcherait la LPL de son ligand endothélial, l'héparane-sulfate, afin de former un complexe héparine-lipase dont l'effet diffère selon que l'héparine est administrée en bolus ou en perfusion. L'héparine administrée sous forme de bolus provoque une lipolyse par augmentation de l'activité de la LPL accélérant ainsi la vitesse d'élimination des lipides exogènes présents dans la circulation. En pratique, l'administration d'héparine en bolus n'est jamais utilisée aux soins intensifs. Par contre, l'héparine donnée en perfusion va mobiliser toutes les lipoprotéines lipases disponibles et lorsqu'il y aura une administration de lipides par perfusion ou par voie entérale, il y aura un risque d'accumulation des triglycérides.

Catécholamines

Les catécholamines (noradrénaline, dobutamine, adrénaline, et dopamine) qui sont essentiellement utilisées en médecine intensive dans le traitement des chocs circulatoires d'origine hémorragique, septique, obstructif ou encore cardiogénique [61] ont également

un effet sur le métabolisme des lipides.

Les catécholamines endogènes ou exogènes [62, 63] activent le système sympathique qui est le régulateur principal des processus de lipolyse pour ce qui est du tissu adipeux. Les catécholamines β -adrénergiques stimulent l'adénylate cyclase des adipocytes. Il y a alors augmentation des concentrations d'AMP cyclique, ce qui active la lipase hormono-dépendante et la lipolyse.

Le tissu adipeux viscéral est plus sensible aux stimuli lipolytiques des catécholamines et moins sensible à l'action antilipolytique de l'insuline (cf. Insulines, p.8). Ainsi, la libération d'acides gras par le tissu adipeux viscéral au travers du système porte stimule la synthèse des VLDL, riche en triglycérides, et la néoglucogenèse hépatique [64].

Corticoïdes

Les corticoïdes sont couramment utilisés aux soins intensifs pour leur effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur, substitutif en cas de dysfonction surrénalienne et comme agent potentialisant les effets bloquant neuromusculaires [65]. Ils ont également un effet stimulant sur la lipolyse et élèvent la concentration plasmatique en acides gras.

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes [66] sur le métabolisme lipidique est pratiquement identique à celui des catécholamines (cf. Catécholamines, p.9). La réponse lipolytique s'explique également par une augmentation de la quantité d'AMP cyclique dans le tissu adipeux entraînant l'activation de la lipase hormono-dépendante. En outre, ils diminuent la consommation périphérique des triglycérides en inhibant au niveau musculaire l'activité de la lipoprotéine lipase [62]. Une thérapie par corticoïde peut ainsi entraîner une hypertriglycéridémie [11, 67].

Autres classes médicamenteuses

L'histoire médicamenteuse d'un patient peut avoir une influence significative sur son profil lipidique ainsi qu'un effet bénéfique ou délétère sur le risque de maladie cardiovasculaire. Le tableau 1.2 en page 11 (adapté de [68]) récapitule les différents médicaments pouvant avoir un effet sur le profil lipidique des patients à leur arrivée aux soins.

Les médicaments pris quotidiennement peuvent contribuer de façon significative à

modifier le profil lipidique des patients. Ceci contribue à augmenter la variabilité de leur triglycéridémie [68].

TABLE 1.2 – Effets d’autres médicaments sur la triglycéridémie

Classe thérapeutique	Effet sur les triglycérides
Système cardiovasculaire	
Diurétiques	
Diurétiques thiazidique	↑ 5-15%
Diurétiques de l’anse	↑ 5-15%
β -Bloquants	↑ 10-40%
Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine	↑ (?)
α -Bloquants	↓ 2-14%
Anti-infectieux à usage systémique	
Inhibiteurs de la protéase	
Ritonavir	↑ 200-300%
Indinavir/nelfinavir	↑ 0-55%
Système nerveux central	
Antipsychotiques	
Clozapine	↑ 35-48%
Autres	↑ 0-51%
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	
Immunosuppresseurs	↑ 0-70%

1.3.4 Etat physiopathologique et dyslipidémie

Les situations cliniques et métaboliques telles que la dyslipidémie, la dysfonction hépatique, le diabète, l’insuffisance rénale chronique, la pancréatite et le sepsis ont été associées à l’hypertriglycéridémie.

Les dyslipidémies avant hospitalisation aux soins intensifs peuvent dépendre d’une cause génétique ou d’une cause secondaire tel que le diabète, l’obésité, l’insuffisance rénale chronique ou l’alcool [8, 69]. Ces patients reçoivent parfois une statine (cf. Statines p.8) dans l’optique d’assurer un effet hypolipémiant qui diminuera la survenue d’un risque cardiovasculaire [70]. Une étude de cohorte [69] (n=6188) dans la ville de Lausanne (Suisse) a montré qu’environ 1/3 des patients suivis présentaient une dyslipidémie (32%) et que la prévalence était plus élevée chez les hommes (42.7%) que chez les femmes (26.6%). Une statine leur est prescrite lorsqu’ils présentent un infarctus du

myocarde (69%), un accident vasculaire cérébral (33%) et dans 70% des cas lorsqu'ils ont eu un pontage aorto-coronarien.

Dysfonction hépatique et cirrhose

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des chylomicrons et la synthèse des VLDL (cf. Figure 1.1, p.3). Sa défaillance aigüe contribue dans une large mesure à induire une hypertriglycéridémie chez les patients de soins intensifs. Une étude rapporte que les patients de soins intensifs qui reçoivent une nutrition parentérale et qui présentent une défaillance hépatique sont à haut risque de présenter une hypertriglycéridémie [71]. C'est pour cette raison que certains auteurs [13, 31, 72, 73] préconisent d'avoir une attention particulière chez les patients de réanimation ayant une dysfonction hépatique afin d'éviter une hypertriglycéridémie. L'hypertriglycéridémie dans le contexte d'une défaillance hépatique sévère présentée pendant le séjour d'un patient aux soins intensifs n'a pratiquement pas été étudiée.

Les émulsions lipidiques contenant un mélange de triglycérides à chaîne longue et de triglycérides à chaîne moyenne sont à préférer chez les patients de réanimation atteints d'une dysfonction hépatique chez lesquels un besoin d'apport calorique élevé est nécessaire afin de limiter les complications liées à l'apport élevé de triglycérides à chaîne longue [72]. Cet avantage théorique reste néanmoins discuté dans la littérature [22, 74].

Diabète

L'insuline (cf. p.8) a un rôle essentiel dans le métabolisme lipidique. Les diabétiques de type 2 présentent une hypertriglycéridémie [8] essentiellement due à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des IDL [75]. L'augmentation de la triglycéridémie est liée à plusieurs facteurs, dont la résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline à la production et la sécrétion des VLDL, une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres) et le cas échéant à une augmentation de la lipogénèse dans l'hépatocyte [76].

Associée à l'augmentation de la production hépatique de VLDL, il y a une diminution du catabolisme des VLDL attribué à la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase. Le ralentissement de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides ne se limite pas seulement aux VLDL, mais est aussi observé pour les IDL. À côté de l'hypertriglycéridémie à jeun, il est aussi observé, dans le diabète de type 2, une hyper-

triglycéridémie postprandiale marquée, liée à un retard d'épuration des chylomicrons et à une inhibition incomplète de la production des VLDL. C'est la résistance à l'insuline et la carence relative en insuline qui jouent un rôle majeur dans les anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2 [77]. Le diabétique de type 1 ne présente pas une résistance à l'insuline, mais une carence absolue en insuline provoquée par une lésion des cellules β des îlots du pancréas [78]. Chez ces patients, l'apport d'insuline suffit à maintenir une glycémie dans la norme et éviter les anomalies lipidiques observées chez le diabétique de type 2.

Une étude randomisée contrôlée [79] chez des patients de soins intensifs (n=363) ayant eu une durée de séjour supérieur à 7 jours a rapporté qu'une insulinothérapie intensive (maintenir la glycémie < 6.1 mmol/L) vs conventionnelle (insuline dès que la glycémie > 12 mmol/L) améliorerait de façon significative le contrôle glycémique lipidique chez ces patients. L'insulinothérapie intensive a normalisé la glycémie en 24 heures chez tous les patients et a également augmenté les concentrations circulantes de LDL et de HDL ($p < 0.005$) tout en supprimant les concentrations élevées de triglycérides ($p < 0.0001$). Une autre étude de Van Den Berghe et Al. [80] rapporte qu'une insulinothérapie intensive améliore de façon significative la morbidité et la mortalité ($p < 0.005$) chez les patients de soins intensifs.

Résistance à l'insuline et soins intensifs

Les patients de soins intensifs présentent fréquemment des résistances transitoires à l'insuline sans pour autant être diabétiques [80, 80–82]. Une étude récente de nature observatoire [81] dans une unité de soins intensifs (n=96) sur une période maximum de 10 jours a rapporté que 64 (67%) des patients présentaient une résistance relative à l'insuline (glycémie > 7 mmol/L ou utilisation d'insuline), 9 patients (9.4%) avaient une résistance à l'insuline non déclarée (glycémie normale, mais HOMA⁴ > 4) et que 23 patients (24%) étaient sensibles à l'insuline.

Plusieurs degrés de résistance à l'insuline existent chez le patient de soins intensifs et dépendent de l'agression imposée par une maladie ou une lésion aiguë [81–83]. Les mécanismes de la résistance à l'insuline ne sont pas connus, mais une pathologie sévère [84, 85] élève les concentrations circulantes de cytokines, d'hormone de croissance, de glucagon, de catécholamine (cf. Catécholamines, p.9) et de cortisol (cf. Corticoïdes, p.10). Plusieurs effets de ces hormones sont opposés à l'action normale de l'insuline, ce qui augmente la lipolyse.

4. HOmeostasis Model Assesment

L'insuline (cf. Insulines, p.8) et le foie (cf. Figure 1.1, p.3) ont un rôle de premier plan dans l'explication des hypertriglycéridémies en cas de résistance à l'insuline. Ce dysfonctionnement du métabolisme des lipides s'apparente d'ailleurs beaucoup aux problèmes rencontrés dans le diabète de type 2 [83].

Insuffisance rénale

Au cours d'une insuffisance rénale chronique, il n'est pas rare d'observer une hypertriglycéridémie [11–13, 74] due à une activité réduite de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique. La clairance fractionnée des émulsions de triglycérides à chaîne longue et moyenne est ralentie [86]. Les mécanismes de l'hypertriglycéridémie restent peu étudiés, mais supposent que l'insuffisance rénale chronique touche directement la synthèse et le métabolisme des VLDL [87]. L'insuffisance rénale aiguë n'apparaît pas comme étant associée à l'hypertriglycéridémie.

Pancréatite aiguë

Plusieurs étiologies peuvent expliquer la survenue d'une pancréatite aiguë lors d'un séjour au soins intensifs. Elle peut être d'origine biliaire, alcoolique, métabolique, infectieuse, auto-immune, iatrogène, tumorale, génétique, traumatique, médicamenteuse ou encore idiopathique [88]. L'hypertriglycéridémie est une cause classique de pancréatite aiguë, mais celle-ci est observée le plus souvent pour des concentrations de triglycérides supérieures à 10 mmol/L [10, 68, 88, 89]. Seuls quelques cas cliniques de pancréatite aiguë après perfusion prolongée d'émulsion de propofol en soins intensifs ont été décrits [90–92]; cependant aucun lien de cause à effet n'a été formellement établi à ce jour [9, 44].

Le pancréas a non seulement une fonction exocrine impliquée dans la sécrétion d'enzymes nécessaires à la digestion, mais possède également une fonction endocrine responsable de la sécrétion d'hormone telle que l'insuline. En cas de pancréatite aiguë, une hyperglycémie est souvent présente (non seulement liée à la diminution de libération d'insuline, mais aussi à la libération accrue de glucagon, de glucocorticoïdes et de catécholamines) ce qui peut nécessiter l'administration d'insuline [93]. Le manque d'insuline (cf. Insulines, p.8) relatif à une pancréatite aiguë peut donc perturber le métabolisme lipidique du foie (cf. Figure 1.1, p.3) et provoquer l'hypertriglycéridémie.

Sepsis

Le sepsis est associé à une augmentation marquée de l'activité lipolytique [94–96]. La lipolyse est stimulée par le relâchement de catécholamines lors de l'agression, ce qui activera les lipases hormono-sensibles dans le tissu adipeux. Les cytokines (p.ex. : TNF, IL-1) vont également entraîner une lipolyse marquée. La littérature [94–96] rapporte que le TNF augmente la lipolyse de façon directe et indirecte par le moyen de différentes hormones. Les acides gras sont relâchés du tissu adipeux puis sont captés par le foie et re-estérifiés en triglycérides. Les triglycérides sont ensuite relâchés dans la circulation puis hydrolysés par la lipoprotéine lipase en acides gras. Les patients qui présentent un sepsis présentent une augmentation marquée de la synthèse des triglycérides à partir des acides gras (jusqu'à 5 fois), ce qui se traduit par une élévation de la température.

Des études [94–96] ont rapporté une synthèse accrue des VLDL lors d'un état de sepsis, mais également une diminution de la clairance de ces lipoprotéines dues à une diminution de l'activité des lipoprotéines lipases. Les endotoxines pourraient supprimer l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale de façon indirecte par le relâchement de TNF. L'adrénaline pourrait également inhiber l'activité de la lipoprotéine lipase par un effet posttranscriptionnel. Une diminution de la clairance des VLDL pourrait diminuer la disponibilité des acides gras et leur assimilation par le tissu adipeux. En plus, le sepsis diminue l'estérification des acides gras et leur stockage. Tout ceci contribue à diminuer les réserves du tissu adipeux et à augmenter le risque de cachexie.

Durant l'état de sepsis [94], il a également été rapporté que l'hyperglycémie présente pouvait s'expliquer par l'apparition d'une résistance relative à l'insuline et par une augmentation de sécrétion des hormones de contre-régulation : catécholamines, corticoïdes, glucagon, hormone de croissance et cytokines (TNF, IL-1, IL-6). Il y a une résistance périphérique et une augmentation de la clairance de l'insuline. La résistance relative à l'insuline dans le sepsis est directement proportionnelle à la sévérité de la réponse au stress et touche le métabolisme des lipides contribuant ainsi à l'élévation de la triglycéridémie.

1.4 But du travail

L'objectif de cette étude est de déterminer la fréquence, la sévérité et les facteurs de risques de l'hypertriglycéridémie chez les patients admis dans le service de médecine intensive adulte du CHUV. Les résultats obtenus devraient générer des hypothèses

cliniques et permettre de déterminer si un suivi plus poussé de la triglycémie serait judicieux aux soins intensifs.

Chapitre 2

Méthodes

2.1 Cadre de l'étude

Cette étude a été effectuée dans le cadre du travail de diplôme de la maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière (MAS) au CHUV dans le Service de Pharmacie en collaboration avec le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA). Ce travail rétrospectif de nature observatoire, monocentrique a été effectué sur une période de 12 mois avec une inclusion de patients allant du 20 mars au 9 octobre 2009.

Le Service de médecine intensive adulte du CHUV [97] comprend 5 unités de soins polyvalentes, avec des patients médicaux et chirurgicaux, qui disposent d'un total de 32 lits. Les grands brûlés sont quant à eux pris en charge uniquement dans l'unité 3 constituant le Centre Romand des brûlés. L'équipe médicale comprend 15 médecins-assistants, 14 chefs de clinique, 2 médecins hospitaliers intensivistes et 9 médecins-cadres. Les équipes infirmières regroupent des infirmiers, des infirmiers spécialisés, 5 infirmiers-chefs d'unité de soins (ICUS) et 2 infirmiers-chefs de service (ICS). Une équipe multidisciplinaire comprenant des diététiciens, des physiothérapeutes et une quantité souvent importante de consultants complète l'équipe médicale et infirmière des soins intensifs.

2.2 Protocole

Le protocole de l'étude a été évalué par la commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de Biologie et de Médecine et une demande d'accès aux informations médicales avec levée du secret professionnel à des fins de recherche a été obtenue.

2.3 Critères d'inclusion

Tous les patients séjournant plus de 4 jours aux soins intensifs et ayant été admis dès le 20 mars et sortis avant le 9 octobre 2009 ont été inclus dans l'étude. Le choix des 4 jours a été motivé par l'optique d'analyser de " vrais patients de soins intensifs " et également pour avoir la certitude qu'ils seraient au bénéfice d'au moins une valeur de triglycéridémie. Toutes les valeurs de triglycérides durant le séjour des patients ont été relevées, mais seules les valeurs maximales ont été utilisées pour l'analyse. Toutes les valeurs de triglycérides faisant suite à la prise d'un repas normal (par opposition à une nutrition artificielle) dans les 24 heures avant la prise de sang ont été exclues de l'étude afin d'éviter un biais lors des corrélations entre les apports de lipides et la triglycéridémie.

2.4 Extraction des données

Une partie des données nécessaires à l'analyse a été extraite informatiquement (cf. liste en p. 19) et l'autre partie manuellement des dossiers patients (cf. liste p. 22).

2.4.1 Base de données Metavision

Depuis 2002, Metavision (iMD Soft®), version 5.45.5403) est le système d'information clinique informatisé qui équipe les unités de soins intensifs. Ce logiciel permet de regrouper les informations concernant l'admission, les évaluations des patients, la documentation de l'administration des médicaments, des observations, des résumés des gardes, de la sortie d'un patient ainsi que la possibilité de rechercher et d'analyser les informations sauvegardées.

Description du support

Metavision est une solution implémentée sur une plate-forme Windows (Microsoft®), version XP) via un serveur SQL¹. Au CHUV, les informations sont stockées sur deux bases de données. La première base contient toutes les informations courantes et nécessaires au suivi des patients admis aux soins intensifs. La deuxième base archive toutes les données des patients 120 jours après leur sortie de l'unité. Il est possible d'accéder aux informations présentes dans les deux bases en tout temps via Metavision ou directement par des requêtes SQL.

Méthode d'extraction

L'extraction informatique des données cliniques a été effectué grâce au logiciel QueryWizard (iMD Soft®, version 5.45.5400) qui est un programme intégré dans la suite Metavision. Les requêtes ont été programmées dans QueryWizard et transmises directement en langage SQL dans la base de données. Les informations récupérées dans les bases de données ont ensuite été sauvegardées dans un classeur Excel (Microsoft®, version 2000) en vue de leur traitement.

Éléments extraits de la base SQL

La plupart des données nécessaires à l'exploration des facteurs permettant d'expliquer les hypertriglycéridémies ont pu être directement extraites des bases de données Metavision. A l'exception des données patient et du numéro de séjour, chaque paramètre décrit ci-dessous a également été extrait avec son temps de prélèvement ou d'administration ainsi que la durée afin de permettre une mise en forme ultérieure des données. Chaque classeur Excel généré par le logiciel QueryWizard a été sauvegardé dans un dossier spécifique (médicament, nutrition, laboratoire lipides ou laboratoire) et le nom du fichier codifié selon une systématique.

Données patient :

- Numéro de séjour
- Date et heure exacte d'admission
- Date et heure exacte de sortie

1. Structured Query Language

- Date et heure exacte du décès
- Durée du séjour (heures)
- Sexe

Données laboratoire lipides :

- Numéro de séjour
- Triglycérides (mmol/L)
- Cholestérol (mmol/L)
- HDL-cholestérol (mmol/L)

Données laboratoire :

- Numéro de séjour
- ALAT (UI/L)
- Albumine (g/L)
- Amylase pancréatique (UI/L)
- ASAT (UI/L)
- Bilirubine directe (mg/L)
- Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)
- γ -GT (UI/L)
- Glycémie du laboratoire de chimie clinique (mmol/L)
- Lipase (UI/L)
- Phosphatase alcaline (UI/L)
- Procalcitonine ($\mu\text{g/L}$)
- Protéine C réactive (mg/L)
- Temps de thromboplastine (%)
- Urée (UI/L)

Données médicaments :

- Numéro de séjour
- DCI statine (mg) : Atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine
- Héparine (UI)
- Insuline (UI)
- Catécholamine (mg) : Noradrénaline, dobutamine, dopamine, adrénaline
- Corticoïdes (mg) : Fludrocortisone, bétaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone, hydrocortisone, déflazacort

Données nutriments et propofol :

- Numéro de séjour
- Nutrition parentérale totale (mL) : ALISIA Spécial, Alisia-3 Standard, Nutriflex spécial (70/240), StructoKabiven EF, Nutriflex lipide special, Nutriflex lipide péri (40/80), Oliclinomel 2.2%, Omegaven, Lipofundin MCT/LCT 20%, Lipovenös 20%.
- Nutrition entérale (mL) : Novasource GI Forte, Novasource peptide, SNO-Ensure Plus Fresh, SNO-Ensure Plus drink, NovaSource GI Contrôle, SNO-Clinutren 1.5, Oxepa, Pulmocare, SNO-Resource 2.0 Fibres, SNO-Ressource Energy drink, Nepro Abbott, Suplena, Intestamine, Isosource énergie, Impact Entérale, Impact Glutamine, Isosource fibres, Isosource Protein Fibre, Isosource standard, Isosource Energy.
- Propofol (mg) : Disoprivan 1 et 2%, Propofol LCT/MCT 1 et 2%

2.4.2 Archimede - Consultation du dossier médical

Archimede est l'application sécurisée destinée à l'archivage et la consultation des documents du dossier médical des patients.

Description du support

Tous les résultats de laboratoire, les rapports de radiologie, de pathologie, les feuilles d'ordres et graphiques de surveillance, les lettres de sortie, protocoles opératoires et autres documents sont numérisés et convertis en images (format TIFF), affiliés d'une signature électronique sur chaque document puis sauvegardés dans une base de données permettant leur consultation. Les différents documents sont classés dans 11 blocs principaux (administratif, historique des traitements, dossier médical, prescriptions, dossier infirmier, soins et surveillance pluriprofessionnels, interventions, prestations médico-techniques, résultats de laboratoire, correspondance et administratif facturation) permettant de retrouver les documents cherchés.

Méthode d'extraction

L'extraction des données présentes dans Archimede a été manuelle et s'est faite par la lecture des dossiers médicaux numérisés. Seuls les éléments qui se rapportent à la durée de séjour du patient aux soins intensifs ont été relevés afin de mettre en évidence

une possible relation de cause à effet (p.ex : résistance à l'insuline survenue durant la triglycéridémie maximum).

Eléments extraits

L'autre partie des données nécessaires à l'exploration des facteurs permettant d'expliquer les hypertriglycéridémies a été extraite des documents numérisés dans Archimedé. La majorité des éléments extraits de la base de données se rapportent à l'histoire clinique du patient qui n'a pas été codifiée dans Metavision.

Données patient :

- Numéro de séjour*
- Age* (année)
- Poids à l'admission* (kg)
- BMI (kg/m²)
- Service (affiliation du patient à la chirurgie ou la médecine)
- Pathologie (brûlé, cardio-vasculaire, gastro-intestinal, greffe, polytraumatisé, pulmonaire, système nerveux central et autres)

* : Ces 3 éléments auraient pu être extraits directement par la base de données SQL Metavision mais pour des raisons de faisabilité, il a été choisi de les relever manuellement.

Données spécifiques sur la pathologie :

- Numéro de séjour
- Sepsis
- Pancréatite
- Insuffisance rénale chronique
- Dysfonction hépatique
- Résistance à l'insuline
- Diabète de type 2
- Alcoolisme chronique
- Dyslipidémie avant hospitalisation
- DCI statine avant hospitalisation (mg)

2.5 Mise en forme des données extraites

La mise en forme des données est nécessaire afin de pouvoir effectuer des analyses statistiques ultérieures. En plus de la forme, il a été nécessaire de calculer tout ce qu'un patient avait reçu 24 heures avant la mesure de la triglycéridémie qui a généralement lieu aux alentours de 6h00 - 7h00, du fait que Metavision calcule les apports cumulés de médicament ou de nutrition chaque jour de 12h01 (jour1) à 12h00 (jour2). Pour des raisons méthodologiques, il a été choisi de recalculer les apports automatiquement au travers des grilles Excel (Microsoft®), version 2000) en fonction de l'heure de la mesure de la triglycéridémie. Comme les informations extraites des bases de données sont brutes, il a fallu réarranger les données pour les rendre exploitables et compiler le tout dans un classeur final. Le numéro de séjour du patient a permis d'assurer l'intégrité de la mise en relation des données des différentes tables les unes avec les autres.

2.5.1 Table "patients"

Dans cette table, chaque ligne correspond à un patient. Afin de garder une systématique cohérente au sein de la compilation des différents fichiers, il a été décidé de trier tous les patients en fonction de leur date de sortie des soins intensifs.

2.5.2 Table "valeurs laboratoires lipides"

Chaque ligne de cette table contient le numéro de séjour d'un patient, le nom d'un paramètre (triglycérides, HDL-cholestérol ou cholestérol), la valeur attribuée au paramètre qui est un chiffre, l'unité du paramètre et le temps de la prise de sang. Ces données ont ensuite été réarrangées par un tableau croisé dynamique afin d'avoir un paramètre par colonne et non par ligne. Ce traitement des données a permis d'avoir une ligne laboratoire lipides correspondant à la valeur maximale de triglycérides obtenue chez un patient.

2.5.3 Table "médicaments"

Chaque ligne de cette table contient le numéro de séjour d'un patient, le nom et la quantité du médicament, l'unité prescrite du médicament, le moment d'administration,

la durée (heures) et la catégorie à laquelle le médicament est rattaché (médicament intraveineux en bolus ou continu, médicament administré par voie orale). Une grille Excel a été programmée afin de regrouper dans une colonne "médicament" donnée tout ce que le patient a reçu 24 heures avant le temps laboratoire de la triglycéridémie de la " table valeurs laboratoires lipides " afin qu'il ne subsiste plus qu'une ligne pour un temps de laboratoire donné et une quantité reçue de médicaments par colonne de substance.

2.5.4 Table "nutritions"

Chaque ligne de cette table contient le numéro de séjour d'un patient, le nom de la nutrition ou du propofol, la quantité donnée, l'unité de la substance donnée, le temps de départ, la durée (heures) et la catégorie à laquelle la substance est rattachée (médicament bolus ou continu, nutrition parentérale ou entérale). Le rôle du classeur Excel a été de regrouper dans une colonne donnée pour une substance (nutrition ou propofol) tout ce que le patient a reçu 24 heures avant le temps laboratoire de la triglycéridémies de la " table valeurs lipides " afin qu'il ne subsiste plus qu'une ligne pour un temps de laboratoire donné et une quantité de médicaments reçue par colonne de substance. Ce classeur Excel contient les compositions en lipides des différentes nutritions (entérale et parentérale) (cf. Annexe B, p.72) ou propofol (version LCT ou LCT/MCT) et a permis d'attribuer la quantité de substance effectivement administrée au patient. La grille de calcul a comptabilisé la quantité de lipides totaux, de lipides LCT et MCT reçus par voie intraveineuse (y compris les lipides apportés par le propofol) ainsi que par voie entérale.

2.5.5 Table "valeurs laboratoires"

Chaque ligne de cette table contient le numéro de séjour d'un patient, le nom d'un paramètre laboratoire (ALAT, ASAT, etc.), la valeur attribuée au paramètre qui est un chiffre, l'unité du paramètre et le temps de la prise de sang. Ces données ont ensuite été réarrangées par un tableau croisé dynamique afin d'avoir un paramètre par colonne et non par ligne. Ce traitement des données a permis d'avoir une ligne laboratoire correspondant au temps de la prise de sang ou la valeur maximum de la triglycéridémie a été obtenue.

2.5.6 Tables de saisie manuelle

Chaque ligne de cette table contient le numéro de séjour d'un patient et le nom d'un paramètre par colonne. Les diagnostics relevés pour l'étude ont été strictement réalisés par l'équipe médicale et sont consignés dans le dossier patient. Les différents critères diagnostiques décrits ci-après (sepsis, pancréatite aiguë, insuffisance rénale chronique, et dysfonction hépatique) sont utilisés dans l'unité de soins intensifs et ont été repris afin de s'assurer de la relation chronologique avec la triglycéridémie maximale relevée. Les diabétiques de type 2, les alcooliques chroniques et les dyslipidémiques ont été identifiés à l'anamnèse. Les cas de résistance sévère à l'insuline n'ont pas été diagnostiqués avec des outils médicaux, mais sont des observations cliniques rapportées par les médecins et consignées dans la lettre de sortie.

Sepsis

Il a été établi en 2001 [98] une liste de signes probablement présents lors de l'inflammation systémique en réponse à l'infection. Le résumé ci-dessous propose des critères diagnostiques qui permettent de conclure qu'un patient infecté est septique. Les signes de défaillance précoce d'un organe peuvent être les premiers symptômes de cette évaluation. C'est pourquoi des éléments tels que l'instabilité hémodynamique, l'hypoxémie, l'oligurie, la coagulopathie et l'altération des fonctions hépatiques sont des critères employés pour établir le diagnostic du sepsis. Seuls les éléments non attribuables à d'autres causes doivent être inclus. Il est important de souligner qu'aucun des éléments cités ci-dessous n'est spécifique du sepsis. Lorsqu'aucune source d'infection évidente n'existe, le clinicien a entrepris une recherche étiologique du sepsis.

Infection, documentée ou suspectée, et ce qui suit (critères généraux, hémodynamiques, de dysfonction d'organe, et de perfusion tissulaire) :

Critères généraux :

- Fièvre (température centrale $> 38,3$ °C)
- Hypothermie (température centrale < 36 °C)
- Fréquence cardiaque $> 90 \text{ min}^{-1}$ ou > 2 DS au-dessus de la valeur normale pour l'âge
- Tachypnée
- Syndrome confusionnel

- Balance liquidienne positive (> 20 mL/kg en 24 heures) ou œdèmes
- Hyperglycémie ($> 7,7$ mmol/L) en l'absence de diabète
- Critères inflammatoires
- Leucocytose (Globules blancs $> 12\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Leucopénie (Globules blancs $< 4\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Comptage leucocytaire avec plus de 10 % de formes immatures
- Protéine C-réactive plasmatique > 2 DS au-dessus des valeurs normales (< 10 mg/L)
- Procalcitonine plasmatique > 2 DS au-dessus des valeurs normales ($< 0,05\ \mu\text{g/L}$)

Critères hémodynamiques :

- Hypotension artérielle (pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg, pression artérielle moyenne (PAM) < 70 mmHg, ou une diminution de PAS > 40 mmHg)
- Saturation veineuse mêlée en oxygène $> 70\%$
- Index cardiaque $> 3,5\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2}$

Critères de dysfonctionnement d'organe :

- Hypoxémie (pression artérielle en oxygène/fraction inspirée d'oxygène < 300)
- Oligurie (urine produite $< 0,5\ \text{mL/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ou $45\ \text{mmol/L}$ pendant au moins 2 heures)
- Augmentation aiguë de la créatininémie $> 5\ \mu\text{g/mL}$
- Coagulopathie (international normalized ratio $> 1,5$ ou temps de thromboplastine activée > 60 sec)
- Iléus (absence de bruits hydro-aériques)
- Thrombopénie (compte plaquettaire $< 100\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Hyperbilirubinémie (bilirubine totale $> 40\ \text{mg/L}$ ou $70\ \text{mmol/L}$)

Critères de perfusion tissulaire :

- Hyperlactatémie ($> 1\ \text{mmol/L}$)
- Durée de recoloration capillaire diminuée ou marbrures

Dans le contexte de ce travail, le terme sepsis a été employé indépendamment du fait que le patient soit atteint d'un sepsis, d'un sepsis sévère ou d'un choc septique.

La définition du sepsis sévère demeure inchangée et se rapporte au sepsis compliqué de défaillance d'un ou plusieurs organes. Le choc septique de l'adulte est un état de défaillance circulatoire aiguë, caractérisé par l'hypotension artérielle persistante et non

expliquée par d'autres causes. L'hypotension est définie comme une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg, une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mm Hg ou une réduction de la pression artérielle systolique de plus de 40 mm Hg par rapport à la pression artérielle de base, en dépit d'une expansion volémique adaptée, et en l'absence d'autres causes d'hypotension.

Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë est une atteinte inflammatoire du pancréas. La pancréatite est diagnostiquée au début de son évolution, sur des critères symptomatologiques, laboratoires et d'imageries simples. L'enquête étiologique est réalisée en deux phases. Une première phase au moment de l'épisode initial en recherchant les deux causes les plus fréquentes : biliaires et alcooliques. Une seconde phase plus tard qui nécessitera des investigations à la recherche de causes moins fréquentes.

Plusieurs critères [88] nécessaires à la mise en évidence d'une pancréatite aiguë sont résumés ci-après.

Critères symptomatologiques :

- Douleur abdominale d'intensité variable, présente dans 90% des cas et souvent prolongée dans l'épigastre ou l'hypocondre droit qui peut être quelquefois diffus
- Nausée et vomissements
- Décalage thermique et tachycardie

Critères laboratoires :

- Hyperamylasémie précoce et transitoire supérieure à 4 fois la valeur normale (normalisation en 5 jours) sauf en cas de complications accompagnées d'une hyperamylasurie plus tardive, mais persistante pendant plusieurs jours
- Hyperlipasémie qui est plus spécifique que l'hyperamylasémie avec une élévation plus prolongée

Critères d'imagerie permettant de mettre en évidence :

- Une augmentation du volume du pancréas (parfois volume normal dans les pancréatites oedémateuses)
- Un épaississement des fascias péri-pancréatiques

- Des zones de nécroses pancréatiques ainsi que les coulées de nécrose graisseuse (racine du mésentère, mésocôlon transverse, gouttières pariéto-coliques)

Dans le contexte de ce travail, le terme pancréatite aiguë a été utilisé indépendamment de l'étiologie de la pancréatite qu'elle soit biliaire, alcoolique, infectieuse, auto-immune, iatrogène, tumorale, génétique, traumatique, médicamenteuse ou encore idiopathique.

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est définie comme l'aboutissement de l'altération progressive et irréversible des fonctions excrétrices et de régulation endocrine du parenchyme rénal, toutes causes confondues. La formule de Cockroft & Gault [99] est la méthode de choix pour l'estimation de la fonction rénale en pratique clinique [100], car elle permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine :

$$CL_{CR} = \frac{K \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}]}{Cr} \quad (2.1)$$

L'équation 2.1 nous donne la relation entre CL_{CR} qui est la clairance de la créatinine (mL/min), K qui est de 1.23 pour l'homme et 1.04 pour la femme, l'âge en années, le *poids* en kg et Cr qui est la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$.

Tous les patients ayant la mention " insuffisance rénale chronique " dans le dossier médical ont une filtration glomérulaire estimée selon la formule de Cockroft & Gault < 60 mL/min.

Dysfonction hépatique

L'insuffisance hépatique aiguë [101] est définie par l'altération des tests hépatiques et de la coagulation sans maladie hépatique chronique sous-jacente. À propos de la symptomatologie, on retrouve en général la présence d'une phase préictérique d'intensité variable, précédant de quelques jours la phase ictérique : selles décolorées, urines foncées, subictère ou ictère franc (rare prurit). Les critères "laboratoires" nécessaires pour mettre en évidence une insuffisance hépatique aiguë sont résumés ci-après.

- Importante élévation (30 à 50 fois la normale) des transaminases (ALAT, ASAT)
- Cholestase d'intensité variable (élévation des phosphatases alcalines, de la bilirubine)
- Baisse du TP (et du facteur V) dans les formes sévères

L'insuffisance hépatique chronique est définie lorsqu'elle persiste plus de 6 mois. Dans ce cas, l'élévation des transaminases peut être d'une importance variable, parfois fluctuante et peut évoluer vers la cirrhose s'il y a une apparition de signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire².

La cirrhose [102] est définie par l'existence d'une fibrose avec nodule de régénération. Cliniquement, elle se manifeste par des signes d'hypertension portale, parfois une ascite, des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes, une encéphalopathie hépatique. Sur le plan "laboratoire", les paramètres suivants sont à considérer.

- Perturbation du bilan hépatique* : élévation des ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, γ -GT, bilirubine
- Diminution de l'albuminémie
- Élévation des globulines
- Allongement du temps de prothrombine

*A noter que le bilan hépatique peut être normal

Le degré d'insuffisance hépatocellulaire dans le cas de la cirrhose a été classé en 3 groupes de gravité croissante selon les scores de CHILD-PUGH [103]. Le calcul de ce score est donné par la table 2.1 en page 30 et selon les points attribués, on obtient la classe A (5 à 6 points), B (7 à 9 points) ou C (10 à 15 points).

2. asthénie, ictère, encéphalopathie hépatique, manifestations cutanées et endocriniennes, syndromes hémorragiques et infections

TABLE 2.1 – Score de Child-Pugh

Paramètres	un point	deux points	trois points
TP (%)	>54	44-54	<44
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	<35	35-50	>50
Ascite	Absente	Facile à contrôler	Sévère
Encéphalopathie	Absente	Moyenne (I et II)	Sévère (III et IV)

Dans le contexte de ce travail, le terme dysfonction hépatique est utilisé indépendamment du fait que le patient soit atteint d'une insuffisance hépatique aiguë, chronique ou d'une cirrhose.

2.5.7 Compilation des tables

Comme les tables ci-dessus ne correspondent au traitement des données que d'un seul patient et qu'il fallait fréquemment effectuer une série de commandes et de tâches, il a été choisi d'automatiser le tout à l'aide de macros. Une macro est une suite d'instructions programmée en VisualBasic³ indiquant à Excel une suite d'opérations à réaliser. Cela a permis d'effectuer des séries de calculs, de copier, de vérifier et d'ajouter des contenus de cellules aboutissant au final à une série de données directement exploitable par un environnement mathématique utilisé pour le traitement de données et l'analyse statistique.

2.6 Stratification des patients

Deux types de stratification ont été appliqués dans cette étude. La première a été effectuée puis analysée selon les grandes classes conventionnelles de pathologies (brûlé, cardio-vasculaire, gastro-intestinal, greffe, polytraumatisé, pulmonaire, système nerveux central et autres). La seconde a été réalisée en fonction de l'état métabolique du patient (groupe témoin, sepsis, pancréatite, diabète, dysfonction hépatique, insuffisance rénale, cirrhose avec ascite, résistance à l'insuline, statines avant et pendant hospitalisation, pas de statines avant et pendant hospitalisation). Dans la seconde stratification, le groupe témoin correspond à un groupe de patients qui, selon la littérature, ne présentaient pas de facteurs de risque de développer une hypertriglycéridémie.

³. langage de programmation événementiel de troisième génération ainsi qu'un environnement de développement intégré

2.7 Statistiques

Toutes les statistiques de cette étude ont été réalisées avec le langage R [104] (R Foundation, version 2.10.0).

2.7.1 Analyses descriptives

La description de la population a été effectuée au moyen des médianes et des intervalles interquartiles.

2.7.2 Comparaison des groupes

Les moyennes géométriques de la triglycéridémie pour chacun des groupes ont été utilisées pour effectuer un test de Dunnett qui est un test post hoc. Le test de Dunnett est un test de comparaison de moyennes pratiqué à l'issue d'une ANOVA et conçu pour la situation où l'un des groupes testés par l'ANOVA est un groupe "témoin", auquel on souhaite comparer les autres groupes. Ce test produit une valeur p ajustée en fonction du nombre de fois que la comparaison avec le groupe témoin est effectuée et permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle aucun des groupes n'a sa moyenne significativement différente de la moyenne du groupe témoin. Une différence entre le groupe témoin et un autre groupe a été considérée comme étant significative lorsque $p < 0.05$.

2.7.3 Corrélations

Les valeurs log-triglycérides ont été utilisées pour effectuer des corrélations de Pearson avec d'autres données. Une corrélation est considérée comme statistiquement significative si $p < 0.05$, mais la corrélation selon Pearson donne également un autre indice statistique qui exprime l'intensité et le sens (positif ou négatif) de la relation linéaire entre les deux variables quantitatives. Une valeur de cet indice égale à -1 ou à $+1$, donné pour un intervalle qui va de -1 à $+1$, indique l'existence d'une relation linéaire parfaite (fonctionnelle) entre les deux variables étudiées. En revanche, ce coefficient est nul ($r = 0$) lorsqu'il n'y a pas de relation linéaire entre les deux variables. Une corrélation a été considérée comme faible pour des coefficients compris entre 0.1 et 0.3 , moyenne entre

0.4 et 0.6, bonne entre 0.7 et 0.9 et parfaite pour 1.

Chapitre 3

Résultats

3.1 Inclusion des patients

Durant la période du 20 mars au 9 octobre 2009, sur les 293 patients inclus dans l'étude et totalisant 1136 dosages, 204 patients (avec pour chacun la valeur maximale mesurée de triglycémie) ont été retenus pour l'analyse. Parmi les 89 patients exclus, 50 avaient eu une triglycémie à moins de 24 heures d'un repas normal et 39 ont eu un ajout ou un retrait de statine durant leur séjour.

3.2 Description du collectif

Parmi les 204 patients retenus (Table 3.1, p.34), la majorité a un BMI et une triglycémie normale. Ces patients sont essentiellement des hommes, mais il n'existe pas de différence significative avec les femmes concernant la triglycémie.

TABLE 3.1 – Description de la population étudiée

Caractéristiques	Médiane [intervalle interquartile]
Profil lipidique	
Triglycérides (mmol/L)	1.7 [1.3 ; 2.9]
HDL-Cholestérol (mmol/L)	0.5 [0.3 ; 0.9]
Cholestérol total (mmol/L)	3.4 [2.5 ; 4.1]
Patient	
Age (années)	61 [47 ; 72]
BMI (années)	24.8 [22.5 ; 28.5]
Durée de séjour (jours)	10 [7 ; 15]
	pourcent (%)
Sexe	
Femme	29.6 %
Hommes	70.4 %
Filiale du service	
Médecine	37.9 %
Chirurgie	62.1 %
Classe de pathologie	
Brûlé	2 %
Cardio-vasculaire	25.6 %
Gastro-intestinal	13.3 %
Grefe	1.5 %
Polytraumatisé	9.4 %
Pulmonaire	20.2 %
Système nerveux central	14.3 %
Autres	13.8 %
Mortalité aux SI	
Décès	13.3 %

3.3 Répartition et fréquence des triglycéridémies

Plus de 1/3 des patients ayant une durée moyenne de séjours supérieurs à 4 jours ont présenté au moins une fois une hypertriglycéridémie (Table 3.2, p.35).

TABLE 3.2 – Répartition des triglycéridémies

Triglycéridémies (mmol/L)	n (en %)
Répartition globale	
≤ 2	125 (61.3%)
> 2	79 (38.7%)
Répartition des HTG	
$2 < \text{HTG} < 3$	29 (36.7%)
$3 \leq \text{HTG} < 4$	24 (30.4%)
$4 \leq \text{HTG} < 5$	11 (13.9%)
$5 \leq \text{HTG} < 6$	4 (5.1%)
$7 \leq \text{HTG} < 8$	6 (7.6%)
$8 \leq \text{HTG} < 9$	4 (5.1%)
$\text{HTG} > 10$	1 (1.3%)

HTG = Hypertriglyceridémies

La distribution des triglycéridémies est log-normale (cf. Figure 3.1, p.36).

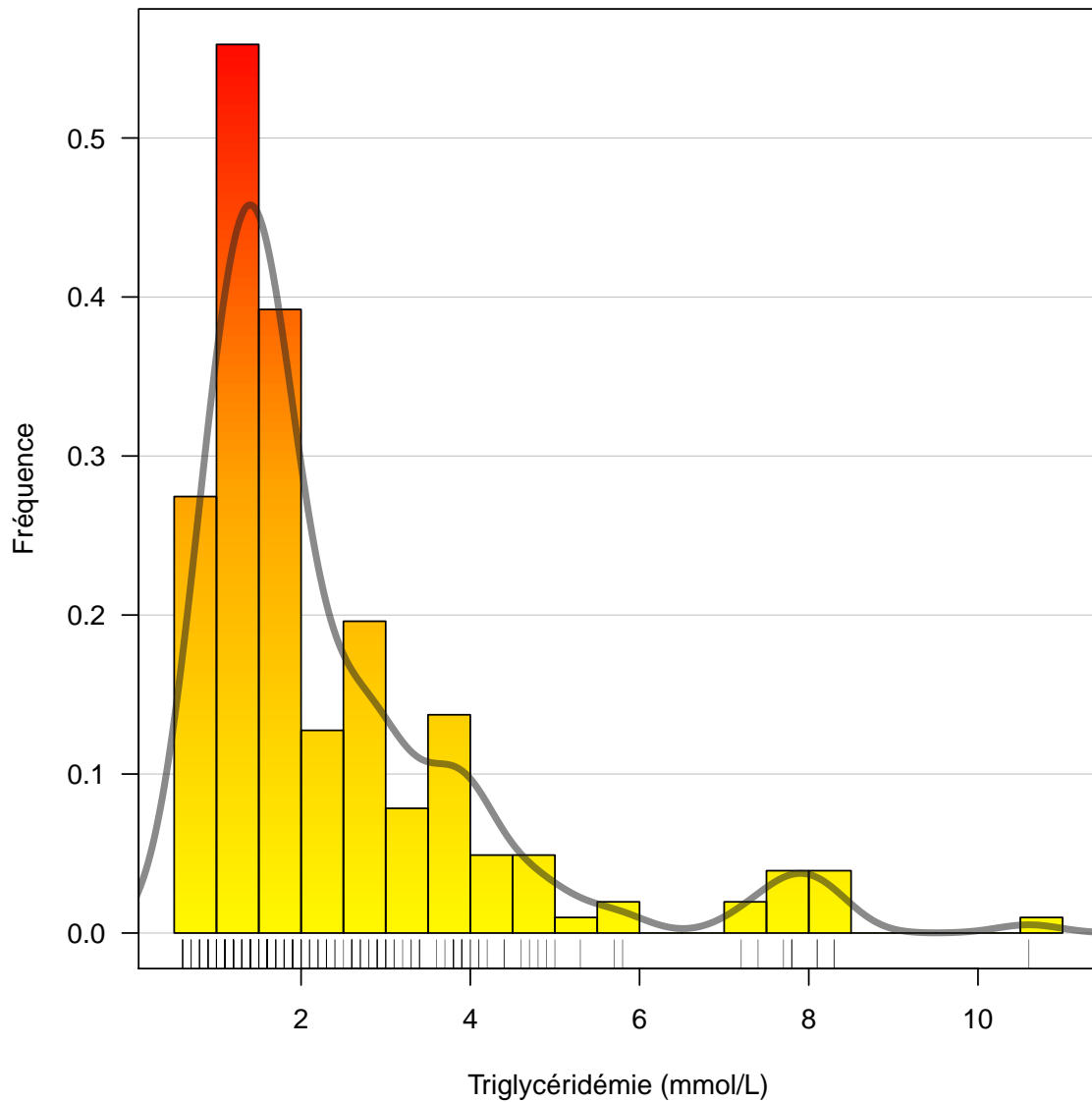


FIGURE 3.1 – Fréquence des triglycéridémies

3.4 Comparaison selon stratification

3.4.1 Classes conventionnelles de pathologie

Une stratification selon les classes conventionnelles de pathologie n'est pas assez efficace pour déterminer un facteur à une hypertriglycéridémie (cf. Annexe N, p.119).

3.4.2 État métabolique

Les patients ayant présenté une dysfonction hépatique, une pancréatite, une résistance sévère à l'insuline, un sepsis ainsi que les dyslipidémiques connus sans traitement sont à risque de présenter une hypertriglycéridémie durant leur séjour (Figure 3.2).

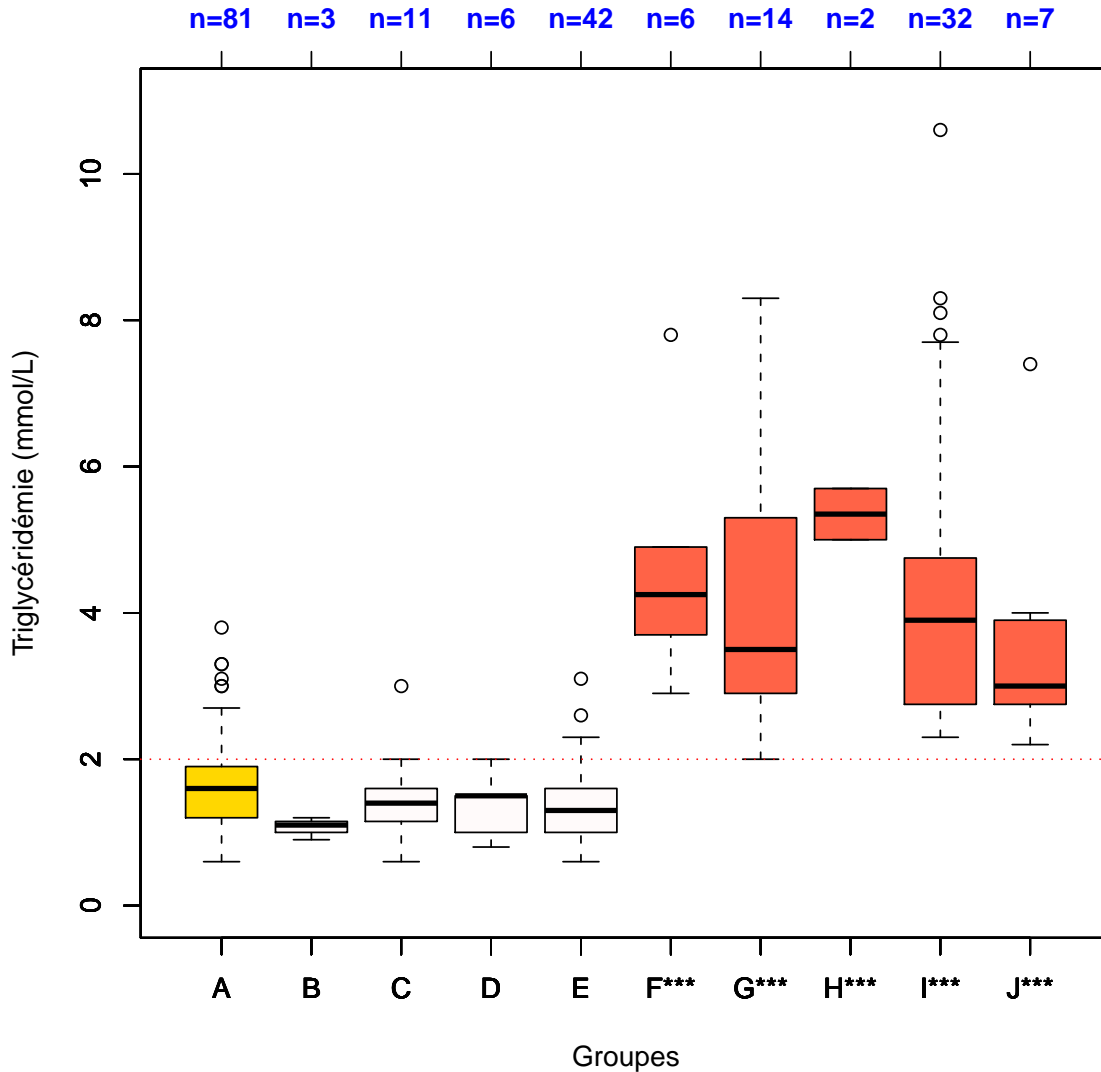


FIGURE 3.2 – Boîtes à moustaches des différents états métaboliques

Légende de la figure 3.2 : (A) groupe témoin, (B) cirrhoses avec ascite, (C) diabétiques, (D) insuffisances rénales chroniques, (E) patients avec statine avant et pendant l'hospitalisation, (F***) dysfonction hépatique, (G***) pancréatite, (H***) résistance sévère à l'insuline, (I***) sepsis et les (J***) dyslipidémique sans statine. Les groupes

*** sont statistiquement différents ($p < 0.05$) du groupe contrôle (Table 3.3).

TABLE 3.3 – Comparaison multiple des moyennes : test de Dunnett

Groupes	p
B - A == 0	0.617
C - A == 0	0.819
D - A == 0	0.984
E - A == 0	0.19
F*** - A == 0	<1e-04 ***
G*** - A == 0	<1e-04 ***
H*** - A == 0	<1e-04 ***
I*** - A == 0	<1e-04 ***
J*** - A == 0	<1e-04 ***

(valeurs de p calculées et ajustées selon le nombre de comparaisons)

(== 0 : hypothèse nulle de comparaison des moyennes)

Une description " complète " des groupes analysés est disponible dans l'Annexe C, p.75 à l'Annexe L, p.111.

3.5 Corrélations

Les corrélations ont été effectuées sur l'ensemble des 204 patients étudiés. (un descriptif "complet" de tous les patients est disponible à l'Annexe M, p.115).

3.5.1 Rôle de la phase inflammatoire

Il existe une faible relation entre les protéines impliquées dans la phase inflammatoire et la triglycéridémie (Table 3.4).

TABLE 3.4 – Corrélations entre valeurs laboratoire et log-triglycéridémies

Paramètres	Coefficient de corrélation
Protéine C réactive	0.178 [0.04 - 0.308]
Procalcitonine	ns

ns = non significatif; [intervalle de confiance à 95%]

3.5.2 Apports de lipides

Les lipides apportés par le propofol en gramme par kilogramme de poids corporel et par jour (g/kg/j) influencent plus la triglycémie que les lipides apportés par voie nutritionnelle entérale et parentérale (Table 3.5). L'apport médian en g/kg/j de lipides totaux avant la valeur maximale de triglycémie relevée durant le séjour est de 0.71 [0.38 ; 1.02]. 151 patients (74%) ont reçu moins de 1 g/kg/j de lipides totaux, 50 (24.5%) entre 1 et 1.5 g/kg/j et 3 patients (1.5%) plus de 1.5 g/kg/j (1.51, 1.59 et 1.71 g/kg/j respectivement)

TABLE 3.5 – Corrélations entre lipides et log-triglycémies

Apports lipidiques	Coefficient de corrélation
Lipides totaux	0.202 [0.067 - 0.331]
Lipides IV	0.268 [0.136 - 0.391]
Lipides IV TPN	ns
Lipides IV propofol	0.403 [0.281 - 0.512]
Lipides NE	ns
LCT totaux	0.154 [0.017 - 0.285]
MCT totaux	ns
LCT IV	0.195 [0.059 - 0.323]
MCT IV	ns
LCT NE	ns
MCT NE	ns

ns = non significatif ; [intervalle de confiance à 95%]

Par rapport à la quantité totale de lipides reçus sur toute la population étudiée, 18.5 % provient du propofol administré en continu, 0.9 % du propofol administré en bolus, 21.2 % de la nutrition parentérale et 59 % de la nutrition entérale.

3.5.3 Apports de propofol

Une corrélation moyenne positive de 0.423 [0.303 - 0.530] est observée entre l'apport de principe actif de propofol (mg/kg/j) et le logarithme de la triglycémie (mmol/L). La corrélation avec l'apport de principe actif en bolus est non significative. L'apport médian de propofol continu en mg/kg/j est de 8.45 [0 ; 46.39].

Malgré la grande variabilité interindividuelle, plus les patients reçoivent de grandes quantités de propofol par jour plus leur triglycémie augmente (Figure 3.3, p.40).

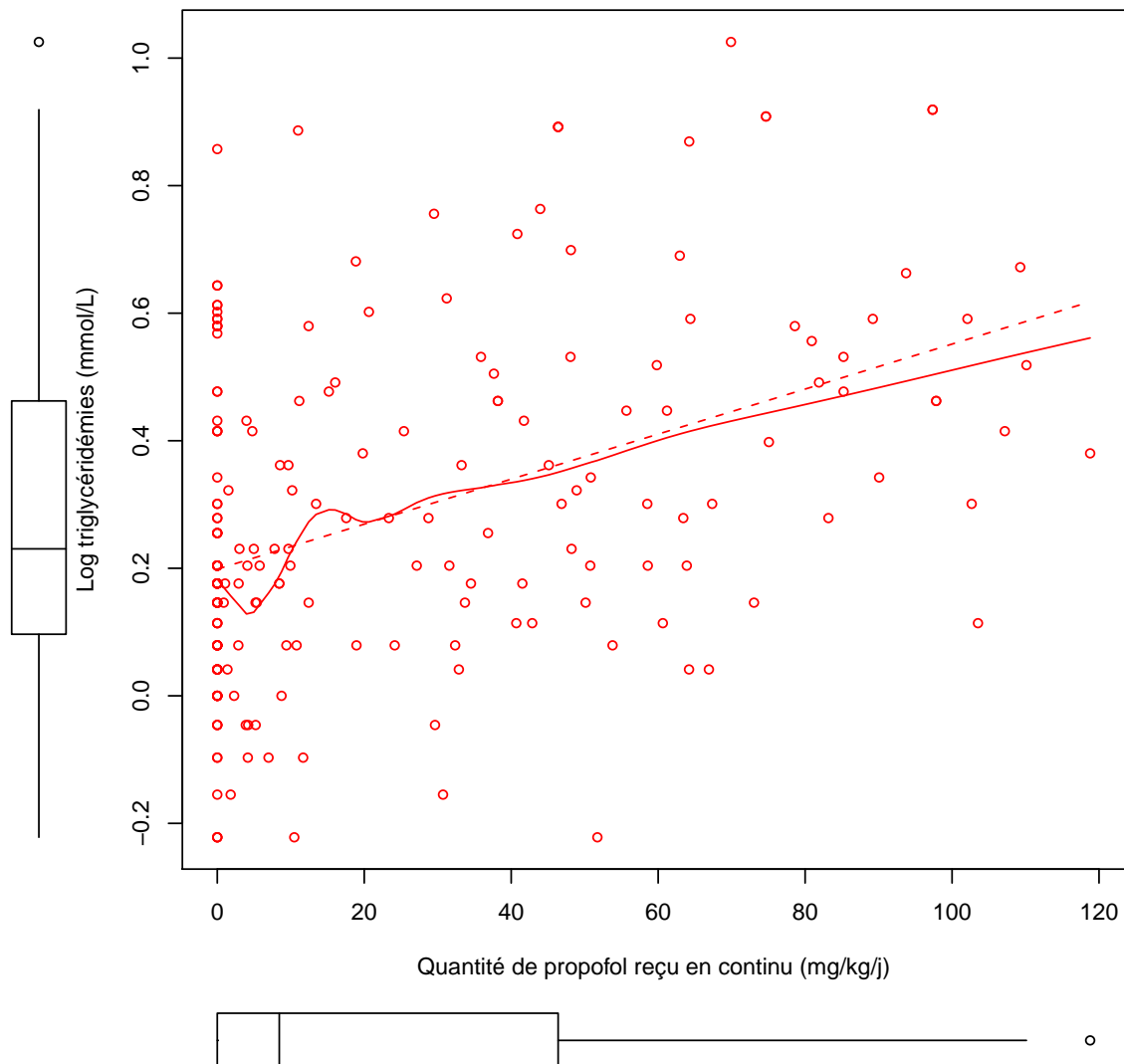


FIGURE 3.3 – Relation entre l’apport de propofol et la triglycérémie

3.5.4 Autres corrélations

Aucune relation entre les co-médications (apport d’insuline, d’héparine, de catécholamines, de corticostéroïdes ou d’autre médicament) et la triglycérémie n’a pu être démontré comme étant statistiquement significatif.

Chapitre 4

Discussion

4.1 Répartition et fréquence des hypertriglycériidémies

Les résultats ont montré que 38.7% (79/204) des patients de soins intensifs ayant une durée de séjours > 4 jours présentent une valeur de triglycérides ≥ 2 mmol/L. L'hypertriglycériidémie est une complication fréquente des séjours prolongés en soins intensifs même si l'incidence varie fortement dans la littérature [11, 14, 42, 90, 105] avec des taux qui vont de 18 % à 38 %. Ces différences sont attribuables à la variabilité des caractéristiques des patients étudiés et de ce qu'ils ont reçu comme médicaments et nutriments durant leur séjour ainsi qu'à la définition utilisée pour caractériser l'hypertriglycériidémie qui va de > 1.7 mmol/L à ≥ 5.65 mmol/L. Dans notre cas, les patients étudiés étaient de véritables patients de soins intensifs qui ont présenté différentes complications au cours de leurs séjours.

4.2 Comparaison selon stratification : rôle des facteurs cliniques

4.2.1 Cirrhose avec ascite

Les patients qui ont présenté une cirrhose avec une ascite ont des triglycéridémies normales. Très peu d'études ont directement étudié les concentrations circulantes de triglycérides chez le cirrhotique. Cependant, la littérature [106, 107] rapporte que les lipoprotéines présentes dans le plasma se retrouvent dans le liquide ascidique. L'hypothèse rapportée par Guisard et al. [107] serait la création d'un nouveau compartiment causé par l'ascite qui diluerait les triglycérides plasmatiques, ce qui diminuerait la triglycéridémie.

4.2.2 Diabétiques de type 2

Les patients diabétiques ont des triglycéridémies normales. L'apport en continu d'insuline chez les patients diabétiques aux soins intensifs contribue dans une large mesure à régulariser le métabolisme lipidique. La littérature [77, 79] rapporte que l'apport d'insuline régularise non seulement la glycémie, mais également la triglycéridémie.

4.2.3 Insuffisance rénale chronique

Les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique ont des triglycéridémies normales. Les patients de soins intensifs ont une prévalence variable de l'hypertriglycéridémie allant de 35-65% qui survient généralement lorsque la filtration glomérulaire passe en dessous de 40-50 ml/min [12]. De nombreuses études [8, 11-13, 70, 74, 86, 87] ont associés l'insuffisance rénale chronique et l'hypertriglycéridémie. A l'inverse, Attman et al. ont rapporté [108] que l'insuffisance rénale chronique n'était pas toujours associée à une hypertriglycéridémie. Comme le collectif dans notre étude n'était que de 6 patients, il est possible que les analyses manquaient de puissance pour observer une hypertriglycéridémie. Les mécanismes qui provoquent l'hypertriglycéridémie chez les insuffisants rénaux sont mal connus [87, 109, 110] mais la littérature récente [111, 112] rapporte que la dyslipidémie provoquée par l'insuffisance rénale semble être caractérisée par l'accumulation de lipoprotéines riches en triglycérides, phénomène qui serait dû à une perturbation du métabolisme de l'insuline. Comme les patients insuffisants rénaux

chroniques étudiés dans notre étude ont tous reçu de l'insuline en continu durant leur séjour il n'est pas possible d'exclure le fait qu'il y ait pu y avoir une régularisation du profil lipidique.

4.2.4 Patients avec statine avant et pendant l'hospitalisation

Les patients qui prenaient une statine avant l'hospitalisation et qui ont continué de recevoir une statine pendant leur séjour aux soins intensifs avaient des valeurs normales de triglycéridémie. Dans le contexte ambulatoire, le traitement de l'hypertriglycéridémie par des statines n'est pas un traitement de première intention, car celles-ci diminuent les triglycérides de 20 à 40% au contraire des fibrates qui les diminuent de 40 à 60% [70]. Dans le contexte des soins intensifs, l'effet des statines sur l'hypertriglycéridémie n'est probablement expliqué qu'en partie par leur effet pharmacologique sur le métabolisme des lipides. Une revue récente [113] rappelle que l'atorvastatine est la molécule de première intention chez les patients postopératoires ayant eu une chirurgie sur un syndrome coronarien aigu et qu'elle pourrait avoir un effet plus global sur les états inflammatoires comme le sepsis. L'agression provoquée par la phase inflammatoire aiguë pourrait provoquer une résistance relative à l'insuline à cause d'une perturbation de l'équilibre insulinique et de ses hormones endogènes de contre-régulation comme le cortisol, le glucagon, l'hormone de croissance, et les catécholamines [114–117]. Les évidences actuelles [113] suggèrent que les statines pourraient devenir un traitement des phases inflammatoires aiguës comme le sepsis grâce aux effets pléiotropes touchant les processus déterminants de la physiopathologie de nature inflammatoire. Cependant, il n'existe à notre connaissance aucune étude randomisée contrôlée de l'utilisation des statines chez les patients présentant un sepsis et l'effet qu'elles pourraient avoir sur le métabolisme lipidique dans le contexte des soins intensifs.

4.2.5 Dysfonction hépatique

Tous les patients ayant présenté une insuffisance hépatique sévère ou étant atteint d'une cirrhose avancée sans ascite ont présenté une hypertriglycéridémie supérieure à 2 mmol/L. Le résultat concernant les insuffisants hépatiques sévères est confirmé par une étude [71] effectuée chez 107 patients de soins intensifs sous administration intraveineuse de lipides à raison de 0.83 ± 0.36 g/kg/j. Cependant, l'hypertriglycéridémie chez l'insuffisant hépatique sévère reste globalement peu étudiée.

Il est également reconnu dans la littérature [118–120] que les patients atteints d'une cirrhose avancée présentent des signes extrahépatiques particuliers, dont l'hyperlipidémie

avec hypertriglycéridémie, ce qui confirme nos observations.

4.2.6 Pancréatite

Les patients ayant présenté une pancréatite aiguë atteignent généralement des valeurs de triglycérides > 2 mmol/L (un patient a eu une triglycéridémie = 2 mmol/L). La littérature [8, 10, 12, 68, 70, 88, 89] rapporte qu'une hypertriglycéridémie > 10 mmol/L provoque une pancréatite aiguë. Dans notre étude, les 14 patients ayant présenté une pancréatite avaient une triglycéridémie médiane de 3.5 mmol/L [2.9; 5]. Ces valeurs comme cause directe d'une pancréatite en regard des informations trouvées dans la littérature nous apparaissent comme étant peu vraisemblables. Une étude [12] confirme nos observation en rapportant que 33 patients ayant présenté une pancréatite sur les 260 étudiés ont développé une hypertriglycéridémie avec des valeurs moyennes de 2.52 mmol/L. Les hypertriglycéridémies provoquées par une pancréatite aiguë ainsi que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent très peu étudiés. Dans le cas des pancréatites aiguës nécrosantes [121], il a été décrit un certain nombre de modifications métaboliques et hormonales responsables d'une modification des métabolismes des glucides, des lipides et des protéines similaires à celles qui caractérisent les états d'agression sévère ou des états septiques. Dans ce contexte, l'hypertriglycéridémie est observée avec une hyperinsulinémie traduisant ainsi une résistance relative à l'insuline. Ces observations mettent en évidence le rôle que l'inflammation du pancréas pourrait jouer dans l'hypertriglycéridémie.

4.2.7 Résistance sévère à l'insuline

Au contraire d'une résistance relative à l'insuline qui répond encore à l'administration supplémentaire d'insuline, les 2 patients ayant présenté une résistance sévère à l'insuline ont eu une hypertriglycéridémie. La littérature [80, 80–82] rapporte que les patients de soins intensifs en état d'agression présentent souvent des résistances relatives à l'insuline malgré le fait qu'ils ne soient pas diabétiques. Lorsqu'un patient présente une résistance relative à l'insuline, quelques études [79, 83] ont rapporté le fait que le profil lipidique avait pu être normalisé grâce à un contrôle strict de la glycémie par l'administration d'insuline. Il semblerait qu'il existe une gradation dans la sévérité des cas de résistance à l'insuline chez le patient de soins intensifs qui dépendrait du type de l'agression subie ou de type de la lésion aiguë [81–83]. Une augmentation des concentrations circulantes de cytokines, d'hormone de croissance, de glucagon, de catécholamines et de cortisol est présente lors d'une résistance à l'insuline et la gravité de l'élévation de

ces facteurs semble dépendre de la sévérité de la pathologie [84, 85]. Ainsi, il pourrait exister des résistances à l'insuline relatives qui pourraient répondre à l'administration d'insuline et des résistances à l'insuline stricte qui ne répondraient plus à l'administration de fortes doses d'insuline. Ceci pourrait être le cas des 2 patients observés dans notre étude qui avaient reçu des doses d'insuline médiane 6.5 fois plus élevée que le groupe des diabétiques. Dans ce groupe, il est important de noter que c'est une observation médicale rapportée dans la lettre de sortie et qu'aucun outil diagnostique n'a été utilisé pour confirmer ou infirmer ces 2 cas de résistances sévères à l'insuline.

4.2.8 Sepsis

Les patients en sepsis ont présentés tous une hypertriglycéridémie. L'hypertriglycéridémie fait partie des dérèglements métaboliques bien documentés au cours du sepsis [12, 94–96] dont la cause est le relâchement d'hormones hypercataboliques ainsi que l'apparition d'une résistance à l'insuline [114–117]. À notre connaissance, il n'existe aucune étude ayant investigué le phénomène de l'hypertriglycéridémie présenté par des patients qui auraient subi un sepsis, un sepsis grave ou un choc septique. La conférence commune SCCM/Esicm/ACCP/ATS/Sis de 2001 [98] rapporte que les définitions actuelles du sepsis, du sepsis grave et du choc septique ne permettent pas de classification ou de pronostic en fonction de la réponse de l'hôte à l'infection, car elles ne tiennent pas compte de la classification par gravité des patients. Si on part du principe que c'est la sévérité de l'état d'agression qui va déterminer le niveau de la triglycéridémie, il sera difficile d'établir des paliers différents d'hypertriglycéridémie en fonction des définitions actuelles du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique.

4.2.9 Dyslipidémie sans statine

Tous les patients dyslipidémiques connus avant hospitalisation qui n'avaient pas de traitement par statine à l'admission ni pendant le séjour aux soins intensifs ont présentés une hypertriglycéridémie. Une cohorte [69] a rapporté que tous les patients qui présentaient déjà une hypertriglycéridémie en milieu ambulatoire n'étaient pas tous en traitement avec un hypolipémiant. Dans un premier temps, lorsque la dyslipidémie est diagnostiquée par le clinicien, le patient reçoit des conseils hygiéno-diététiques (alimentation, sport, arrêt du tabac, etc.) visant à diminuer les concentrations circulantes de triglycérides. Dans le cas où les mesures primaires resteraient inefficaces, un traitement par hypolipémiant sera instauré en fonction du but recherché [8, 70]. Comme ces patients présentent déjà un terrain favorable à la dyslipidémie en temps normal, il est possible

que l'état d'agression subi en milieu de soins intensifs aggrave encore les perturbations associées au métabolisme des lipides. Pour ces patients dyslipidémiques connus, il n'est pas exclu qu'ils puissent avoir des fibrates à la place d'une statine mais ces médicaments n'ont jamais été relevés dans l'anamnèse médicamenteuse à l'admission du patient aux soins intensifs.

4.3 Corrélations

4.3.1 Rôle de la phase inflammatoire

Une faible corrélation positive entre la protéine C réactive et la triglycéridémie a été observée. En revanche, aucune corrélation entre la procalcitonine et la triglycéridémie n'a été trouvée. Quelques études [40, 122] rapportent également qu'il y a une relation entre la triglycéridémie et la protéine C réactive. McLeod et al. [122] ont obtenu une meilleure corrélation sur les 30 patients de soins intensifs observés que celle obtenue dans notre étude probablement parce qu'ils avaient utilisé des critères d'inclusion plus sévères permettant ainsi de réduire la variabilité interindividuelle observée chez les patients de soins intensifs. Le fait que cette corrélation soit faible, mais existante suppose que la phase inflammatoire aiguë et par conséquent l'agression à laquelle le patient fait face induit des perturbations du profil lipidique [81–85]. Cette faible corrélation observée pourrait également être expliquée par le fait qu'il n'existe pas de marqueur biochimique qui se substitue à l'évaluation globale du patient. Lorsqu'on regarde les critères diagnostiques du sepsis [98] ou encore de la pancréatite [88] on remarque qu'il n'est pas possible de s'en tenir qu'à un seul marqueur pour expliquer un état. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude pouvant confirmer ou infirmer notre observation sur la procalcitonine.

4.3.2 Apports de lipides

Une corrélation moyenne positive entre les lipides apportés par le propofol et la triglycéridémie est observée sur l'ensemble du collectif. Ces corrélations deviennent faibles lorsqu'on prend en compte l'ensemble des lipides reçus, des lipides apportés par voie intraveineuse, des LCT apportés par la voie intraveineuse ou encore de l'ensemble des LCT reçus toutes voies confondues. Aucune corrélation entre l'apport de lipides par la nutrition entérale (avec distinction LCT et/ou MCT), des MCT administrés par voie intraveineuse et la triglycéridémie n'a été trouvée.

Nutrition entérale

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant observé les hypertriglycéridémies provoquées par une nutrition entérale. Seuls quelques rapports de cas [27,28] ont décrit des perturbations du profil lipidique sous nutrition entérale avec un retour à la normale lors d'un passage à un régime traditionnel. Les lipides contenus dans une nutrition entérale sont efficacement absorbés au niveau intestinal par les entérocytes et pourraient ainsi participer à la mise en place d'une perturbation du profil lipidique en cas d'alimentation sur plusieurs heures [23]. Malgré ce fait, il n'existe pas dans les recommandations actuelles [30,31] des mesures visant à limiter l'apport de lipides lors de l'administration de nutrition entérale.

Nutrition parentérale

Au contraire de la nutrition entérale, il a été démontré que la quantité administrée de lipides dans la nutrition parentérale pouvait exacerber l'hypertriglycérémie de la maladie aiguë [11,13,37,38,59,123]. Pour tous les cas relevés dans cette étude, les recommandations de 2009 de la société européenne de nutrition entérale et parentérale [18] concernant l'administration de lipides par voie intraveineuse (y.c. lipides apportés par le propofol) ont été respectées. Il n'existe pas à notre connaissance d'études publiées ayant abordé la corrélation entre l'apport de lipides par voie intraveineuse et la triglycérémie chez le patient de soins intensifs. Ceci peut être en partie expliqué par l'extrême variabilité intra- et interindividuelle qui perturbe la qualité de la corrélation. Les résultats obtenus dans notre étude suggèrent que les lipides administrés par voie intraveineuse ont une faible influence sur la triglycérémie. Cependant, Llop et al. [12] ont rapporté que lorsque les recommandations actuelles d'administration intraveineuse de lipides étaient respectées (c.-à-d. 0.7 - 1.2 g/kg/j), le facteur " administration d'une émulsion lipidique par voie intraveineuse " ne constituait pas une variable associée à un risque accru d'hypertriglycérémie. Ceci suggère que la clairance plasmatique à cette vitesse d'administration est particulièrement efficace. Dans cette étude, la variable " type de lipide " (c.-à-d. LCT ou MCT) n'a également pas été retenue comme étant un facteur modifiant la triglycérémie, même si quelques études [11,19,72,124] ont rapporté que l'administration d'un mélange LCT/MCT était associée à un moindre risque de développer une hypertriglycérémie. Ceci reste néanmoins discuté par d'autres auteurs [74,105] qui ne sont pas arrivés à mettre en évidence une différence entre l'apport de LCT et l'apport de LCT/MCT sur la triglycérémie.

Lipides du propofol

L'administration seule des lipides présents dans le propofol suffit à obtenir une corrélation moyenne suggérant que les lipides LCT présents dans le propofol influencent plus la triglycéridémie que tous les LCT administrés par voie intraveineuse chez un patient donné. Lorsqu'on observe la qualité de la corrélation lipides propofol et triglycéridémie, l'apport nutritionnel de lipides suffit à diminuer la corrélation. Pourtant, les LCT apportés par le propofol n'est structurellement pas différent de ceux apportés par la nutrition [15, 40, 41, 90]. L'hypertriglycéridémie devrait s'expliquer par la quantité administrée de lipides. Cependant, la quantité de lipides du propofol administrée est inférieure aux doses recommandées en nutrition parentérale. Pour rappel, même en additionnant les lipides apportés par la nutrition parentérale, on reste en dessous des recommandations récentes [18] d'administration intraveineuse de lipides. Quelques études [42, 43] rapportent que l'hypertriglycéridémie n'est pas corrélée directement à la quantité totale de lipides perfusés. Dans tous les cas, la sédation au propofol aux soins intensifs constitue un apport non négligeable de lipides pour le patient (19.4% de l'apport lipidique total) et il est recommandé d'en tenir compte lors de l'administration concomitante d'une nutrition parentérale (21.2% de l'apport lipidique total) afin d'éviter une surcharge en lipides [47–49]. Une autre formulation de propofol contenant non seulement des triglycérides à longue chaîne mais également des triglycérides à chaîne moyenne est proposée pour réduire le risque d'hypertriglycéridémie. Une étude [40] de cette formulation n'est pas arrivé à faire la preuve de sa supériorité sur le profil lipidique laissant suggérer que les lipides associés au propofol ne sont pas responsables des perturbations du profil lipidique observé.

4.3.3 Apports de propofol

Une corrélation moyenne positive identique à celle de l'administration de lipides apporté par le propofol entre l'apport de principe actif de propofol et la triglycéridémie à été observée. McLeod et al. [16] ont établi une corrélation similaire visant à mettre en relation la quantité de principe actif de propofol administré avec la triglycéridémie chez 30 patients de soins intensifs. Dans cette étude, les patients n'ont pas reçu de lipides exogènes mis à part ceux administrés par le propofol. La littérature rapporte que le propofol à un effet pharmacologique qui bloquerait le métabolisme des acides gras au niveau de la mitochondrie [41, 44, 45, 125, 126]. Une revue récente de la littérature [46] rapporte que le propofol découple la phosphorylation oxydative et la production d'énergie dans les mitochondries. La corrélation moyenne positive obtenue pourrait être un effet dose-dépendant du propofol sur le métabolisme des lipides. Lors de l'administration de fortes

doses de propofol au cours d'une sédation prolongée, le syndrome d'infusion au propofol est une complication rare, mais souvent fatale [41, 44–46, 126, 127]. Notre étude met en évidence le rôle probable du propofol en tant que principe actif, car s'il devait y avoir un effet de l'apport exogène de lipides intraveineux sur le profil lipidique, la corrélation aurait dû être identique au propofol voire meilleure, mais en tout cas pas moindre. En décembre 2008, la FDA a approuvé le fospropofol qui est un promédicament hydrosoluble qui est hydrolysé en propofol après son administration. Comme la molécule active est le propofol, il est possible que le fospropofol puisse également avoir un effet délétère sur le mécanisme d'oxydation des acides gras dans la mitochondrie [128].

4.3.4 Autres corrélations

Insuline

Aucune corrélation entre l'apport d'insuline et la triglycéridémie n'a été trouvée. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude publiée faisant état d'une corrélation entre la quantité d'insuline administrée et la triglycéridémie. Cependant, plusieurs études [11, 77, 79] ont rapporté que l'administration d'insuline contribuait à contrôler le profil lipidique chez les patients de soins intensifs qui présentent une certaine gradation de la résistance à l'insuline en fonction de la sévérité de la pathologie [84, 85]. La détermination d'une corrélation entre l'administration d'insuline et la triglycéridémie nous apparaît comme étant peu vraisemblable si c'est le niveau de résistance à l'insuline qui perturbe le profil lipidique. Ainsi, une résistance à l'insuline est corrigée au moyen d'une administration variable d'insuline "à la carte" permettant de contrôler la glycémie et donc indirectement le profil lipidique.

Héparine

Aucune corrélation entre l'apport d'héparine et la triglycéridémie n'a été trouvée. Llop et al. [12] ont rapporté que l'administration de plus de 300 UI d'héparine par kilogramme de poids corporel et par jour avait un effet protecteur contre l'hypertriglycéridémie. Ceci n'a pas pu être mis en évidence dans notre étude, car parmi les 204 patients étudiés, 199 (97.54%) ont reçu moins de 300 UI/kg/j. Une autre explication possible réside dans un probable effet temps dépendant de l'héparine sur le profil lipidique. Weintraub et al. [57] ont rapporté que l'administration en continu d'héparine chez 11 patients pour le traitement d'une maladie thromboembolique pendant 1 jour avaient présenté des concentrations circulantes de triglycérides moindres qu'avant le

début du traitement. Au bout de 4 jours, une accumulation de chylomicrons a été observée dénotant ainsi une activité lipolytique réduite du plasma. Ces observations ont été également confirmées par Nasstrom et al. [58] chez le volontaire sain. Ces auteurs ont mis en évidence que la lipoprotéine lipase relâchée dans le plasma a une demi-vie très courte. Lors d'une administration en continu d'héparine, il y a donc un équilibre entre la synthèse endothéliale de lipoprotéine lipase et sa dégradation hépatique. L'intérêt de l'héparine dans la prévention ou le traitement de l'hypertriglycéridémie est donc limité en raison de son action courte sur le profil lipidique. À l'inverse, un rapport de cas [60] a montré que l'administration en continu d'héparine avait provoqué une hypertriglycéridémie (à 10.3 mmol/L) chez un patient probablement dénutri au bout de 2 jours puis une hypertriglycéridémie extrême (38 mmol/L) au bout de 5 jours, ce qui a motivé la décision d'arrêter le traitement d'héparine. Durant les 4 jours suivants après l'arrêt de la perfusion, le patient a considérablement amélioré sa triglycéridémie (4.4 mmol/L) puis a été normalisé 2 semaines plus tard (1.7 mmol/L). L'explication de ce cas est probablement multifactorielle, mais il illustre par exagération que les stocks de lipoprotéines lipase peuvent être plus ou moins rapidement vidés par l'administration en continu d'héparine et que ce fait peut être exagéré chez un individu ayant déjà des stocks réduits au préalable.

Catécholamines

Aucune corrélation entre l'administration de catécholamines et la triglycéridémie n'a été trouvée. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude clinique ayant tenté de corréler l'apport de catécholamines exogènes avec la triglycéridémie, mais il est admis que les catécholamines sont des activateurs de la lipolyse et qu'elles élèvent le métabolisme, tant chez le sujet sain que chez le patient de soins intensifs [62, 63, 129]. Les catécholamines exercent un effet thermogénique compris entre 0 et 30% de la dépense énergétique de repos chez le sujet sain et chez le patient de soins intensifs [62]. Pour un dosage donné de catécholamines, la réponse thermogénique demeure extrêmement variable (0 à 30%) et pourrait expliquer pourquoi il n'est pas possible d'effectuer une corrélation entre la triglycéridémie et l'apport de catécholamine. Une hypertriglycéridémie provoquée par des catécholamines ne peut être totalement exclue compte tenu de l'effet pharmacologique de cette dernière sur le tissu adipeux.

Corticostéroïdes

Aucune corrélation entre l'administration de glucocorticoïdes et la triglycéridémie n'a mise en évidence. L'administration de plus de 2 mg d'hydrocortisone par kilo de poids corporel et par jour serait associée à un risque augmenté de présenter une hypertriglycéridémie [12]. Ceci n'a pas pu être mis en évidence dans notre étude. C'est avant tout un traitement prolongé par des corticostéroïdes ainsi que la dose reçue qui sont susceptibles d'induire une hypertriglycéridémie chez le patient [8,62,68]. Les greffés reçoivent des médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, cyclosporine, etc.) dont des glucocorticoïdes sur le long terme qui perturbent la triglycéridémie avec des variations qui vont de 0 à 70% [68]. La magnitude de la perturbation du profil lipidique dépend également de la combinaison médicamenteuse des agents immunosuppresseurs utilisés. Une étude récente [130] effectuée chez 68 patients traités pour une maladie auto-immune rapporte que l'hypertriglycéridémie survient surtout au bout de 33 jours pour des doses équivalentes d'hydrocortisone reçues de 2.68 ± 1.40 mg/kg/j. Si le temps et la dose de glucocorticoïdes administrées sont des facteurs importants pour observer le développement d'une hypertriglycéridémie, alors une corrélation entre la dose donnée et la triglycéridémie apparaît comme étant peu vraisemblable compte tenu de la méthodologie utilisée. Peut-être aurait-il été possible de pondérer la dose et le facteur temps afin d'effectuer une corrélation. Ainsi, une hypertriglycéridémie provoquée par l'administration des glucocorticoïdes ne peut être totalement exclue compte tenu des paramètres multifactoriels qui rentrent en compte chez les patients de soins intensifs.

4.4 Limitations de l'étude

La nature exploratoire de cette étude ne consiste pas en l'application d'une méthode exhaustive permettant de prendre en compte tous les cas possibles pouvant expliquer les hypertriglycéridémies. L'exploration des facteurs pouvant provoquer une hypertriglycéridémie était dans notre cas fondamentalement incertaine compte tenu de l'extrême complexité du sujet et de la variabilité de la population étudiée.

4.4.1 Patients inclus

Les patients qui sont restés < 4 jours aux soins intensifs n'ont pas été inclus dans l'étude. Pour des raisons méthodologiques, il n'a pas été possible d'inclure tous les patients admis durant la période étudiée, car il a fallu diminuer au maximum la variabilité

inter- et intraindividuelle. La population étudiée n'est donc qu'un reflet de la population totale des soins intensifs.

4.4.2 Metavision

La saisie dans Metavision est avant tout manuelle. Il n'est donc pas possible d'exclure le fait qu'il y ait pu y avoir une erreur de saisie. Par exemple, la sélection du médicament propofol 1% à la place du propofol 2% n'est pas impossible, de même que la durée d'administration d'une nutrition parentérale est sujette à une variabilité (heure approximative de début et/ou de fin).

4.4.3 Archimede

La saisie des diagnostics relevés dans l'étude (diabétique, sepsis, pancréatite, etc...) a été effectuée grâce aux lettres de sortie. Un biais d'évaluation diagnostique ne peut être totalement exclu. L'idéal aurait été de faire appel à la casuistique médicale dont le but est l'observation, l'analyse et l'interprétation d'un cas clinique. Cette approche est une méthode qui permet de mieux préciser les règles pour le diagnostic ce qui est particulièrement important en épidémiologie clinique afin d'avoir une bonne qualité des données.

Chapitre 5

Conclusion

Malgré un apport modeste combiné de lipide, certains facteurs cliniques et l'apport de propofol semblent modifier la triglycéridémie. Toutefois, il n'est pas exclu que d'autres paramètres étant apparus comme non-significatifs puissent jouer un rôle en les cumulants sur la triglycéridémie.

5.1 Rôle des facteurs cliniques

Les facteurs cliniques associés à un risque accru d'hypertriglycéridémie étaient les patients ayant présenté une dysfonction hépatique, une pancréatite, une résistance à l'insuline sévère, un sepsis. Les patients dyslipidémiques connus sans statine sont également à risque d'exacerber une hypertriglycéridémie en milieu de soins intensifs.

5.2 Rôle du propofol

L'apport de propofol en tant que principe actif semble avoir un effet sur le métabolisme des acides gras. La quantité de propofol administré en continu modifie la triglycéridémie et augmente le risque de développer une hypertriglyceridémie.

5.3 Perspectives

Certains facteurs cliniques rencontrés en soins intensifs pourraient être modulés par l'utilisation d'oméga-3 et d'une statine. De plus, il serait utile d'avoir un outil simple d'utilisation permettant de quantifier une résistance à l'insuline afin de mieux étudier la relation entre résistance à l'insuline et triglycéridémie.

5.3.1 Utilisation d'oméga-3 en soins intensifs

La modification du profil lipidique et du profil des lipoprotéines semble dépendre de la phase aiguë présentée par un patient de soins intensifs dont le facteur causal peut être une blessure, un sepsis, la phase inflammatoire, etc. [117]. Ces altérations pourraient augmenter la disponibilité de certains lipides spécifiques aux tissus endommagés et au système immunitaire. Le changement de composition observé dans les LDL et HDL pourrait avoir d'importantes conséquences au niveau de la paroi vasculaire en perturbant les propriétés de la balance pro- et antiathérogénique ainsi que pro- et anti-inflammatoire. Sans doute est-il possible de diminuer une partie de ces effets négatifs. Sur le plan du profil lipidique, une étude rapporte que la composition en triglycérides a une influence majeure sur le catabolisme des pseudochylomicrons [131]. La clairance des oméga-6, qui composent majoritairement les nutriments actuels, semble dépendre de la lipoprotéine lipase, de l'apolipoprotéine E, du récepteur de la lipoprotéine de basse densité et des voies sensibles à la lactoferrine tandis que la clairance des oméga-3 semble s'appuyer sur les lipoprotéines lipases dans une mesure très limitée et semble également être indépendante des autres voies. Les différences observées dans le catabolisme pourraient être le reflet direct des propriétés physico-chimiques intrinsèques des triglycérides. Le mécanisme de clairance des oméga-3 doit encore être élucidé. Une étude chez la souris [36], rapporte que l'adjonction d'un faible pourcentage d'oméga-3 à une émulsion LCT/MCT modifie le mécanisme de clairance des particules ainsi que l'absorption par les tissus. Une observation clinique [10] a également rapporté l'effet bénéfique de la perfusion d'oméga-3 pour le traitement d'une hypertriglycéridémie et la normalisation de la fonction hépatique. Concernant l'effet des oméga-3, une étude récente [132] rapporte que leur administration à raison de 0.2g/kg immédiatement avant l'injection de lipopolysaccharides, composant essentiel de la paroi des bactéries à Gram négatif, diminue la réponse inflammatoire provoquée par l'endotoxine. Une autre étude [133] a rapporté que les oméga-3 étaient bien tolérés et qu'une diminution des besoins en énergie était observée. Une revue récente [134] a rapporté que les évidences actuelles suggèrent que les oméga-3 réduisent la mortalité, les infections secondaires et la durée de séjour chez les patients ayant présenté un sepsis, une réponse inflammatoire systémique et un syn-

drome de détresse respiratoire aiguë. Néanmoins, pour supporter les études actuelles, il faudrait effectuer d'autres études randomisées contrôlées prospectives multicentriques avec des doses administrées en oméga-3 prédéterminés et des critères d'alimentation parentérale bien codifiés avec un collectif large et bien défini.

5.3.2 Utilisation des statines aux soins intensifs

L'indication reconnue de l'utilisation de statine (atorvastatine) en soins intensifs concerne les patients postopératoires ayant eu une chirurgie sur un syndrome coronarien aigu. L'utilisation des statines pour leurs effets pléiotropes sur l'état inflammatoire en milieu de soins intensifs est encore largement débattue. Une revue récente [113] a rapporté qu'il existait des évidences (au niveau cellulaire, sur des modèles animaux et des observations cliniques) qu'un traitement par statine serait bénéfique pour les patients présentant un sepsis. Les études cliniques actuelles rapportent des résultats contradictoires [135, 136]. Pour répondre à la question de l'utilité des statines en milieu de soins intensifs, il est important de conduire une étude randomisée contrôlée contre placebo. Cependant, l'étude ASEPSIS [137] ayant débuté le 07/07/2006 et ayant terminé le 01/01/2008 n'a toujours pas été publiée. Dans cette étude de nature randomisée contrôlée double-aveugle contre placebo, le traitement consistait à administrer 40 mg d'atorvastatine par jour afin de diminuer la sévérité d'un sepsis en milieu hospitalier. Cela fait presque 24 mois que cette étude a été clôturée ce qui pourrait laisser supposer qu'aucun résultat probant n'a été trouvé. D'autres études sont également en cours, mais elles ont comme point commun de ne pas observer la mortalité comme résultat primaire. D'autres problèmes peuvent compliquer l'utilisation des statines en milieu de soins intensifs. Premièrement, les effets de perturbation hépatique avec élévation des transaminases de 0.5 à 2.0% sont généralement dose dépendante. Les statines sont donc contre-indiquées chez les patients présentant une dysfonction hépatique. Il n'est également pas connu si les patients de soins intensifs recevant une statine sont plus à risque d'effets secondaires au niveau musculaire (rhabdomyolyse, etc.). Un autre problème relatif à l'utilisation est celui la forme galénique des statines. Bien que les comprimés soient absorbés rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal avec un pic plasmatique à 4h, il n'existe pas de forme intraveineuse qui pourrait faciliter leur administration aux soins intensifs, ni de profil pharmacocinétique clair chez les patients atteints d'un sepsis. Pour terminer, comme les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, il serait important de définir l'influence d'une hypoalbuminémie sur leur biodisponibilité et la toxicologie.

5.3.3 Outil de mesure de la résistance à l'insuline

Il n'existe pas à notre connaissance de test permettant de déterminer la sévérité et la gradation de l'insulino-résistance de façon simple chez les patients de soins intensifs. Derrière le terme "résistance à l'insuline" se cachent en fait deux phénomènes distincts [138]. L'expression "sensibilité à l'insuline" est utilisée pour décrire l'action de l'insuline sur les muscles ou sur des organes spécifiques au travers des récepteurs à l'insuline et le terme "résistance à l'insuline" est utilisé pour exprimer la dose nécessaire d'insuline afin de supprimer la production hépatique de glucose induite par le glucagon, les catécholamines, etc. Depuis 1977 le clamp hyperinsulinémique euglycémique [139] est la méthode de référence pour la mesure de l'insulino-résistance [138,140], mais cette méthode est complexe et n'est adaptée que pour la recherche clinique et fondamentale. Comme cet outil quantitatif de sensibilité à l'insuline ne peut pas être utilisé en routine, il a été préconisé de privilégier des méthodes de détection de la présence d'une résistance à l'insuline qui utilisent des estimateurs catégoriques indirects en calculant des scores ou des indexes [138,140]. Ces scores et indexes ont l'inconvénient d'avoir un caractère imprécis et d'être figés au moment de leur établissement [141] et par conséquent ne conviennent pas à la pratique des soins intensifs. L'insuline est impliquée dans un grand nombre de processus métabolique, y compris celui des lipides [79,83]. La mise au point et la validation d'un test simple permettant de quantifier la résistance à l'insuline pourrait avoir un grand impact sur la pratique quotidienne des soins intensifs. Une idée pour l'élaboration d'un tel test pourrait être par exemple l'administration d'une quantité connue de glucose marqué au ^{13}C avec l'administration d'insuline suivie de la mesure de la quantité de $^{13}CO_2$ générée.

Bibliographie

- [1] C. CHAMBRIER, M. LAUVERJAT et P. BOULETREAU : Nutrition parentérale : surveillance et complications. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris : Springer, pages 635–54, 2001.
- [2] RR. WOLFE : Regulation of skeletal muscle protein metabolism in catabolic states. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(1):61, 2005.
- [3] DK. HEYLAND, R. DHALIWAL, JW. DROVER, L. GRAMLICH et P. DODEK : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN- Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(5):355–373, 2003.
- [4] J. BARR, M. HECHT, KE. FLAVIN, A. KHORANA et MK. GOULD : Outcomes in Critically Ill Patients Before and After the Implementation of an Evidence-Based Nutritional Management Protocol*, 2004.
- [5] HCNS. WOIEN et ITMNS et Al. BJORK : Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU. *Journal of Clinical Nursing*, 15(2):168, 2006.
- [6] C. LONGCHAMP, M. ROHRER, L. SOGUEL et MM. BERGER : Implementing a feeding protocol in an adult ICU (NUTSIA) : success and pitfalls. *Revue médicale suisse*, 3(137):2844, 2007.
- [7] S. CHARRIÈRE et P. MOULIN : Structure, classification et métabolisme des lipoprotéines. *In Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 8, pages 104–114. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [8] RL. DUNBAR et DJ. RADER : Demystifying triglycerides : a practical approach for the clinician. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 72(8):661, 2005.
- [9] A. DÖNMEZ, M. SENER, S. CANDAN et G. ARSLAN : Can we blame propofol for pancreatitis? *Pharmacotherapy*, 19(10):1181–1182, 1999.
- [10] K. GURA, R. STRIJBOOSCH, S. ARNOLD, C. MCPHERSON et M. PUDER : The role of an intravenous fat emulsion composed of fish oil in a parenteral nutrition-dependent patient with hypertriglyceridemia. *NCP- Nutrition in Clinical Practice*, 22(6):664, 2007.

- [11] PE. MARIK : Dyslipidemia in the critically ill. *Critical care clinics*, 22(1):151–159, 2006.
- [12] J. LLOP, P. SABIN, M. GARAU, R. BURGOS, M. PÉREZ, J. MASSO, D. CARDONA, JM. SANCHEZ SEGURA, R. GARRIGA et S. et Al. REDONDO : The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clinical Nutrition*, 22(6):577–583, 2003.
- [13] MA. CROOK : Lipid clearance and total parenteral nutrition : the importance of monitoring plasma lipids. *Nutrition*, 16(9):774–775, 2000.
- [14] S. SCHUT : Impact de l'administration d'émulsions lipidiques sur le profil lipidique sanguin des patients aux soins intensifs. Mémoire de D.E.A., Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève, Avril 2008.
- [15] JM. EDDIESTON et MP. SHELLY : The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol : Hypertriglyceridemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med*, 17:424–426, 1991.
- [16] G. MCLEOD, J. DICK, C. WALLIS, A. PATTERSON, C. COX et J. COLVIN : Propofol 2% in critically ill patients : effect on lipids. *Critical care medicine*, 25(12):1976, 1997.
- [17] A. BAIRAKTARI, B. RAITSIOU, M. KOKOLAKI, M. MITSELOU, G. DRITSAS, G. DAHABRE et M. VAFIADOU : Respiratory failure after pneumonectomy in a patient with unknown hyperlipidemia. *Anesthesia & Analgesia*, 93(2):292, 2001.
- [18] P. SINGER, MM. BERGER, G. Van den BERGHE, G. BIOLO, P. CALDER, A. FORBES, R. GRIFFITHS, G. KREYMAN, X. LEVERVE et C. PICHARD : ESPEN guidelines on parenteral nutrition : intensive care. *Clinical Nutrition*, 28(4):387–400, 2009.
- [19] M. RICHELLE, RJ. DECKELBAUM, V. VANWEYENBERG et YA. CARPENTIER : Lipoprotein metabolism during and after a 6-h infusion of MCT/LCT vs LCT emulsion in man. *Clinical Nutrition*, 16(3):119–123, 1997.
- [20] SM. SCHNEIDER, J. FILIPPI et X. HÉBUTERNE : Nutrition entérale : produits. In *Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 42, pages 581–590. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [21] YA. CARPENTIER, M. HACQUEBARD et RJ. DECKELBAUM : Nutrition parentérale : structure, composition et métabolisme des émulsions lipidiques. In *Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 46, pages 625–633. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [22] O. CORRIOL : Nutrition parentérale : produits. In *Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 45, pages 613–624. Springer Editions, France, Paris, 2007.

- [23] V. PETIT, I. NIOT, H. POIRIER et P. BESNARD : Fatty acids intestinal absorption : facts and uncertainties. *Nutrition clinique et métabolisme*, 21(1):38–45, 2007.
- [24] J. PETIT et JF ZAZZO : Évaluation de la nutrition entérale : aspects clinique et paraclinique, aspect médico-économique, démarche-qualité. *Réanimation(Paris. 2001)*, 12(5):387–392, 2003.
- [25] NS. SHACHTER : Apolipoproteins CI and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 12(3):297, 2001.
- [26] IJ. MARTINS, BC. MORTIMER, J. MILLER et TG. REDGRAVE : Effects of particle size and number on the plasma clearance of chylomicrons and remnants. *The Journal of Lipid Research*, 37(12):2696–2705, 1996.
- [27] S. TANAKA, T. MIKI, ST. HSIEH, JI. KIM, T. YASUMOTO, T. TANIGUCHI, Y. ISHIKAWA et M. YOKOYAMA : A Case of Severe Hyperlipidemia Caused by Long-term Tube Feedings. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 10(5):321–324, 2003.
- [28] R. TAKAHASHI, A. KANEMARU, T. YAMANAKA, Y. SAKURAI, N. MOCHIZUKI, T. MATSUKURA, A. FUJITOMI et S. ASHIKAWA : Normalization of hypercholesterolemia in a female stroke patient after switching from enteral tube feeding to oral feeding. *Nippon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics*, 33(2):116, 1996.
- [29] S. LANZA-JACOBY, H. PHETTEPLACE et R. TRIPP : Enteral feeding a structured lipid emulsion containing fish oil prevents the fatty liver of sepsis. *Lipids*, 30(8):707–712, 1995.
- [30] KG. KREYMANN, MM. BERGER, NEP. DEUTZ, M. HIESMAYR, P. JOLLIET, G. KAZANDJIEV, G. NITENBERG, G. Van den BERGHE, J. WERNERMAN et C. et Al. EBNER : ESPEN guidelines on enteral nutrition : intensive care. *Clinical Nutrition*, 25(2):210–223, 2006.
- [31] RG. MARTINDALE, SA. MCCLAVE, VW. VANEK, M. MCCARTHY, P. ROBERTS, BRD. TAYLOR, JB. OCHOA, L. NAPOLITANO et GRD. et Al. CRESCI : Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *Critical Care Medicine*, 37(5):1757, 2009.
- [32] F. HELLER, M. REYNAERT et C. HARVENGT : Plasma activities of lipoprotein lipase, hepatic lipase and lecithin : cholesterol acyltransferase in patients considered for parenteral nutrition with fat emulsion, 1985.
- [33] M. HULTIN, R. SAVONEN et T. OLIVECRONA : Chylomicron metabolism in rats : lipolysis, recirculation of triglyceride-derived fatty acids in plasma FFA, and fate of core lipids as analyzed by compartmental modelling. *The Journal of Lipid Research*, 37(5):1022–1036, 1996.

- [34] K. QI, M. AL-HAIDERI, T. SEO, YA. CARPENTIER et R.J. DECKELBAUM : Effects of particle size on blood clearance and tissue uptake of lipid emulsions with different triglyceride compositions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(1):58, 2003.
- [35] MN. TON, C. CHANG, YA. CARPENTIER et R.J. DECKELBAUM : In vivo and in vitro properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides. *Clinical Nutrition*, 24(4):492–501, 2005.
- [36] K. QI, T. SEO, Z. JIANG, YA. CARPENTIER et R.J. DECKELBAUM : Triglycerides in fish oil affect the blood clearance of lipid emulsions containing long-and medium-chain triglycerides in mice. *Journal of Nutrition*, 136(11):2766, 2006.
- [37] DH. ADAMKIN, KN. GELKE et BF. ANDREWS : Fat emulsions and hypertriglyceridemia. *JPEN- Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 8(5):563–567, 1984.
- [38] CJ. KLEIN, GS. STANEK et CE. WILES : Overfeeding Macronutrients to Critically Ill Adults Metabolic Complications. *Journal of the American Dietetic Association*, 98(7):795–806, 1998.
- [39] A.-L. BLANC : Utilisation des agents sédatifs aux soins intensifs adultes du chuv. Mémoire de D.E.A., Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève, April 2006.
- [40] HJ. THEILEN, S. ADAM, MD. ALBRECHT et M. RAGALLER : Propofol in a medium-and long-chain triglyceride emulsion : pharmacological characteristics and potential beneficial effects, 2002.
- [41] MT. BAKER et M. NAGUIB : Propofol : the challenges of formulation. *Anesthesiology*, 103(4):860, 2005.
- [42] R. BARRIENTOS-VEGA, M. SANCHEZ-SORIA, C. MORALES-GARCIA, A. ROBAS-GOMEZ, R. CUENA-BOY et A. AYENSA-RINCON : Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol : impact on weaning and costs. *Critical care medicine*, 25(1):33, 1997.
- [43] J. MATEU et F. BARRACHINA : Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 22(8):834–835, 1996.
- [44] SM. CORBETT, ID. MONTOYA et FA. MOORE : Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy*, 28(2):250–258, 2008.
- [45] B. VASILE, F. RASULO, A. CANDIANI et N. LATRONICO : The pathophysiology of propofol infusion syndrome : a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine*, 29(9):1417–1425, 2003.
- [46] K. NOUETTE-GAULAIN, A. QUINART, T. LETELLIER et F. SZTARK : La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation. *In Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, volume 26, pages 319–333. Elsevier, 2007.

- [47] MS. ROTH, AB. MARTIN et JA. KATZ : Nutritional implications of prolonged propofol use. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(6):694–695, 1997.
- [48] J. Mateu-de ANTONIO et F. BARRACHINA : Propofol infusion and nutritional support. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(21):2515–2516, 1997.
- [49] TL. RICE : Energy provided by propofol infusion. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 65(22):2090, 2008.
- [50] HP. RANG, MM. DALE, JM. RITTER et PK. MOORE : Pharmacology. Edinburgh, Churchill Livingstone. *STATINS*, pages 306–313, 2003.
- [51] Y. BÉZIE, V. CATTAN et I. TABLEAU : Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques. *Médecine thérapeutique Cardiologie*, 1(1):46–54, 2003.
- [52] G. Van den BERGHE : Insulin therapy for the critically ill patient. *Clinical Cornerstone*, 5(2):56–63, 2003.
- [53] HP. RANG, MM. DALE, JM. RITTER et PK. MOORE : Pharmacology. Edinburgh, Churchill Livingstone. *INSULIN*, pages 380–393, 2003.
- [54] GF. LEWIS, KD. UFFELMAN, LW. SZETO et G. STEINER : Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*, 42(6):833, 1993.
- [55] R. MALMSTROM, CJ. PACKARD, M. CASLAKE, D. BEDFORD, P. STEWART, H. YKI-JARVINEN, J. SHEPHERD et MR. TASKINEN : Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*, 47(5):779, 1998.
- [56] SK. FRIED, CD. RUSSELL, NL. GRAUSO et RE. BROLIN : Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *Journal of Clinical Investigation*, 92(5):2191, 1993.
- [57] M. WEINTRAUB, T. RASSIN, S. EISENBERG, Y. RINGEL, I. GROSSKOPF, A. IAINA, G. CHARACH, M. LIRON et A. RUBINSTEIN : Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *The Journal of Lipid Research*, 35(2):229, 1994.
- [58] B. NÄSSTRÖM, G. OLIVECRONA, T. OLIVECRONA et BG. STEGMAYR : Lipoprotein lipase during continuous heparin infusion : tissue stores become partially depleted. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 138(3):206–213, 2001.
- [59] M. LINDHOLM : Critically ill patients and fat emulsions. *Minerva anesthesiologica*, 58(10):875, 1992.

- [60] NB. AL RIYAMI et J. FROHLICH : Extreme hypertriglyceridemia following intravenous heparin infusion. *Clinical Biochemistry*, 41(10-11):907–909, 2008.
- [61] JL. VINCENT : Traitement du choc circulatoire. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. 2a ed. Paris : Springer Verlag*, pages 177–84, 2005.
- [62] YA. QUE, D. BRACCO et RL. CHIOLÉRO : Aspects métaboliques et nutritionnels des catécholamines et des glucocorticoïdes. *In Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 13, pages 184–191. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [63] HP. RANG, MM. DALE, JM. RITTER et PK. MOORE : Pharmacology. Edinburgh, Churchill Livingstone. *ADRENOCEPTOR AGONIST*, pages 161–183, 2003.
- [64] V. LARGE, O. PERONI, D. LETEXIER, H. RAY et M. BEYLOT : Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes and Metabolism*, 30(4):294–309, 2004.
- [65] J.L. VINCENT : *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence*. Springer France Editions, 2005.
- [66] HP. RANG, MM. DALE, JM. RITTER et PK. MOORE : Pharmacology. Edinburgh, Churchill Livingstone. *GLUCOCORTICOIDS*, pages 404–420, 2003.
- [67] B. BHAVSAR et A. BHATT : Steroid induced hyperlipidemic pancreatitis and new onset diabetes mellitus. Treatment with plasmapheresis. *JOP. J Pancreas (Online)*, 9(5):664–665, 2008.
- [68] AK. MANTEL-TEEUWISSE, JME. KLOOSTERMAN, AH. Maitland-van der ZEE, OH. KLUNGEL, AJ. PORSIUS et A. DE BOER : Drug-induced lipid changes : a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Safety*, 24(6):443–456, 2001.
- [69] M. FIRMAN, V. MAYOR, PM. VIDAL, M. BOCHUD, A. PÉCOUD, D. HAYOZ, F. PACCAUD, M. PREISIG, KS. SONG et X. et Al. YUAN : The CoLaus study : a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC cardiovascular disorders*, 8(1):6, 2008.
- [70] RC. OH et JB. LANIER : Management of hypertriglyceridemia. *American family physician(1970)*, 75(9):1365–1371, 2007.
- [71] MR. SHAMS, N. TAVASSOLI, H. PLICAUD et M. GENESTAL : Incidence and risk factors of hypertriglyceridemia in the ICU. *Critical Care*, 13(Suppl 1):130, 2009.
- [72] C. CHAMBRIER, M. LAUVERJAT et P. BOULÉTREAU : Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(2):73–78, 2006.
- [73] G. BIOLO, R. CHIOLÉRO, G. GRIMBLE, X. LEVERVE, G. NITENBERG, I. NOVAK, M. PLANAS, JC. PREISER, E. ROTH et AM. et Al. SCHOLS : Enteral nutrition

- in intensive care patients : a practical approach. *Intensive Care Med*, 24:848–859, 1998.
- [74] W. DRUML, M. FISCHER, J. PIDLICH et K. LENZ : Fat elimination in chronic hepatic failure : long-chain vs medium-chain triglycerides. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(4):812, 1995.
- [75] B. VERGES : New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*, 31(5):429–439, 2005.
- [76] MR. TASKINEN : Diabetic dyslipidaemia : from basic research to clinical practice*. *Diabetologia*, 46(6):733–749, 2003.
- [77] B. VERGÈS : Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme*, 21(1):9–16, 2007.
- [78] S. STEFAN et L. FLORIAN : Origines du diabète sucré. In *Atlas de poche de physiopathologie*, chapitre 9, page 286. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2004.
- [79] D. MESOTTEN, JV. SWINNEN, F. VANDERHOYDONC, PJ. WOUTERS et G. Van den BERGHE : Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1):219, 2004.
- [80] G. VAN, MD. BERGHE, P. WOUTERS, F. WEEKERS, C. VERWAEST, F. BRUYNINCKX, M. SCHETZ, D. VLASSELAERS, P. FERDINANDE et P. et Al. LAUWERS : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 345:19, 2001.
- [81] F. SABERI, D. HEYLAND, M. LAM, D. RAPSON et K. JEEJEBHOY : Prevalence, Incidence, and Clinical Resolution of Insulin Resistance in Critically Ill Patients : An Observational Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(3):227, 2008.
- [82] V. PERIWAL, CC. CHOW, RN. BERGMAN, M. RICKS, GL. VEGA et AE. SUMNER : Evaluation of quantitative models of the effect of insulin on lipolysis and glucose disposal. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(4):R1089, 2008.
- [83] C. INGELS, I. VANHOREBEEK, L. LANGOUCHE et G. Van den BERGHE : Role of insulin and blood glucose control to improve outcome of critical illness. *Réanimation*, 15(6):474–480, 2006.
- [84] JC. PREISER et P. DEVOS : Physiopathologie du stress sévère. In *Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 32, pages 435–444. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [85] L. TAPPY : Neuroendocrine answers to metabolic stress and diseases. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(2):95–98, 2006.

- [86] N. CANO, V. de PRÉCIGOUT, PH. CHAUVEAU et M. APARICIO : Nutrition et insuffisance rénale chronique. *In Traite de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 66, pages 893–910. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [87] BH. et Al. PRINSEN : Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure : possible mechanisms. *Kidney International*, 63:S121–S124, 2003.
- [88] D. MENNECIER : Acute pancreatitis : Diagnostic means and prognostic factors. *Réanimation*, 17(8):768–774, 2008.
- [89] X. HÉBUTERNE et SM. SCHNEIDER : Artificial nutrition in acute pancreatitis. *Nutrition clinique et métabolisme*, 22(3):121–129, 2008.
- [90] JW. DEVLIN, AK. LAU et MA. TANIOS : Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit : an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy*, 25(10):1348–1352, 2005.
- [91] AN. KUMAR, DE. SCHWARTZ et KG. LIM : Propofol-Induced Pancreatitis*. *Chest*, 115(4):1198, 1999.
- [92] AP. METKUS, PP. TRABULSY, RS. SCHLOBOHM et MS. HICKEY : A firefighter with pancreatitis. *The Lancet*, 348(9043):1702, 1996.
- [93] JL. VINCENT : Pancréatite. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. 2a ed. Paris : Springer Verlag*, pages 294–299, 2005.
- [94] V. MAXIME et D. ANNANE : Endocrine Disorders during Sepsis. *Réanimation*, 14(4):230–237, 2005.
- [95] HJ. van LEEUWEN, ECJM. HEEZIUS, GM. DALLINGA, JAG. van STRIJP, J. VERHOEF et KPM. van KESSEL : Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*, 31(5):1359, 2003.
- [96] BA. MIZOCK : Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Critical care clinics*, 16(2):319–336, 2000.
- [97] Site internet du service de médecine intensive adulte du chuv, consulté en octobre 2009. <http://www.soins-intensifs.chuv.ch/>.
- [98] MM. LEVY, MP. FINK, JC. MARSHALL, E. ABRAHAM, D. ANGUS, D. COOK, J. COHEN, SM. OPAL, JL. VINCENT et G. RAMSAY : International sepsis definitions conference. *Crit Care Med*, 31(4):1250–56, 2003.
- [99] DW. COCKCROFT et MH. et Al. GAULT : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1):31–41, 1976.
- [100] Site internet la société de néphrologie, consulté en octobre 2009. <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epro/ICAR/2005-04.pdf>.
- [101] JL. VINCENT : Insuffisance hépatique aiguë. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. 2a ed. Paris : Springer Verlag*, pages 285–294, 2005.

- [102] JL. VINCENT : Cirrhose. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. 2a ed. Paris : Springer Verlag*, pages 281–284, 2005.
- [103] VJ. DESMET, M. GERBERG, JH. HOOFNAGLE, M. MANNS et PJ. SCHEUER : Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology(Baltimore, Md.)*, 19(6):1513–1520, 1994.
- [104] R DEVELOPMENT CORE TEAM : *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-900051-07-0.
- [105] JC. DESPORT, V. PELAGATTI, B. HOEDT, A. LAGARDE, L. COURAT, D. SAUTEREAU et B. PILLEGAND : Utilisation d'un mélange de triglycérides à chaînes longues et chaînes moyennes pour la nutrition parentérale en hôpital universitaire : Résultats d'un audit interne. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 22(4):419–424, 1998.
- [106] S. ZAMBON, R. ORLANDO, G. SARTORE, A. BASSI, E. MANZATO et G. CREPALDI : The lipoprotein composition of plasma and ascitic fluid in liver cirrhosis. *European journal of clinical investigation*, 25(3):143–148, 1995.
- [107] D. GUIARD, JP. GONAND, J. LAURENT et G. DEBRY : Etude de l'épuration plasmatique des lipides chez les cirrhotiques. *Nutr Metab*, 13:222–229, 1971.
- [108] PO. ATTMAN, O. SAMUELSSON et P. et Al. ALAUPOVIC : Lipoprotein metabolism and renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 21:573–573, 1993.
- [109] R. TREVISAN, AR. DODESINI et G. LEPORE : Lipids and renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4_suppl_2):S145, 2006.
- [110] ME. MOLITCH : Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(5):1090, 2006.
- [111] PO. ATTMAN et O. SAMUELSSON : Dyslipidemia of kidney disease. *Current Opinion in Lipidology*, 20(4):293, 2009.
- [112] JM. SALAND et HN. GINSBERG : Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatric Nephrology*, 22(8):1095–1112, 2007.
- [113] F. GAO, L. LINHARTOVA, AMD. JOHNSTON et DR. THICKETT : Statins and sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, 100(3):288, 2008.
- [114] SK. ANDERSEN, J. GJEDSTED, C. CHRISTIANSEN et E. TONNESEN : The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of leukocyte biology*, 75(3):413, 2004.
- [115] PE. MARIK et M. RAGHAVAN : Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive care medicine*, 30(5):748–756, 2004.

- [116] SJ. VAN CROMPHAUT, I. VANHOREBEEK et GV. BERGHE : Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Current pharmaceutical design*, 14(19):1887–1899, 2008.
- [117] YA. CARPENTIER et O. SCRUEL : Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(2):153, 2002.
- [118] S. BUYSE, D. CAZALS-HATEM et F. DEGOS : Une cirrhose pas si cryptogénétique. *HEPATO-GASTRO-MONTRouGE-*, 10(3):227–230, 2003.
- [119] S. BUYSE et D. VALLA : Perturbations du métabolisme glucidique et de sa régulation au cours de la cirrhose : physiopathologie, impact pronostique et implications thérapeutiques. *Hépatogastro*, 13(4):258, 2006.
- [120] JP. MILLER : Serum triglycerides, the liver and the pancreas. *Current Opinion in Lipidology*, 11(4):377, 2000.
- [121] JF. ZAZZO : Nutrition des pancréatites aiguës. In *Traité de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir L'Homme Malade*, chapitre 68, pages 922–934. Springer Editions, France, Paris, 2007.
- [122] G. MCLEOD, J. DICK, C. WALLIS, A. PATTERSON, C. COX et J. COLVIN : Propofol 2% in critically ill patients : effect on lipids. *Critical care medicine*, 25(12):1976, 1997.
- [123] M. HASSELMANN, C. KUMERLEN, O. MARTINET et P. SCHLOSSMACHER : Intérêt de la nutrition entérale précoce chez les malades de soins intensifs : Nutrition entérale précoce. *Nutrition clinique et métabolisme(Paris)*, 13(1):42–46, 1999.
- [124] RC. JOHNSON, SK. YOUNG, R. COTTER, L. LIN et WB. ROWE : Medium-chain-triglyceride lipid emulsion : metabolism and tissue distribution. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52(3):502, 1990.
- [125] F. SZTARK et F. LAGNEAU : Agents for sedation and analgesia in the intensive care unit. *Annales francaises d'anesthésie et de réanimation*, 27(7-8):560–566, 2008.
- [126] A. WOLF, P. WEIR, P. SEGAR, J. STONE et J. SHIELD : Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *The Lancet*, 357(9256):606–607, 2001.
- [127] A. FUDICKAR et B. BEIN : Propofol infusion syndrome : update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva anesthesiologica*, 75:339–44, 2009.
- [128] GD. MOORE, AM. WALKER et R. MACLAREN : Fospropofol : A New Sedative-Hypnotic Agent for Monitored Anesthesia Care. *The Annals of Pharmacotherapy*, 43(11):1802, 2009.
- [129] D. STEINBERG : Catecholamine stimulation of fat mobilization and its metabolic consequences. *Pharmacological reviews*, 18(1):217, 1966.

- [130] A. NAKAJIMA, K. DOKI, M. HOMMA, T. SAGAE, R. SAITO, S. ITO, T. SUMIDA et Y. KOHDA : Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 129(4):445, 2009.
- [131] K. QI, T. SEO, M. AL-HAIDERI, TS WORGALL, T. VOGEL, YA. CARPENTIER et R.J. DECKELBAUM : Omega-3 triglycerides modify blood clearance and tissue targeting pathways of lipid emulsions. *Biochemistry*, 41(9):3119, 2002.
- [132] YK. PITTET, MM. BERGER, TT. PLUESS, P. VOIROL, JP. REVELLY, L. TAPPY et RL. CHIOLÉRO : Blunting the response to endotoxin in healthy subjects : effects of various doses of intravenous fish oil. *Intensive care medicine*, 2009.
- [133] L. TAPPY, MM. BERGER, JM. SCHWARZ, P. SCHNEITER, S. KIM, JP. REVELLY et RL. CHIOLÉRO : Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clinical Nutrition*, 25(4):588–595, 2006.
- [134] PE. MARIK et GP. ZALOGA : Immunonutrition in critically ill patients : a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Medicine*, 34(11):1980–1990, 2008.
- [135] R. FERNANDEZ, VJ. DE PEDRO et A. ARTIGAS : Statin therapy prior to ICU admission : protection against infection or a severity marker? *Intensive Care Medicine*, 32(1):160–164, 2006.
- [136] PP. DOBESH, DG. KLEPSEK, TR. MCGUIRE, CW. MORGAN et KM. OLSEN : Reduction in Mortality Associated with Statin Therapy in Patients with Severe Sepsis. *Pharmacotherapy*, 29(6):621–630, 2009.
- [137] Site internet des essais cliniques "current controlled trials ltd", consulté en décembre 2009. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN64637517/>.
- [138] M. MATSUDA : Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2009.
- [139] RA. DEFRONZO, JD. TOBIN et R. ANDRES : Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 237(3):214, 1979.
- [140] JP. BASTARD, R. RABASA-LHORET, M. MAACHI, PH. DUCLUZEAU, F. ANDRELLI, H. VIDAL et M. LAVILLE : What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes and Metabolism*, 29(3):285–288, 2003.
- [141] MP. HERMANS : Comment mesurer et interpréter en pratique la mesure combinée de la sensibilité à l'insuline et de la fonction sécrétoire. *Louvain Med*, 125:582–589, 2006.

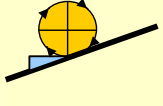
Annexe A

Protocole NUTSIA

Le projet NUTSIA a pour objectif prioritaire d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des patients en renforçant la structure d'accompagnement des équipes soignantes dans ce domaine et en mettant à leur disposition des outils de contrôles adaptés à leurs besoins. Plus en détail, ce protocole amène :

- un renforcement de la formation continue des équipes soignantes (médecins et infirmières) dans le domaine de la nutrition,
- un accès facile, informatisé, à une documentation de référence aussi synthétique et simple que possible,
- la mise en place d'une évaluation nutritionnelle systématique des patients suivie d'un contrôle,
- la transmission des informations à l'Unité de nutrition de nutrition clinique lors du transfert de patients nécessitant une prise en charge nutritionnelle,
- un renforcement de l'encadrement avec la définition des rôles de chaque professionnel des soins intensifs dans la prise en charge nutritionnelle des patients et la désignation de personnes de référence dans ce domaine.

Les 3 pages suivantes ne présentent qu'une partie de la totalité du protocole NUTSIA. Ici, la première partie du document explique comment dépister les patients à risque de dénutrition dès le premier jour par le calcul du score de risque nutritionnel (NRS) basé sur l'IMC, la perte de poids, la prise alimentaire, le niveau de stress et l'âge. La seconde partie donne des informations sur le choix du support nutritionnelle et la dernière partie est un recueil des bilans métaboliques à effectuer lors de nutrition artificielle.

	<p>NUTSIA : Nutrition Soins Intensifs Adultes</p> <p>L. <u>Soquel</u>, M. Abando, Dr. M. Berger, S. Bouvry, C. Braichotte, D. Brunner, E. Foucault, P. François, Dr. M. Godio, S. Richard, A. Schmid, Dr. P. Turini Révision : C. Longchamp, Prof M. Berger</p>	<p>Protocole <i>Document pratique</i></p>
<p>Validé par le CoPil : Prof. M.-D. Schaller, Prof. R. Chioléro, P. Cosse, P. Maravic, Prof. M. Roulet, Dr. J.-B. Wasserfallen 28.11.05 Version 2 : médecins cadres SMIA xx.xx.08</p>		

1.A. Evaluation nutritionnelle

1.B. Choix du support nutritionnel

1.C. Bilans métaboliques lors de nutrition artificielle

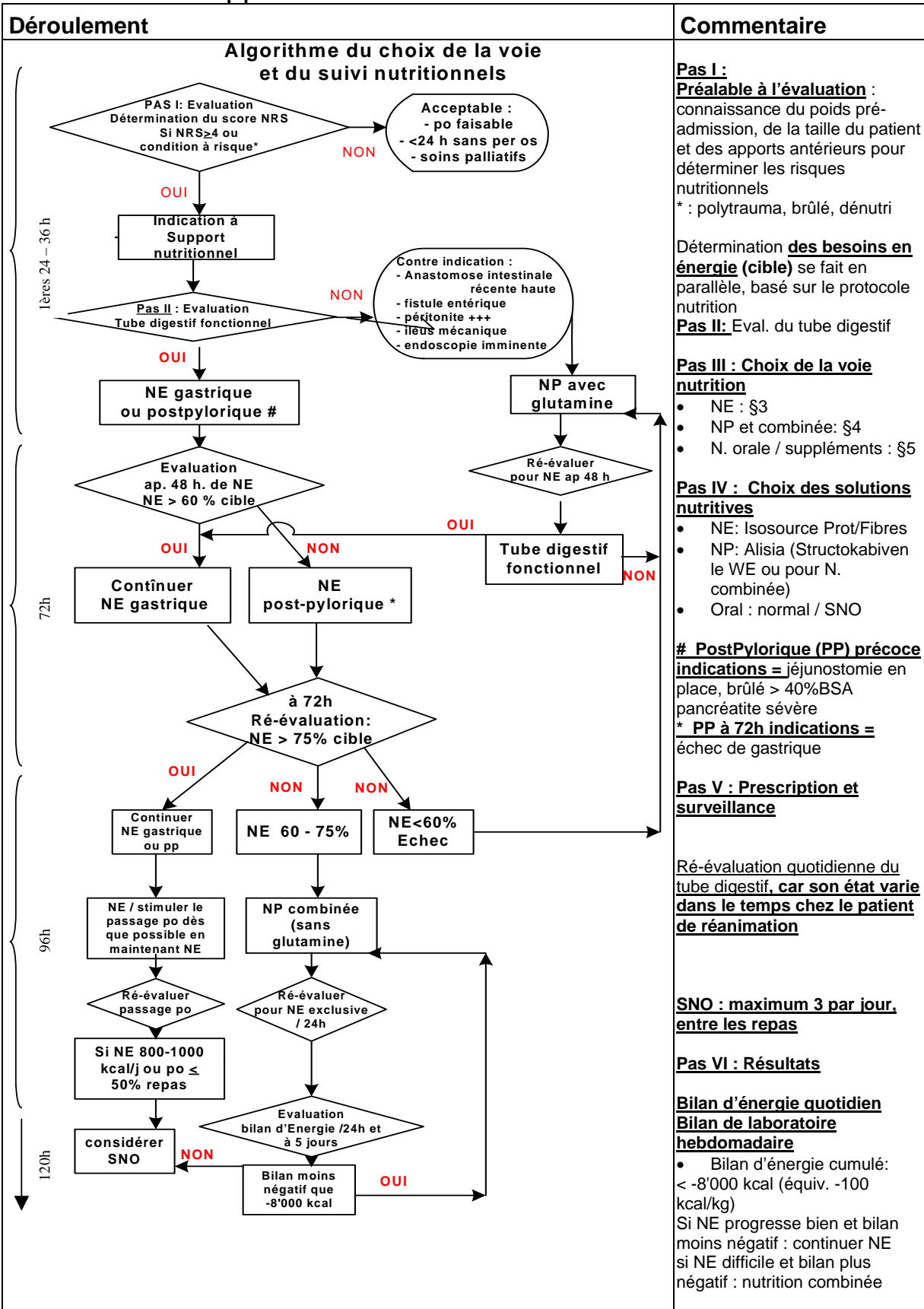
1.A. Evaluation nutritionnelle (score NRS-2002)

But : dépistage des **patients pour lesquels une assistance nutritionnelle est requise (NRS ≥ 4 avec ≥ 1 point dans l’item de détérioration de l’état nutritionnel) ou à envisager.** Permet d’évaluer le degré de risque nutritionnel. (Niveau d’évidence A pour patients hospitalisés et chirurgicaux)

Calcul le jour qui suit l’admission du patient (**J1**) par l’équipe infirmière (consulté par médecin)

<p>Calcul du score NRS-2002 : Nutritional Risk Screening 2002 (Kondrup et al 2003)</p>	
<p>A. Détérioration de l’état nutritionnel (0 à 3 points)</p>	
<p>Choisir parmi ces 3 facteurs celui qui vaut le plus de points (max. 3 points, min. 0 point)</p>	
<p>BMI</p>	
> 20	0 point
18,5 à 20	2 points
< 18,5	3 points
<p>Perte de poids % perte de poids = (poids antérieur - poids actuel) x 100 / poids habituel</p>	
< 5% en 3 mois	0 point
≥ 5% en 3 mois	1 point
≥ 5% en 2 mois	2 points
≥ 5% en 1 mois	3 points
<p>Apports alimentaires durant la dernière semaine % des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels</p>	
A mangé > 75 %	0 point
A mangé 50 à 75%	1 point
A mangé 25 à 50%	2 points
A mangé 0 à 25%	3 points
<p>B. Sévérité de la maladie (stress) (2 à 3 points)</p>	
Sévérité modérée :SI « light »	2 points
Sévérité importante : SI « lourd »	3 points
<p>C. Age du patient (0 à 1 point)</p>	
< 70 ans	0 point
≥ 70 ans	1 point
<p>Score NRS-2002 = Total des points : pire score A + B + C (0 à 7 points)</p>	

1.B. Choix du support nutritionnel



1.C. Bilans métaboliques lors de nutrition artificielle y.c. perfusion de Propofol®, et séjours > 5 jours au smia

	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 ⁺⁺ Mg Phosphate

Annexe B

Composition des nutritons

Les produits de nutrition entérale sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Leur composition en lipides varie fortement en fonction de la spécialité et dépend de plusieurs paramètres comme la pathologie, l'état nutritionnel, la fonctionnalité du tube digestif, le degré d'agression, le site d'administration, la durée supposée de la nutrition entérale et les besoins hydriques.

Les produits de nutrition parentérale sont administrés par voie intraveineuse et leur composition en acides gras varie entre les préparations existantes. Les indications à la nutrition parentérale sont essentiellement les malabsorptions intestinales sévères anatomiques ou fonctionnelles, les obstructions intestinales aiguës ou chroniques et les échecs d'une nutrition entérale bien conduite.

Le tableau suivant est un résumé de la composition en lipides des différentes nutritons rencontrées dans cette études et les valeurs présentes ont été utilisée pour effectuer le calcul de l'apport journalier en lipides reçu par les patients.

- AGP : l'Acide Gras Poly-Insaturé comporte plusieurs doubles liaisons carbone-carbone.
- AGMI : l'Acide Gras Mono-Insaturé comporte une double liaison carbone-carbone.
- AGS : l'Acide Gras Saturé comporte tous les atomes de carbone saturés en hydrogène.
- LCT : Triglycérides à chaîne longue comporte des acides gras ayant une chaîne de 16-20 carbones
- MCT : Triglycérides à chaîne courte comporte des acides gras ayant une chaîne de 8-14 carbones

Nom	Voie	Quantité en g/L de					
		Lipides	AGP	AGMI	AGS	LCT	MCT
Alisia Spécial-eau	IV	X	X	X	X	X	X
Alisia-3 Standard	IV	29	14.5	0	14.5	14.65	14.35
Aminomix 1	IV	0	0	0	0	0	0
Aminoven	IV	0	0	0	0	0	0
Impact enterale	Oral	28	6	6	16	21.9	6.1
Impact glutamine	Oral	29	5	5	19	15	14
Intestamine	Oral	2	0	0	2	2	0
Isosource énergie	Oral	62	21.8	23	17.2	50.8	11.2
Isosource fibres	Oral	34	11.4	13.2	9.4	28	6
Isosource Protein Fibre	Oral	53	19.08	20.14	13.78	43	10
Isosource standard	Oral	33	9.8	10.2	13	28	5
Lipofundin LCT/MCT 20%	IV	200	63	24	113	101	99
Lipovenös 20%	IV	200	124	48	28	200	0
Nepro Abbott	Oral	91.2	18.6	64.9	7.7	96	0
NovaSource GI Contrôle	Oral	35	11.6	13.6	9.8	28.8	6.2
Novasource GI Forte	Oral	59	23.8	14	21.2	44.6	14.4
Novasource GI Forte	Oral	59	23.8	14	21.2	44.6	14.4
Novasource peptide	Oral	39.2	5.5	5.7	28	19.2	20
Nutriflex lipide peri 40/80	IV	40	12.6	4.8	22.6	20.2	19.8
Nutriflex lipide spécial	IV	40	12.6	4.8	22.6	20.2	19.8
Nutriflex spécial (70/240)	IV	0	0	0	0	0	0
Nutriflex peri (40/80)	IV	0	0	0	0	0	0
Oliclinomel 2.2%	IV	20	4	13	3	100	0
Omegaven	IV	100	65	21	14	96.5	3.5

Suite du tableau page suivante...

Nom	Voie	Quantité en g/L de					
		Lipides	AGP	AGMI	AGS	LCT	MCT
Oxepa	Oral	89.46	31.55	25.53	32.38	70.35	23.45
Pulmocare	Oral	88.1	49.3	26.8	12	50.8	42
SNO-Clinutren 1.5	Oral	50	24	19	7	49.5	0.5
SNO-Ensure Plus drink	Oral	44	19	21	4	47	0
SNO-Ensure Plus Fresh	Oral	44	19	21	4	47	0
SNO-Resource2.0Fibres	Oral	87	27	54.5	5.5	87	0
SNO-Resource2.0Fibres	Oral	87	27	54.5	5.5	87	0
StructoKabiven EF	IV	38	15.2	4.94	17.86	23.94	14.06
Suplena	Oral	91.2	19.2	63.4	8.6	96	0

Fin du tableau

Annexe C

Description du groupe témoin

Tous les patients inclus dans le groupe témoin ne présentent pas, selon la littérature, de facteur de risque physiopathologique d'avoir une hypertriglycéridémie. Pourtant, 14 patients du groupe (17.3%) ont tout de même présenté une hypertriglycéridémie. Ceci pourrait être expliqué par le fait que le modèle de stratification des patients n'inclut pas la variable " administration de propofol ". En plus, l'une des limitations du système de stratification des patients provient du fait que les diagnostics relevés proviennent des lettres de sorties et des informations patients numérisés dans Archimede. Il n'est donc pas impossible d'exclure le fait qu'un patient soit classé dans le mauvais groupe.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Groupe témoin
		N
Nombre de patient		
n		81
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.6 [1.2; 1.9]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.7 [0.5; 1.1]
Cholestérol total		3.6 [2.8; 4.1]
Patient		
Age		59 [42; 72]
BMI		24.2 [21.6; 27.4]
Durée de séjour (Heures)		218.3 [152.1; 364.5]
Durée de séjour (Jours)		9 [6; 15]
Médicaments		
Insuline totale		0.09 [0; 0.49]
Insuline bolus		0 [0; 0]
Insuline continu		0.09 [0; 0.49]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0; 129.69]
Héparine bolus		0 [0; 0]
Héparine continu		0 [0; 129.69]
Noradrénaline		0 [0; 0.07]
Dopamine		0 [0; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0; 0]
Adrénaline		0 [0; 0]
Hydrocortisone		0 [0; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.78 [0.29; 1.08]
Lipides IV		0.14 [0.02; 0.41]
Lipides IV TPN		0 [0; 0]
Lipides IV propofol		0.05 [0; 0.24]
Lipides NE		0.33 [0; 0.96]
LCT totaux	g/kg/j	0.63 [0.2; 0.92]
MCT totaux		0.14 [0.03; 0.19]
LCT IV		0.14 [0.02; 0.35]
MCT IV		0 [0; 0]
LCT NE		0.27 [0; 0.78]
MCT NE		0.06 [0; 0.18]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Groupe témoin
Propofol		
Propofol total		9.68 [0 ; 48.19]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0.36]
Propofol continu		8.45 [0 ; 46.86]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		35.5 [20.25 ; 75.5]
Amylase pancréatique		33 [12.5 ; 94.5]
ASAT (GOT)	UI/L	41.5 [31.75 ; 100.75]
Gamma-GT		127 [50 ; 279]
Phosphatase alcaline		117 [83.5 ; 166]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 13]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	57 [47 ; 83.75]
Glucose LCC		7.4 [6.75 ; 8.2]
Urée	mmol/L	7.8 [5.35 ; 12.6]
Albumine		26.5 [22.25 ; 30.75]
Préalbumine	g/L	0.13 [0.09 ; 0.18]
Lipase	UI/dL	27 [24 ; 52]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	0.45 [0.26 ; 0.9]
Protéine C réactive	mg/L	96 [48 ; 184]
Thromboplastine time (%)	-	100 [90 ; 110]
Clairance selon Cockroft	mL/min	111.59 [75.39 ; 175.52]
		Pourcent [%]
Apports lipidiques		
% Propofol continu		17.6
% Propofol bolus		0.7
% TPN		15.4
% NE		66.3
Service		
% Médecine		32.1
% Chirurgie		67.9
Classe pathologie		
% Brûlé		1.2
% Cardio-vasculaire		16
% Gastro-intestinal		8.6
% Greffe		2.5
% Polytraumatisé		17.3
% Pulmonaire		18.5

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Groupe témoin
% Système nerveux central		21
% Autres		14.8
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		1.2
% OH Chronique		11.1
Dialysé		
% Hémofiltration		3.7
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		33.3
% hommes		66.7
Mortalité		
% décès		9.9

Fin du tableau

Annexe D

Description du groupe sepsis

Le sepsis est le syndrome clinique défini par la coexistence d'une infection et d'une réponse inflammatoire systémique. Ces critères doivent être communs aux cliniciens et aux chercheurs chargés des études épidémiologiques et des essais cliniques pour améliorer la compréhension de la physiopathologie et le traitement du sepsis. Il est également important de préciser que, fréquemment, on peut suspecter fortement une infection, sans avoir de confirmation microbiologique. En conséquence, on peut seulement suspecter fortement un sepsis (c'est-à-dire une infection et sa réponse systémique). Tout ceci rend le sepsis difficile à diagnostiquer et ainsi il n'est pas impossible que certains patients soient classés dans le mauvais groupe.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Sepsis
		N
Nombre de patient		
n		32
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		3.9 [2.8 ; 4.7]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.2 [0.2 ; 0.3]
Cholestérol total		2.8 [2.4 ; 4.4]
Patient		
Age		57.5 [42.8 ; 62.3]
BMI		24.3 [22.5 ; 28.2]
Durée de séjour (Heures)		331.2 [182.2 ; 447.8]
Durée de séjour (Jours)		14 [8 ; 19]
Médicaments		
Insuline totale		0.11 [0 ; 0.57]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.11 [0 ; 0.57]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 125.12]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 125.12]
Noradrénaline		0.01 [0 ; 0.1]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.83 [0.5 ; 1.14]
Lipides IV		0.36 [0.15 ; 0.55]
Lipides IV TPN		0 [0 ; 0.3]
Lipides IV propofol		0.14 [0 ; 0.38]
Lipides NE		0.39 [0.05 ; 0.7]
LCT totaux	g/kg/j	0.64 [0.44 ; 0.97]
MCT totaux		0.13 [0.09 ; 0.21]
LCT IV		0.33 [0.14 ; 0.47]
MCT IV		0 [0 ; 0.12]
LCT NE		0.32 [0.04 ; 0.57]
MCT NE		0.07 [0.01 ; 0.13]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Sepsis
Propofol		
Propofol total		26.31 [0 ; 73.37]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 1.29]
Propofol continu		25.93 [0 ; 71.1]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		40 [16 ; 101]
Amylase pancréatique		35 [27 ; 119]
ASAT (GOT)	UI/L	47 [30 ; 98]
Gamma-GT		69 [49 ; 281]
Phosphatase alcaline		102.5 [76.75 ; 146.75]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 63]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	79 [51.75 ; 159.25]
Glucose LCC	mmol/L	7.05 [6.43 ; 8.05]
Urée		8.7 [5.2 ; 18.05]
Albumine	g/L	21.5 [19 ; 25]
Préalbumine		0.09 [0.06 ; 0.12]
Lipase	UI/dL	46.5 [22.25 ; 99]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	1.64 [0.76 ; 3.52]
Protéine C réactive	mg/L	147 [90.5 ; 253.75]
Thromboplastine time (%)	-	100 [85 ; 112.5]
Clairance selon Cockroft	mL/min	74.16 [43.92 ; 167.72]
		Pourcent [%]
Apports lipidiques		
% Propofol continu		23.9
% Propofol bolus		0.9
% TPN		20.2
% NE		55.1
Service		
% Médecine		31.3
% Chirurgie		68.8
Classe pathologie		
% Brûlé		6.3
% Cardio-vasculaire		6.3
% Gastro-intestinal		21.9
% Greffe		3.1
% Polytraumatisé		6.3
% Pulmonaire		28.1

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Sepsis
% Système nerveux central		12.5
% Autres		15.6
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		3.1
% OH Chronique		15.6
Dialysé		
% Hémofiltration		16.7
% Hémodialyse		7.4
Sexe		
% femmes		34.4
% hommes		65.6
Mortalité		
% décès		18.8

Fin du tableau

Annexe E

Description du groupe pancréatite

Les scores de Ranson et de Balthazar n'ont pas toujours été relevé, car ils n'apparaissent pas systématiquement dans la lettre de sortie ou dans le dossier patient numérisé dans Archimede. Parmi les patients de ce groupe, 5 (35.7%) étaient définis comme étant des alcooliques chroniques. Une étude (Frossard JL. Lancet, 2008;371 :143-152) rapporte que les deux causes les plus fréquentes de pancréatite aiguë sont l'alcoolisme et la lithiase biliaire qui représentent chacune environ 40 % des cas.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Pancréatite
		N
Nombre de patient		
n		14
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		3.5 [2.9; 5]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.4 [0.3; 0.6]
Cholestérol total		3.2 [2.3; 3.9]
Patient		
Age		52 [36.3; 60.8]
BMI		24.4 [22.1; 26.1]
Durée de séjour (Heures)		339 [285.1; 383.7]
Durée de séjour (Jours)		14 [12; 16]
Médicaments		
Insuline totale		0.08 [0; 0.56]
Insuline bolus		0 [0; 0]
Insuline continu		0.08 [0; 0.56]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0; 70.39]
Héparine bolus		0 [0; 0]
Héparine continu		0 [0; 70.39]
Noradrénaline		0.01 [0; 0.05]
Dopamine		0 [0; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0; 0]
Adrénaline		0 [0; 0]
Hydrocortisone		0 [0; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.69 [0.47; 0.9]
Lipides IV		0.39 [0.22; 0.61]
Lipides IV TPN		0 [0; 0.31]
Lipides IV propofol		0.24 [0.11; 0.41]
Lipides NE		0.16 [0; 0.48]
LCT totaux	g/kg/j	0.58 [0.46; 0.69]
MCT totaux		0.11 [0.04; 0.19]
LCT IV		0.38 [0.21; 0.52]
MCT IV		0 [0; 0.15]
LCT NE		0.13 [0; 0.39]
MCT NE		0.03 [0; 0.09]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Pancréatite
Propofol		
Propofol total		47.59 [21.45 ; 80.25]
Propofol bolus	mg/kg/j	0.69 [0 ; 1.31]
Propofol continu		47.23 [19.63 ; 79.44]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		58 [24.5 ; 78]
Amylase pancréatique		83 [12 ; 93]
ASAT (GOT)	UI/L	59 [37 ; 174]
Gamma-GT		342 [148.75 ; 686.5]
Phosphatase alcaline		140 [105 ; 263]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 35.5]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	72.5 [52.5 ; 102.75]
Glucose LCC		7.2 [6.1 ; 8.63]
Urée	mmol/L	9.2 [6.33 ; 19.33]
Albumine		26.5 [19.5 ; 28.25]
Préalbumine	g/L	0.12 [0.08 ; 0.14]
Lipase	UI/dL	75 [58 ; 99]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	1.64 [1.2 ; 1.77]
Protéine C réactive	mg/L	139.5 [100.25 ; 293.75]
Thromboplastine time (%)	-	87.5 [80 ; 100]
Clairance selon Cockroft	mL/min	100.26 [60.91 ; 139.42]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		36.1
% Propofol bolus		1.5
% TPN		22.9
% NE		39.5
Service		
% Médecine		35.7
% Chirurgie		64.3
Classe pathologie		
% Brûlé		7.1
% Cardio-vasculaire		0
% Gastro-intestinal		42.9
% Greffe		0
% Polytraumatisé		21.4
% Pulmonaire		14.3

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Pancréatite
% Système nerveux central		0
% Autres		14.3
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		0
% OH Chronique		35.7
Dialysé		
% Hémofiltration		14.3
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		28.6
% hommes		71.4
Mortalité		
% décès		21.4

Fin du tableau

Annexe F

Description du groupe diabète

Tous les patients de ce groupe ont reçu de l'insuline durant leur séjour afin d'obtenir une glycémie médiane à 8.2 mmol/L.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Diabète
		N
Nombre de patient		
n		11
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.4 [1.2 ; 1.6]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.7 [0.5 ; 1]
Cholestérol total		3.3 [2.3 ; 4.2]
Patient		
Age		65 [61.5 ; 72.5]
BMI		24.7 [21.9 ; 27.9]
Durée de séjour (Heures)		173.4 [159.6 ; 287.2]
Durée de séjour (Jours)		7 [7 ; 12]
Médicaments		
Insuline totale		0.69 [0.32 ; 1.48]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.69 [0.32 ; 1.48]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 80.38]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 80.38]
Noradrénaline		0.04 [0 ; 0.15]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.8 [0.64 ; 0.83]
Lipides IV		0.35 [0.14 ; 0.74]
Lipides IV TPN		0.34 [0 ; 0.74]
Lipides IV propofol		0 [0 ; 0.09]
Lipides NE		0.34 [0 ; 0.49]
LCT totaux	g/kg/j	0.52 [0.46 ; 0.67]
MCT totaux		0.21 [0.1 ; 0.29]
LCT IV		0.23 [0.12 ; 0.46]
MCT IV		0.13 [0 ; 0.27]
LCT NE		0.27 [0 ; 0.4]
MCT NE		0.06 [0 ; 0.09]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Diabète
Propofol		
Propofol total		0 [0 ; 15.73]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Propofol continu		0 [0 ; 7.92]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		62 [42 ; 151]
Amylase pancréatique		17 [9.5 ; 23]
ASAT (GOT)	UI/L	54 [44 ; 92]
Gamma-GT		150 [90 ; 369]
Phosphatase alcaline		154.5 [118.5 ; 268.5]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 31]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	128 [67.25 ; 226.25]
Glucose LCC		8.2 [7.75 ; 13.15]
Urée	mmol/L	12.2 [10.8 ; 17.48]
Albumine		21 [21 ; 24]
Préalbumine	g/L	0.11 [0.09 ; 0.11]
Lipase	UI/dL	31 [24 ; 38]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	0.74 [0.36 ; 3.85]
Protéine C réactive	mg/L	130 [69 ; 144.5]
Thromboplastine time (%)	-	90 [70 ; 105]
Clairance selon Cockcroft	mL/min	56.35 [34.88 ; 99.35]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		6.6
% Propofol bolus		2
% TPN		52.3
% NE		39.1
Service		
% Médecine		27.3
% Chirurgie		72.7
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		18.2
% Gastro-intestinal		18.2
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		36.4

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Diabète
% Système nerveux central		9.1
% Autres		18.2
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		9.1
% OH Chronique		27.3
Dialysé		
% Hémofiltration		10
% Hémodialyse		10
Sexe		
% femmes		9.1
% hommes		90.9
Mortalité		
% décès		9.1

Fin du tableau

Annexe G

Description du groupe des dysfonctions hépatiques

Parmi les 6 patients du groupe, 4 (66.67%) ont présenté une insuffisance hépatique sévère et 2 (33.33%) une cirrhose sans ascite avec un score Child-Pugh C.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Dysfonction hépatique
		N
Nombre de patient		
n		6
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		4.3 [3.8 ; 4.8]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.2 [0.1 ; 0.2]
Cholestérol total		2.1 [1.9 ; 2.2]
Patient		
Age		41 [36 ; 47.5]
BMI		25.5 [23.2 ; 29.1]
Durée de séjour (Heures)		296.3 [199.6 ; 340.7]
Durée de séjour (Jours)		12 [8 ; 14]
Médicaments		
Insuline totale		0.68 [0.17 ; 1.07]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.68 [0.17 ; 1.07]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 0]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 0]
Noradrénaline		0.05 [0 ; 0.25]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 4.74]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.75 [0.65 ; 0.81]
Lipides IV		0.33 [0.26 ; 0.64]
Lipides IV TPN		0.17 [0 ; 0.57]
Lipides IV propofol		0.11 [0 ; 0.23]
Lipides NE		0.35 [0.13 ; 0.43]
LCT totaux	g/kg/j	0.55 [0.54 ; 0.57]
MCT totaux		0.17 [0.11 ; 0.27]
LCT IV		0.28 [0.22 ; 0.43]
MCT IV		0.06 [0 ; 0.24]
LCT NE		0.24 [0.1 ; 0.34]
MCT NE		0.07 [0.03 ; 0.09]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Dysfonction hépatique
Propofol		
Propofol total		20.59 [0 ; 45.09]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 1.38]
Propofol continu		19.09 [0 ; 44.34]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		81 [74 ; 441.25]
Amylase pancréatique		43.5 [29.75 ; 65.25]
ASAT (GOT)	UI/L	199.5 [166.75 ; 1833.5]
Gamma-GT		245 [172 ; 619]
Phosphatase alcaline		146 [135 ; 160]
Bilirubine Directe		41 [21 ; 197]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	117.5 [96.5 ; 163.25]
Glucose LCC		7.1 [6.6 ; 8.7]
Urée	mmol/L	17.2 [14.15 ; 19.35]
Albumine		25 [18 ; 28]
Préalbumine	g/L	0.06 [0.06 ; 0.06]
Lipase	UI/dL	128 [90.75 ; 157.75]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	1.06 [0.65 ; 1.48]
Protéine C réactive	mg/L	102.5 [94.5 ; 112.75]
Thromboplastine time (%)	-	67.5 [57.5 ; 92.5]
Clairance selon Cockroft	1*mL/min	67.57 [56.58 ; 82.17]
		Pourcent [%]
Apports lipidiques		
% Propofol continu		17.5
% Propofol bolus		1.1
% TPN		40.8
% NE		40.6
Service		
% Médecine		83.3
% Chirurgie		16.7
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		16.7
% Gastro-intestinal		33.3
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		16.7

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Dysfonction hépatique
% Système nerveux central		0
% Autres		33.3
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		0
% OH Chronique		33.3
Dialysé		
% Hémofiltration		16.7
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		33.3
% hommes		66.7
Mortalité		
% décès		50

Fin du tableau

Annexe H

Description du groupe des insuffisants rénaux chronique

Comme le groupe des diabétiques, tous les patients ont reçu de l'insuline en continu.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Insuffisance rénale
		N
Nombre de patient		
n		6
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.5 [1.1 ; 1.5]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.7 [0.5 ; 1]
Cholestérol total		4 [3.9 ; 4.9]
Patient		
Age		68.5 [63.5 ; 77.3]
BMI		24.7 [20.4 ; 27.5]
Durée de séjour (Heures)		179.6 [142.9 ; 232.1]
Durée de séjour (Jours)		7 [6 ; 10]
Médicaments		
Insuline totale		0.5 [0.35 ; 1.45]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.5 [0.35 ; 1.45]
Héparine totale	UI/kg/j	55.34 [0 ; 134.83]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		55.34 [0 ; 134.83]
Noradrénaline		0.02 [0 ; 0.06]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0.56 [0 ; 3.03]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.52 [0.26 ; 0.79]
Lipides IV		0.11 [0 ; 0.54]
Lipides IV TPN		0 [0 ; 0.49]
Lipides IV propofol		0 [0 ; 0]
Lipides NE		0.11 [0 ; 0.35]
LCT totaux	g/kg/j	0.41 [0.24 ; 0.5]
MCT totaux		0.09 [0.01 ; 0.22]
LCT IV		0.11 [0 ; 0.36]
MCT IV		0 [0 ; 0.18]
LCT NE		0.09 [0 ; 0.36]
MCT NE		0 [0 ; 0.02]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Insuffisance rénale
Propofol		
Propofol total		0 [0 ; 0]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Propofol continu		0 [0 ; 0]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		40 [26 ; 94.25]
Amylase pancréatique		12 [12 ; 12]
ASAT (GOT)	UI/L	41 [25 ; 108.75]
Gamma-GT		59 [51 ; 549.5]
Phosphatase alcaline		85.5 [75.75 ; 95.25]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 10]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	198 [130 ; 218.75]
Glucose LCC		7.2 [7.08 ; 7.58]
Urée	mmol/L	19.15 [13.8 ; 23.45]
Albumine		27.5 [26.25 ; 28.75]
Préalbumine	g/L	0.12 [0.11 ; 0.13]
Lipase	UI/dL	11 [11 ; 11]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	md
Protéine C réactive	mg/L	168.5 [75.75 ; 248.5]
Thromboplastine time (%)	-	100 [92.5 ; 100]
Clairance selon Cockroft	1*mL/min	31.28 [26.39 ; 39.47]
		Pourcent [%]
Apports lipidiques		
% Propofol continu		6.7
% Propofol bolus		0.3
% TPN		47.5
% NE		45.6
Service		
% Médecine		50
% Chirurgie		50
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		33.3
% Gastro-intestinal		16.7
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		33.3

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Insuffisance rénale
% Système nerveux central		16.7
% Autres		0
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		0
% OH Chronique		0
Dialysé		
% Hémofiltration		0
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		33.3
% hommes		66.7
Mortalité		
% décès		0

Fin du tableau

Annexe I

Description du groupe des cirrhotiques avec ascite

Parmi les 3 patients de ce groupe, 2 patients ont présenté une cirrhose avec un score de Child-Pugh C et 1 patient avait un score de Child-Pugh A. Chez tous ces patients, ils avaient de l'ascite.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Cirrhose avec ascite
		N
Nombre de patient		
n		3
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.1 [1 ; 1.2]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.3 [0.2 ; 0.3]
Cholestérol total		1.8 [1.6 ; 2]
Patient		
Age		60 [54 ; 61]
BMI		24.7 [23.3 ; 30.2]
Durée de séjour (Heures)		211.5 [175.4 ; 242.4]
Durée de séjour (Jours)		9 [7 ; 10]
Médicaments		
Insuline totale		1 [0.89 ; 1.11]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		1 [0.89 ; 1.11]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 81.76]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 81.76]
Noradrénaline		0.51 [0.25 ; 0.69]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 1.25]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.67 [0.4 ; 0.72]
Lipides IV		0.67 [0.38 ; 0.72]
Lipides IV TPN		0.63 [0.35 ; 0.7]
Lipides IV propofol		0.02 [0.01 ; 0.03]
Lipides NE		0 [0 ; 0.01]
LCT totaux	g/kg/j	0.44 [0.26 ; 0.46]
MCT totaux		0.23 [0.13 ; 0.26]
LCT IV		0.44 [0.25 ; 0.46]
MCT IV		0.23 [0.13 ; 0.26]
LCT NE		0 [0 ; 0.01]
MCT NE		0 [0 ; 0]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Cirrhose avec ascite
Propofol		
Propofol total		3.88 [1.94 ; 6.65]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Propofol continu		3.88 [1.94 ; 6.65]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		37 [28.5 ; 39.5]
Amylase pancréatique		54.5 [53.75 ; 55.25]
ASAT (GOT)	UI/L	83 [59 ; 84]
Gamma-GT		57 [51.5 ; 77.5]
Phosphatase alcaline		127 [90.5 ; 243.5]
Bilirubine Directe		30 [20 ; 47]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	164 [119 ; 303.5]
Glucose LCC		8.5 [8.15 ; 9.4]
Urée	mmol/L	13.5 [12.75 ; 36.05]
Albumine		25 [23 ; 27]
Préalbumine	g/L	0.06 [0.06 ; 0.06]
Lipase	UI/dL	152.5 [148.25 ; 156.75]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	md
Protéine C réactive	mg/L	131 [123 ; 139.5]
Thromboplastine time (%)	-	60 [50.5 ; 67.5]
Clairance selon Cockcroft	1*mL/min	55.2 [39.73 ; 68.16]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		4.3
% Propofol bolus		0
% TPN		94.2
% NE		1.6
Service		
% Médecine		66.7
% Chirurgie		33.3
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		0
% Gastro-intestinal		66.7
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		0

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Cirrhose avec ascite
% Système nerveux central		0
% Autres		33.3
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		0
% OH Chronique		100
Dialysé		
% Hémofiltration		66.7
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		0
% hommes		100
Mortalité		
% décès		66.7

Fin du tableau

Annexe J

Description du groupe des résistants sévère à l'insuline

Ces patients ont reçu 6.5 fois plus d'insuline que les diabétiques et la médiane de la glycémie était de 11.1 mmol/L. Ce groupe est issu d'une observation clinique et ne fait pas l'objet d'un diagnostic par des outils cliniques habituels. Il reste néanmoins intéressant, car il suppose qu'il existe bel et bien différents niveaux de résistance à l'insuline.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Résistance à l'insuline
		N
Nombre de patient		
n		2
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		5.4 [5.2; 5.5]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.4 [0.4; 0.4]
Cholestérol total		4.3 [4.3; 4.3]
Patient		
Age		50.5 [46.8; 54.3]
BMI		26.7 [24.5; 28.8]
Durée de séjour (Heures)		303.9 [259.7; 348.1]
Durée de séjour (Jours)		13 [11; 15]
Médicaments		
Insuline totale		4.44 [2.52; 6.35]
Insuline bolus		0 [0; 0]
Insuline continu		4.44 [2.52; 6.35]
Héparine totale	UI/kg/j	74.75 [37.38; 112.13]
Héparine bolus		0 [0; 0]
Héparine continu		74.75 [37.38; 112.13]
Noradrénaline		0 [0; 0]
Dopamine		0 [0; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0; 0]
Adrénaline		0 [0; 0]
Hydrocortisone		1.56 [0.78; 2.34]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.57 [0.42; 0.71]
Lipides IV		0.19 [0.17; 0.22]
Lipides IV TPN		0 [0; 0]
Lipides IV propofol		0.19 [0.17; 0.22]
Lipides NE		0.37 [0.2; 0.54]
LCT totaux	g/kg/j	0.5 [0.38; 0.62]
MCT totaux		0.07 [0.04; 0.1]
LCT IV		0.19 [0.17; 0.22]
MCT IV		0 [0; 0]
LCT NE		0.31 [0.17; 0.44]
MCT NE		0.07 [0.04; 0.1]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Résistance à l'insuline
Propofol		
Propofol total		38.81 [34.15 ; 43.46]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Propofol continu		38.81 [34.15 ; 43.46]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		17 [15.5 ; 18.5]
Amylase pancréatique		md
ASAT (GOT)	UI/L	21 [20.5 ; 21.5]
Gamma-GT		54.5 [52.25 ; 56.75]
Phosphatase alcaline		46.5 [40.25 ; 52.75]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 10]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	157.5 [122.75 ; 192.25]
Glucose LCC		11.1 [9.25 ; 12.95]
Urée	mmol/L	28.8 [17.45 ; 40.15]
Albumine		32 [32 ; 32]
Préalbumine	g/L	0.38 [0.38 ; 0.38]
Lipase	UI/dL	md
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	6.82 [3.49 ; 10.14]
Protéine C réactive	mg/L	225.5 [132.25 ; 318.75]
Thromboplastine time (%)	-	82.5 [81.25 ; 83.75]
Clairance selon Cockroft	1*mL/min	68.72 [56.58 ; 80.86]
		Pourcent [%]
Apports lipidiques		
% Propofol continu		34.2
% Propofol bolus		0
% TPN		0
% NE		65.8
Service		
% Médecine		50
% Chirurgie		50
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		50
% Gastro-intestinal		0
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		0

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Résistance à l'insuline
% Système nerveux central		50
% Autres		0
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		0
% OH Chronique		0
Dialysé		
% Hémofiltration		0
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		0
% hommes		100
Mortalité		
% décès		0

Fin du tableau

Annexe K

Description du groupe ayant eu une statine avant et pendant hospitalisation

La place de la statine en réanimation reste beaucoup débattue. Lorsque les patients arrivent aux soins intensifs, il n'est pas rare de voir le traitement par statine mis entre parenthèse le temps du séjour.

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Statine
		N
Nombre de patient		
n		42
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.3 [1 ; 1.6]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.8 [0.5 ; 1]
Cholestérol total		2.8 [2.4 ; 3.6]
Patient		
Age		71 [61.3 ; 74]
BMI		27.2 [24.3 ; 30.7]
Durée de séjour (Heures)		212.7 [153.2 ; 260.9]
Durée de séjour (Jours)		9 [6 ; 11]
Médicaments		
Insuline totale		0.3 [0.1 ; 0.68]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.3 [0.1 ; 0.68]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 117.61]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 117.61]
Noradrénaline		0 [0 ; 0.07]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.48 [0.28 ; 0.75]
Lipides IV		0.04 [0 ; 0.17]
Lipides IV TPN		0 [0 ; 0]
Lipides IV propofol		0.01 [0 ; 0.12]
Lipides NE		0.34 [0.11 ; 0.54]
LCT totaux	g/kg/j	0.38 [0.19 ; 0.6]
MCT totaux		0.07 [0.01 ; 0.14]
LCT IV		0.03 [0 ; 0.16]
MCT IV		0 [0 ; 0]
LCT NE		0.28 [0.1 ; 0.44]
MCT NE		0.06 [0 ; 0.1]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Statine
Propofol		
Propofol total		0.8 [0 ; 18.79]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0.25]
Propofol continu		0 [0 ; 18.22]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		39 [22 ; 112]
Amylase pancréatique		37 [10 ; 50]
ASAT (GOT)	UI/L	51 [38 ; 70]
Gamma-GT		101.5 [39.5 ; 232.75]
Phosphatase alcaline		90 [53 ; 176]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 16]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	87 [60.75 ; 127.75]
Glucose LCC	mmol/L	7.45 [6.95 ; 8.63]
Urée		9.15 [6.6 ; 14.05]
Albumine	g/L	29 [26 ; 33]
Préalbumine		0.15 [0.1 ; 0.17]
Lipase	UI/dL	39 [11 ; 54]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	0.62 [0.31 ; 1.86]
Protéine C réactive	mg/L	120.5 [64 ; 181.25]
Thromboplastine time (%)	-	100 [85 ; 110]
Clairance selon Cockcroft	1*mL/min	81.7 [51.33 ; 131.53]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		11.4
% Propofol bolus		0.6
% TPN		12.8
% NE		75.2
Service		
% Médecine		40.5
% Chirurgie		59.5
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		71.4
% Gastro-intestinal		0
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		9.5

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Statine
% Système nerveux central		9.5
% Autres		9.5
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		9.5
% OH Chronique		14.3
Dialysé		
% Hémofiltration		2.4
% Hémodialyse		2.4
Sexe		
% femmes		28.6
% hommes		71.4
Mortalité		
% décès		9.5

Fin du tableau

Annexe L

Description des dyslipidémiques sans statines

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Sans statine
		N
Nombre de patient		
n		7
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		3 [2.8 ; 3.9]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.8 [0.7 ; 1]
Cholestérol total		5.4 [4.5 ; 6]
Patient		
Age		64 [57 ; 70.5]
BMI		28 [24.7 ; 31.2]
Durée de séjour (Heures)		210.5 [183 ; 303.5]
Durée de séjour (Jours)		9 [8 ; 13]
Médicaments		
Insuline totale		0.77 [0.56 ; 0.92]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.77 [0.56 ; 0.92]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 52.65]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 52.65]
Noradrénaline		0.02 [0.01 ; 0.09]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.92 [0.63 ; 1.1]
Lipides IV		0.42 [0.27 ; 0.47]
Lipides IV TPN		0 [0 ; 0.25]
Lipides IV propofol		0.26 [0.05 ; 0.32]
Lipides NE		0.34 [0.06 ; 0.73]
LCT totaux	g/kg/j	0.65 [0.47 ; 0.95]
MCT totaux		0.15 [0.07 ; 0.2]
LCT IV		0.37 [0.27 ; 0.4]
MCT IV		0 [0 ; 0.1]
LCT NE		0.28 [0.05 ; 0.59]
MCT NE		0.06 [0.01 ; 0.14]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Sans statine
Propofol		
Propofol total		51.33 [4.83; 61.89]
Propofol bolus	mg/kg/j	0.75 [0.25; 2.69]
Propofol continu		50.83 [0; 59.96]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		32.5 [25.75; 70]
Amylase pancréatique		27 [27; 27]
ASAT (GOT)	UI/L	50.5 [28.25; 64.5]
Gamma-GT		174 [145; 191]
Phosphatase alcaline		109 [76; 111]
Bilirubine Directe		10 [10; 10]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	77 [68; 135]
Glucose LCC		9.2 [8.75; 9.95]
Urée	mmol/L	10.3 [6.95; 14.2]
Albumine		32 [27.5; 32.5]
Préalbumine	g/L	0.21 [0.16; 0.4]
Lipase	UI/dL	26 [26; 26]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	0.61 [0.5; 0.67]
Protéine C réactive	mg/L	83 [41; 103.5]
Thromboplastine time (%)	-	100 [95; 110]
Clairance selon Cockcroft	1*mL/min	58.31 [50.3; 132.58]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		22.4
% Propofol bolus		2.9
% TPN		25.5
% NE		49.2
Service		
% Médecine		71.4
% Chirurgie		28.6
Classe pathologie		
% Brûlé		0
% Cardio-vasculaire		28.6
% Gastro-intestinal		0
% Greffe		0
% Polytraumatisé		0
% Pulmonaire		57.1

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Sans statine
% Système nerveux central		14.3
% Autres		0
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		14.3
% OH Chronique		14.3
Dialysé		
% Hémofiltration		14.3
% Hémodialyse		0
Sexe		
% femmes		28.6
% hommes		71.4
Mortalité		
% décès		0

Fin du tableau

Annexe M

Description de tous les patients

Un descriptif du groupe se trouve sur les 3 pages suivantes.

Libellés	Unités	Tous N
Nombre de patient		
n		204
		Médiane [IIQ]¹
Profil lipidique		
Triglycéride		1.7 [1.3 ; 2.9]
HDL-cholestérol	mmol/L	0.5 [0.3 ; 0.9]
Cholestérol total		3.4 [2.5 ; 4.1]
Patient		
Age		61 [47 ; 72]
BMI		24.8 [22.5 ; 28.5]
Durée de séjour (Heures)		241.2 [166 ; 353.1]
Durée de séjour (Jours)		10 [7 ; 15]
Médicaments		
Insuline totale		0.26 [0 ; 0.68]
Insuline bolus		0 [0 ; 0]
Insuline continu		0.26 [0 ; 0.68]
Héparine totale	UI/kg/j	0 [0 ; 120.5]
Héparine bolus		0 [0 ; 0]
Héparine continu		0 [0 ; 120.5]
Noradrénaline		0.01 [0 ; 0.09]
Dopamine		0 [0 ; 0]
Dobutamine	mg/kg/j	0 [0 ; 0]
Adrénaline		0 [0 ; 0]
Hydrocortisone		0 [0 ; 0]
Nutrition - Lipides		
Lipides totaux		0.71 [0.38 ; 1.02]
Lipides IV		0.21 [0.02 ; 0.43]
Lipides IV TPN		0 [0 ; 0.19]
Lipides IV propofol		0.05 [0 ; 0.23]
Lipides NE		0.32 [0 ; 0.72]
LCT totaux	g/kg/j	0.52 [0.28 ; 0.83]
MCT totaux		0.12 [0.04 ; 0.19]
LCT IV		0.17 [0.02 ; 0.39]
MCT IV		0 [0 ; 0.03]
LCT NE		0.26 [0 ; 0.59]
MCT NE		0.06 [0 ; 0.14]

Suite du tableau page suivante...

1. [Intervalle interquartile]

Libellés	Unités	Tous
Propofol		
Propofol total		9.41 [0 ; 46.39]
Propofol bolus	mg/kg/j	0 [0 ; 0.61]
Propofol continu		8.45 [0 ; 46.39]
Laboratoire		
ALAT (GPT)		39.5 [21 ; 83.5]
Amylase pancréatique		35 [15.5 ; 80.5]
ASAT (GOT)	UI/L	52.5 [32 ; 106.75]
Gamma-GT		130.5 [50 ; 312.75]
Phosphatase alcaline		117 [73.5 ; 168.5]
Bilirubine Directe		10 [10 ; 27]
Créatinine	$\mu\text{mol/L}$	74 [51 ; 108]
Glucose LCC		7.4 [6.73 ; 8.5]
Urée	mmol/L	9.3 [6.1 ; 16.05]
Albumine		25 [21 ; 30]
Préalbumine	g/L	0.12 [0.08 ; 0.17]
Lipase	UI/dL	43.5 [23.25 ; 108.75]
Procalcitonine	$\mu\text{g/L}$	0.74 [0.32 ; 1.67]
Protéine C réactive	mg/L	112.5 [60 ; 193]
Thromboplastine time (%)	-	100 [85 ; 110]
Clairance selon Cockcroft	1*mL/min	87.13 [55.2 ; 143.27]
Pourcent [%]		
Apports lipidiques		
% Propofol continu		18.5
% Propofol bolus		0.9
% TPN		21.2
% NE		59.4
Service		
% Médecine		37.9
% Chirurgie		62.1
Classe pathologie		
% Brûlé		2
% Cardio-vasculaire		25.6
% Gastro-intestinal		13.3
% Greffe		1.5
% Polytraumatisé		9.4
% Pulmonaire		20.2

Suite du tableau page suivante...

Libellés	Unités	Tous
% Système nerveux central		14.3
% Autres		13.8
Autres pathologies		
% Hypothyroïdie		3.4
% OH Chronique		16.7
Dialysé		
% Hémofiltration		8
% Hémodialyse		2.1
Sexe		
% femmes		29.6
% hommes		70.4
Mortalité		
% décès		13.3

Fin du tableau

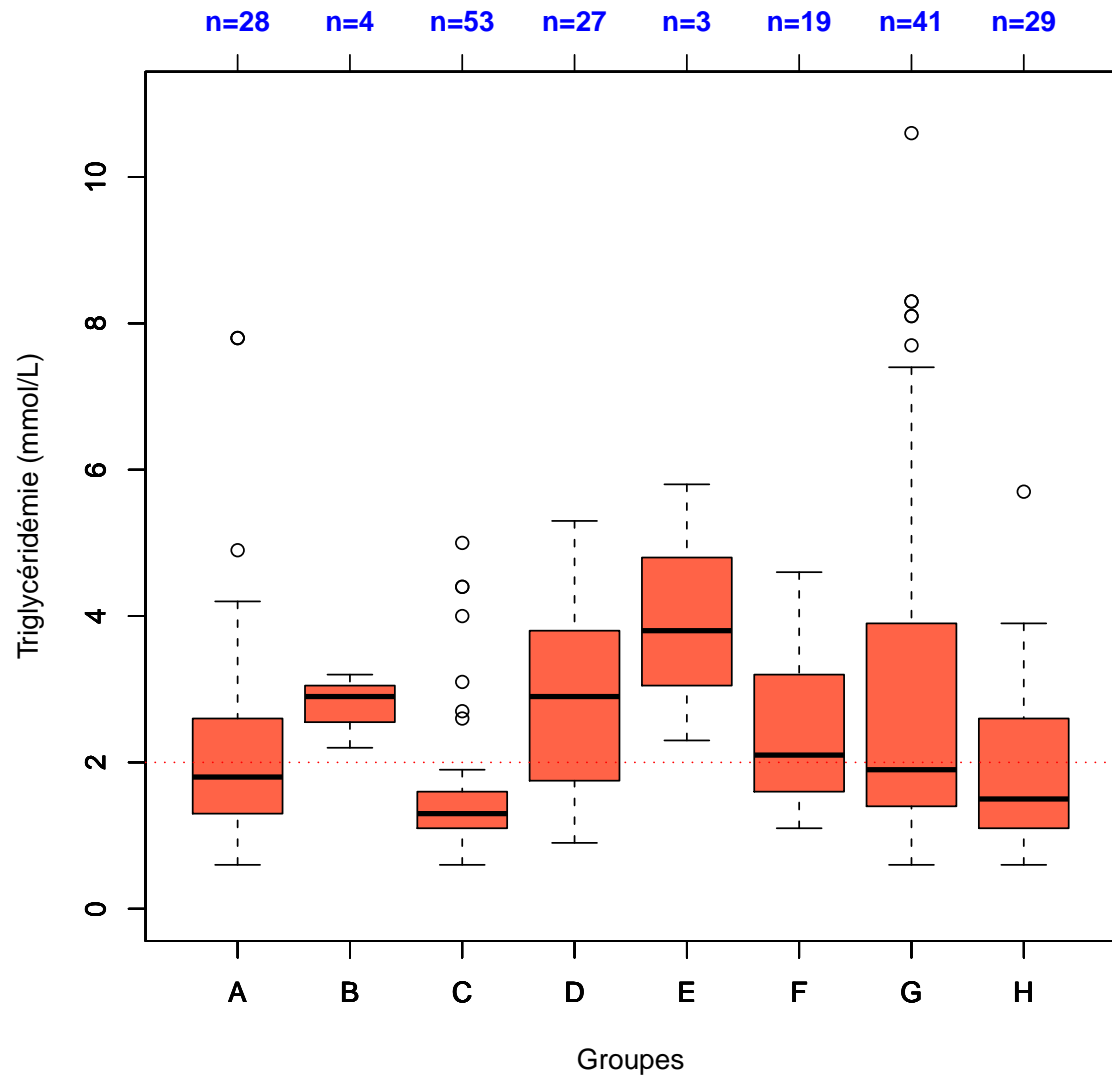
Annexe N

Stratification selon pathologie

Le modèle de stratification selon la classe de pathologie n'est pas suffisamment efficace. Au sein d'un groupe, les patients présentent de façon trop aléatoire des hypertriglycéridémies.

Dans le cas de notre étude, c'est l'histoire du patient qui va déterminer la présence d'une hypertriglycéridémie et pas la pathologie pour laquelle il a été admis. Par exemple, un patient qui serait admis aux soins intensifs pour une pathologie cardiovasculaire (p.ex : surveillance postopératoire d'une opération du coeur) pourrait développer un sepsis au cours de son séjour et ainsi présenter une hypertriglycéridémie. Tous les patients cardiovasculaires ne présentent pas un sepsis (pour ne citer que cet exemple) durant leurs séjours aux soins intensifs et par conséquent ils n'ont pas tous une hypertriglycéridémie.

Les triglycéridémies en fonction des différents groupes de pathologies sont disponibles sur la figure de la page suivante.



Groupes : (A) Autres pathologies, (B) Brûlé, (C) Cardiovasculaire, (D) Gastro-intestinal, (E) Greffé, (F) Polytraumatisé, (G) Pulmonaire, (H) Système nerveux central.