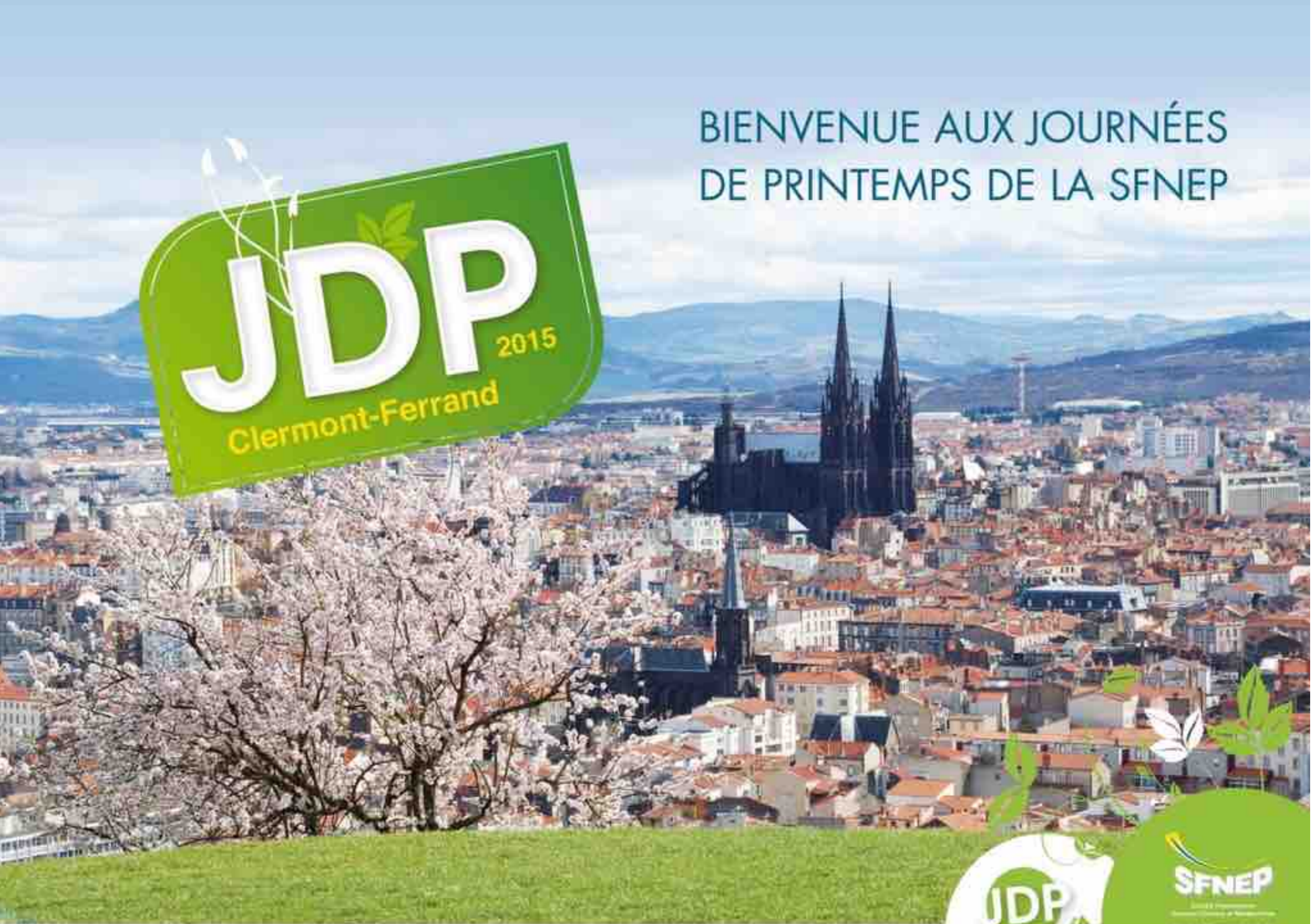


BIENVENUE AUX JOURNÉES DE PRINTEMPS DE LA SFNEP



www.journeesdeprintemps.com



www.sfnep.org

Reste-t-il des indications des pharmaconutriments en réanimation ?

Dr Fraipont V
Unité de Soins Intensifs
CHR de la Citadelle - Liège - Belgique

Conflit d'intérêt

Honoraire d'orateur :
Fresenius-Kab©
Baxter©
Nutritia©
BBraun©

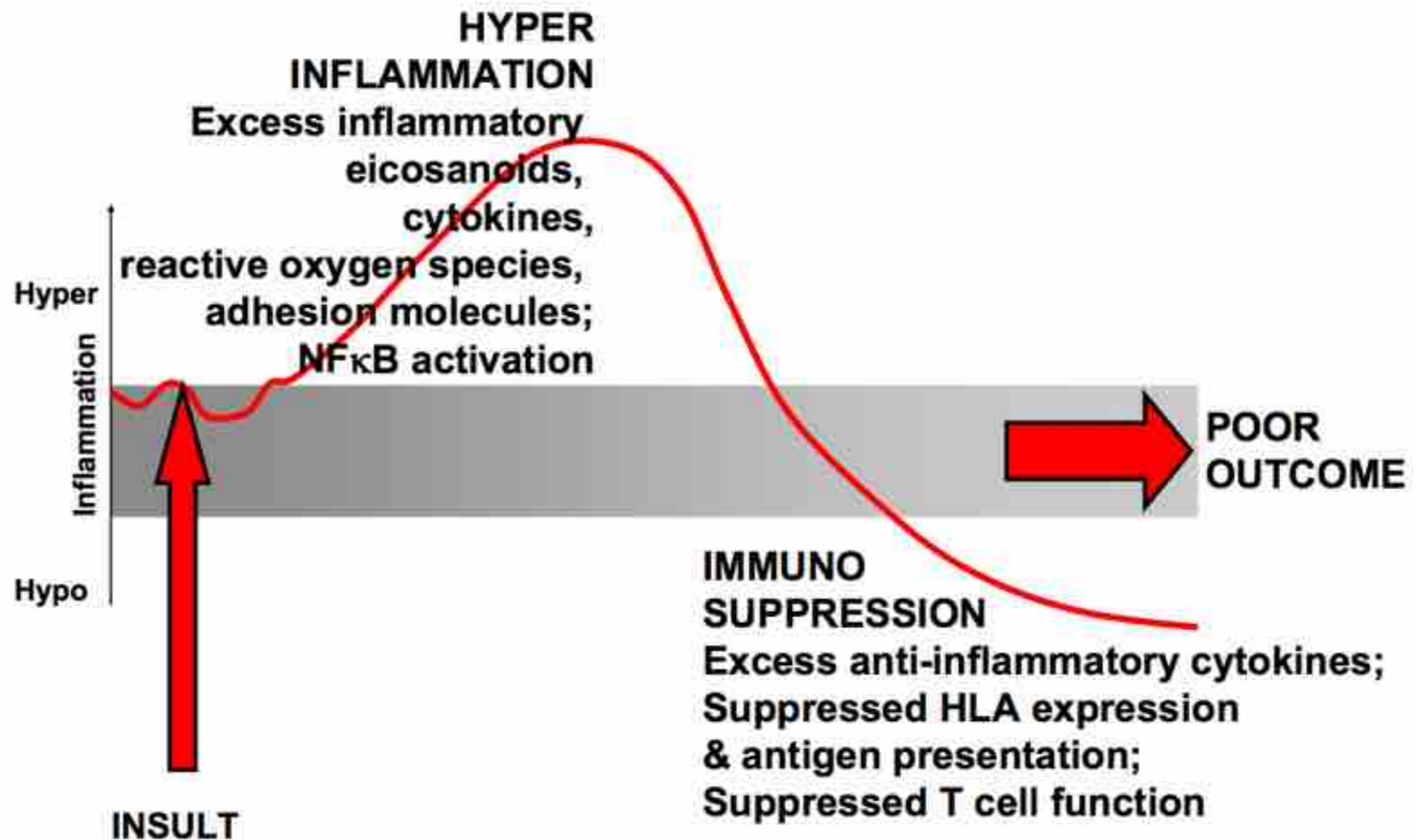


Pharmaconutriments

anciennement : immunonutrition
(Immune Enhancing Diets)

- Ces pharmaco-nutriments sont considérés comme des médicaments ou des suppléments diététiques et administrés en dose supraphysiologiques ou pharmacologiques.
- Administrés souvent en association avec de la NE ou NP, seuls ou en cocktails dans le but de :
 - compenser un déficit (besoins accrus, pertes augmentées, syndrome de fuite capillaire, apport inadéquat);
 - atténuer une réponse inflammatoire excessive.

Réponse biphasique après une agression

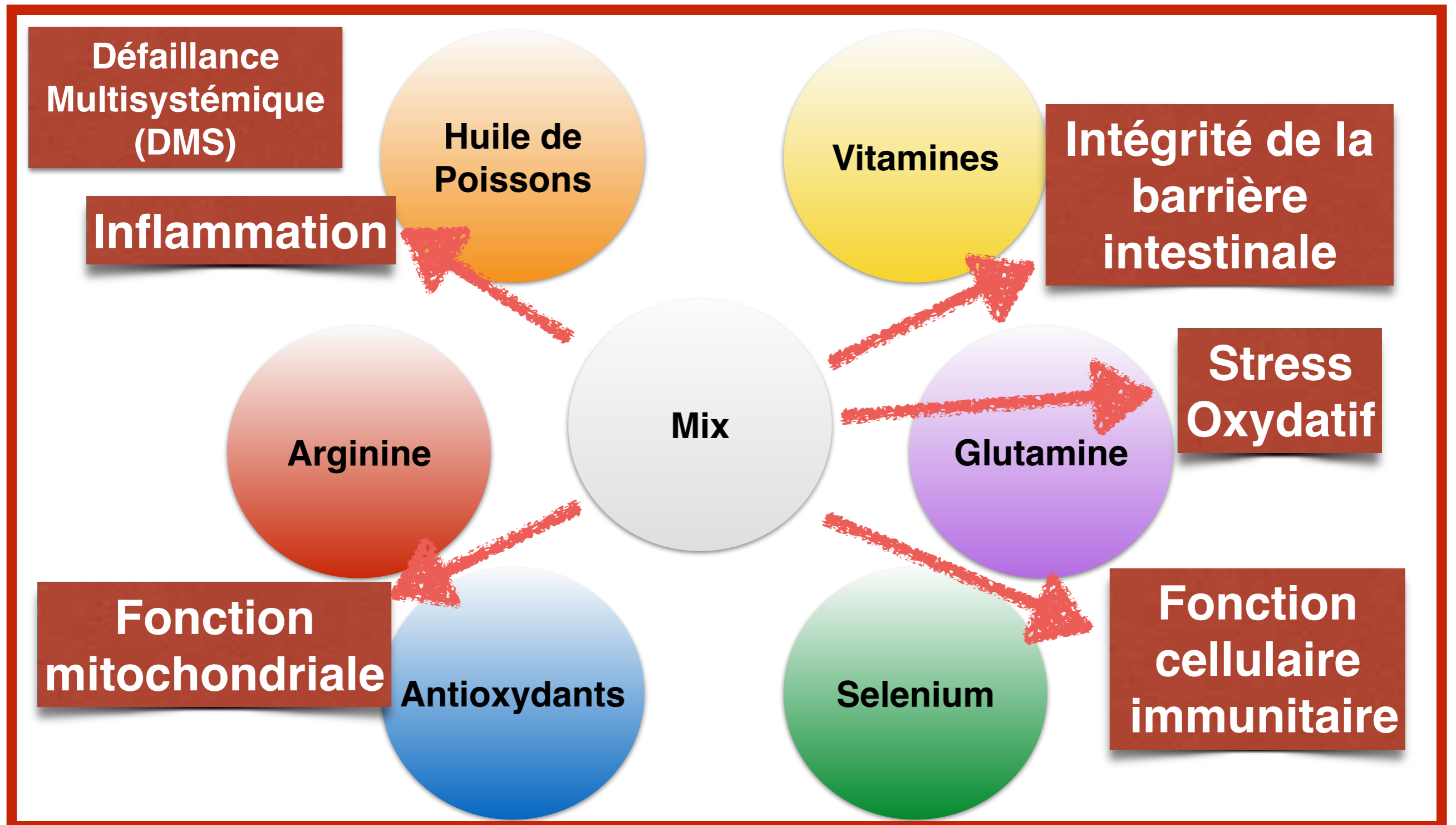


Pharmac nutrition

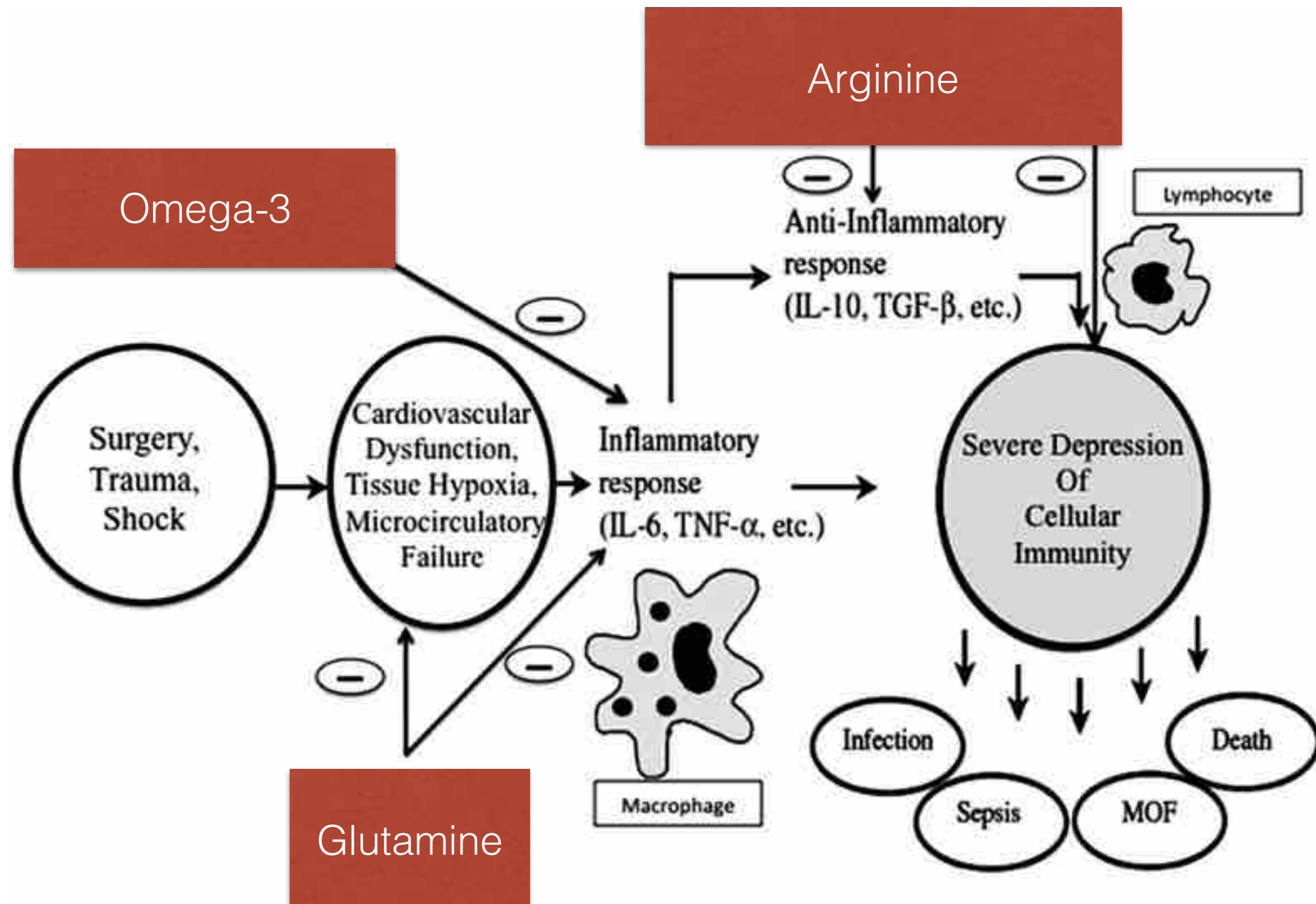
A new emerging paradigm

Ancienne conception Immunonutrition	Nouveaux Paradigme Pharmac nutriments
Nutrition	Nutriments
Combiné	Simple
Population hétérogène	Patients Homogène
Méthodes discutables	Rigoureuse
Monocentrique, faible effectif	Multicentrique, large échelle

Pharmacnutriments



Pharmakonutriments



Guidelines

- **ESPEN 2006 Entérale**

- Immune-modulating formulae (formulae enriched with arginine, nucleotides and ω -3 fatty acids) are superior to standard enteral formulae in patients with a mild sepsis (APACHE IIo15), in patients with trauma, in patients with ARDS (formulae containing ω -3 fatty acids and antioxidants). In patients with severe sepsis, however, immune-modulating formulae may be harmful and are therefore not recommended.
- Glutamine for trauma and burn patients. There are not sufficient data to support glutamine supplementation in surgical or heterogenous critically ill patients.

- **ESPEN 2009 Parentérale**

- Addition of EPA and DHA to lipid emulsions has demonstrable effects on cell membranes and inflammatory processes. Fish oil-enriched lipid emulsions probably decrease length of stay in critically ill patients.

- **SCCM/ASPEN 2009**

- Immune modulating enteral formulae (supplemented with agents such as arginine, glutamine, nucleic acid, omega-3 fatty acids and anti-oxidants) should be used for the appropriate patient population including critically ill patients on mechanical ventilation.
- The addition of enteral glutamine to an EN regimen should be considered in burn, trauma, and mixed ICU patients. (Grade: B)
- When PN is used in the critical care setting, consideration should be given to supplementation with parenteral glutamine. (Grade: C)

On ne parlera pas des :

- des brûlés;
- des enfants;
- des situations postopératoires réglées;
- des études avant 2011;
- de la vitamine D.



Scandinavian glutamine trial

2011 GLN/Se

EDEN
2011 Ω -3

2011 GLN

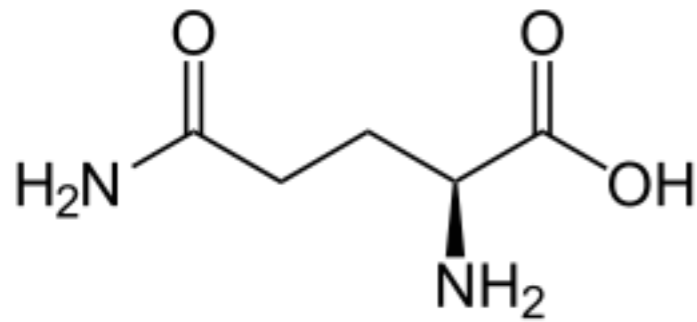
The REDOXS© Study

2013 GLN/AOX/Se

Metaplus



2014 GLN/AOX/Se/ Ω -3



Glutamine



- Acide Aminé non essentiel conditionnel.
- Consommation s'accroît après une agression (cellules immunitaires, foie, reins) et est compensée par un accroissement de la synthèse musculaire et du relarguage.
- Rôle : précurseur du glutathion, activation de la synthèse des protéines Heat-Shock et inhibiteur de la synthèse des médiateurs de la réponse inflammatoire.

Glutamine : effets

- Augmente le nombre de cellules intraépithéliales digestives après septicémie en diminuant les médiateurs inflammatoires et le processus d'apoptose.
- Préserve l'intégrité de la barrière digestive et sa microcirculation.
- Réduit la réponse inflammatoire du rein et du poumon (stress oxydatif, médiateurs).
- Valeurs plasmatiques basses (<420 µg/l) chez les patients d'USI dans les études anciennes et associées à une évolution défavorable.

Glutamine

- GLN IV : mauvaise stabilité et solubilité (haute osmolarité). Absent des produits de NP.
- Deux dipeptides : alanyl-glutamine et glycyL-glutamine disponibles (pas aux USA), plus stables, solubles et relarguant rapidement la glutamine.
- Déficit de conversion digestive (absorption) de la glutamine en citrulline et augmentation de la clearance plasmatique de Glutamine réduisant l'impact d'un apport entéral.
- Anciennes études monocentrique, petit groupe homogène.

Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients

- Pragmatic MRCT, double aveugle, 413 Pts sous NE et/ou NP dans les 72h qui suivent l'admission. Age 61-63. Poids 75-80. APACHE II : 21.
- **Glutamine** 0.283 g /kg/J IV vs **PCBO**
- Terminée après inclusion de 400 pts sur 1000 par faible recrutement (4 ans) et fond insuffisants.
- **Crit. éval. princial : Pas de différence de score SOFA à 7 jours.**
- **Mortalité USI plus basse uniquement en analyse per-protocole (pas en IT) et pas à 6 mois.**

SIGNET Trial

(Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial)

- MRCT, n = 502 pts avec insuf. digestive et sous NP dans 10 USI en Ecosse.
- **Glutamine** IV 20.2g/j VS **Selenium** 500 μ /J VS **les deux** VS **PCBO** pdt 7 jours. NP : 12,5N/2000kcal/1500ml.
- \geq 48 heures en USI et \geq 50% des calories par NP.
- Age 63 ans, 25% de pts médicaux, APACHE II : 25. 27% hypotrophique, 17% obèses. 34% sous NE.
- Crit. éval. principal : nouvelles infections durant les 14 premiers jours et la mortalité.

Subgroup**Comparisons****Odds ratio
(95% CI)****Odds ratio
(95% CI)****All new infections within 14 days**

Glutamine formulations:

Nutritional status Normal/obese v undernourished

Patient type Medical v surgical

Age (years) <65 v ≥65

Sex Male v female

APACHE II score >20 v ≤20

Selenium formulations:

Nutritional status Normal/obese v undernourished

Patient type Medical v surgical

Age (years) <65 v ≥65

Sex Male v female

APACHE II score >20 v ≤20

Mortality at 6 months

Glutamine formulations:

Nutritional status Normal/obese v undernourished

Patient type Medical v surgical

Age (years) <65 v ≥65

Sex Male v female

APACHE II score >20 v ≤20

Selenium formulations:

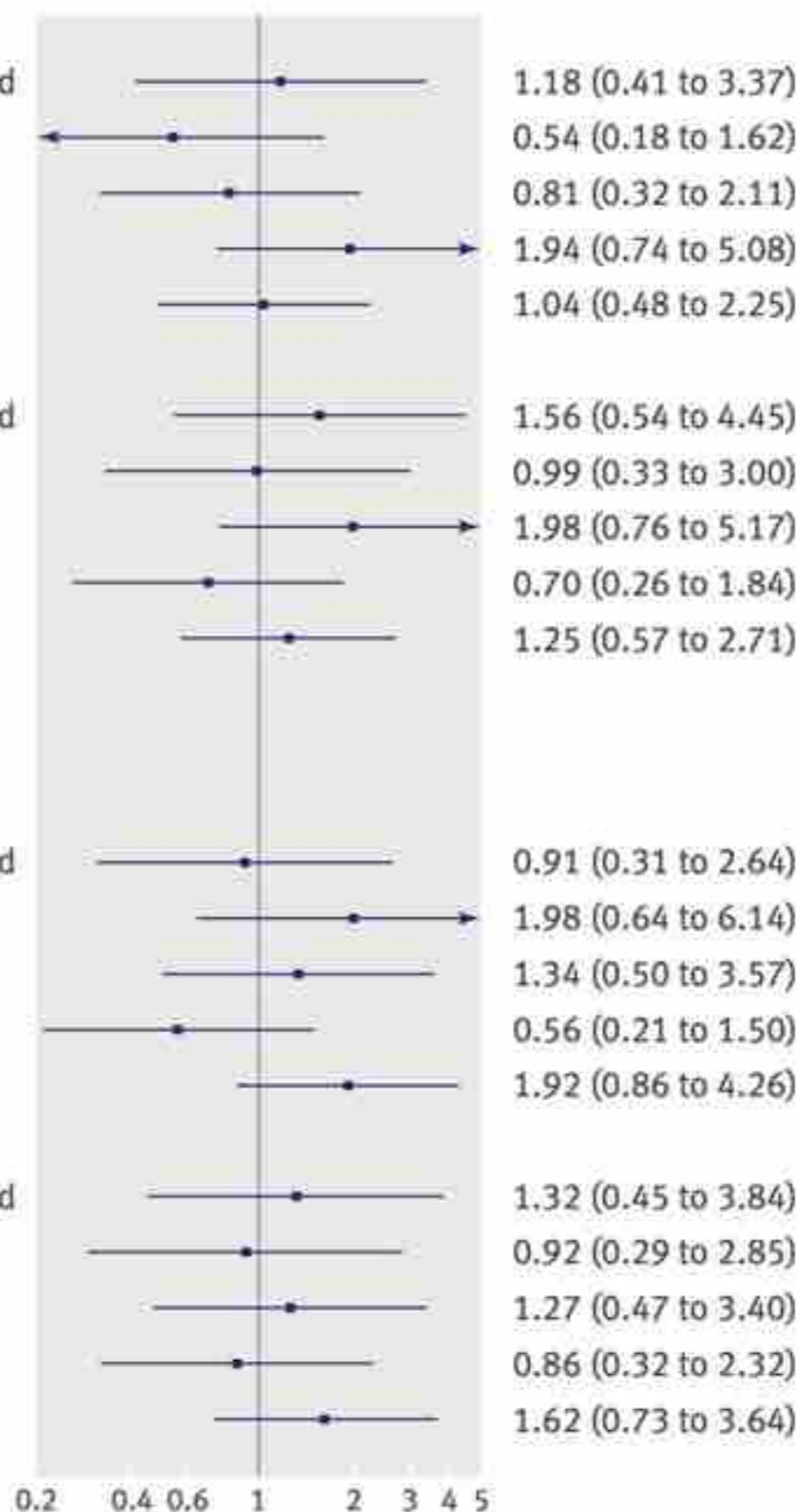
Nutritional status Normal/obese v undernourished

Patient type Medical v surgical

Age (years) <65 v ≥65

Sex Male v female

APACHE II score >20 v ≤20



**Critères
évaluations
principaux**

SIGNET

Outcome	Trial parenteral nutrition formulations							
	Individual formulations				Combined groups			
	Glutamine (n=126)	Selenium (n=127)	Glutamine + selenium (n=124)	Neither (n=125)	Any glutamine (n=250)	Any non- glutamine (n=252)	Any selenium (n=251)	Any non- selenium (n=251)
Received ≥5 days of trial formulation	n=64	n=51	n=60	n=55	n=124	n=106	n=111	n=119
New infections*								
All infections:	44 (69)	29 (57)	36 (60)	42 (76)	80 (65)	71 (67)	65 (59)	86 (72)
Odds ratio (95% CI)	—	—	—	—	0.99 (0.56 to 1.75)		0.53 (0.30 to 0.93)	
Confirmed infections†:	38 (59)	23 (45)	32 (53)	39 (71)	70 (56)	62 (58)	55 (50)	77 (65)
Odds ratio (95% CI)	—	—	—	—	0.99(0.58 to 1.72)		0.52(0.30 to 0.90)	
Mortality								
Within critical care or high dependency unit:	19 (30)	16 (31)	22 (37)	14 (25)	41 (33)	30 (28)	38 (34)	33 (28)
Odds ratio (95% CI)	—	—	—	—	1.20 (0.67 to 2.15)		1.40 (0.79 to 2.50)	
Within 6 months:	28 (44)	18 (35)	27 (45)	24 (44)	55 (44)	42 (40)	45 (41)	52 (44)
Odds ratio (95% CI)	—	—	—	—	1.17 (0.68 to 2.02)		0.88 (0.51 to 1.52)	

A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients

The **REDOXS** Study (Reducing Death due to Oxidative Stress)

- MRCT, 2x2, aveugle, 1223 adultes sévèrement malades avec DMS sous VM ds 40 USI Canada/USA/Europe.
- **Glutamine** (0.35g/kg IBW IV + 42.5 g of alanyl-glutamine and glycine-glutamine dipeptides = 30 g glutamine entéral)/**Antioxidants** (500 µg Se IV + oral 300 µg Se, 20 mg Zn 10mg Beta-carotene, 500mg vit E, 1500 mg vit C entéral), /**Les deux/PCBO**
- dans les 24 heures après l'admission IV et Entéral.
- Crit. éval. principal : mortalité 28 jours.

A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients

REDOXS Trial

**Critère
évaluation
principal
p<0.044**

Odds Ratio for Death According to Study Agent.	Antioxidants		Glutamine-Specific Odds Ratio with Antioxidants (95%)	Overall Adjusted Odds Ratio with Antioxidants (95% CI)	P Value
	Yes	No			
Glutamine				1.09 (0.86–1.40)	0.48
Yes — no. of patients who died/total no. (%)	101/310 (32.6)	97/301 (32.2)	1.02 (0.72–1.43)		
No — no. of patients who died/total no. (%)	89/307 (29.0)	76/300 (25.3)	1.20 (0.84–1.72)		
Antioxidant-specific odds ratio with glutamine (95% CI)	1.18 (0.83–1.66)	1.40 (0.98–2.00)			
Overall adjusted odds ratio with glutamine (95% CI)		1.28 (1.00–1.64)			0.05†

Variable	Glutamine	No Glutamine	P Value
Death — no. of patients/total no. (%)			
At day 28	198/611 (32.4)	165/607 (27.2)	0.05*
At day 14	157/611 (25.7)	129/607 (21.3)	0.07
In hospital	227/611 (37.2)	188/607 (31.0)	0.02
At 6 mo†	259 (43.7)	218 (37.2)	0.02

A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients

REDOXS Trial

- Types de patients très sévères (au moins 2 DV). 36% insuffisance rénale.
- Majorité sous analeptique.
- Dose de glutamine élevée, dose d'AOX aussi élevée.
- Apport très précoce.
- Apport calorique (et protéique) entre 49 et 50 % de la valeur cible.
- 1-2% nourris par NP exclusive.
- Patients médicaux.
- 31% Glut plasm basse et 15% élevée...

Preiser JPEN 2013;37:566

Heyland JPEN 2013;37:442

Cynober COCNMC 2014;17:98

Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial

- Après ajustement pour des covariables de base prédéfinies (Age, APACHE II, comorbidités, type DV, BMI, patient chirurgicaux/médicaux, origine géographique) :
OR mortalité à 28 jours vs PCBO
 - **1.5 (1-2.1, p=.05) Glutamine**
 - 1.2 (0.8-1.8, p = .4) Antioxydants
 - 1.4 (0.9-2.0, p = .09) Les deux
- Glutamine et Antioxydants sont plus délétères chez les patients présentant une dysfonction rénale.



High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating
Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition
and Nosocomial Infections in the ICU
A Randomized Clinical Trial - **MetaPlus** Study

- MRCT, double aveugle, Hollande, Allemagne, France, Belgique dans 14 USI, 301 adultes ventilés et sous NE plus de 72 h. Suivi à 6 mois.
- Débuté dans les 48h et poursuivi durant le séjour jusqu'à un maximum de 28 jours.

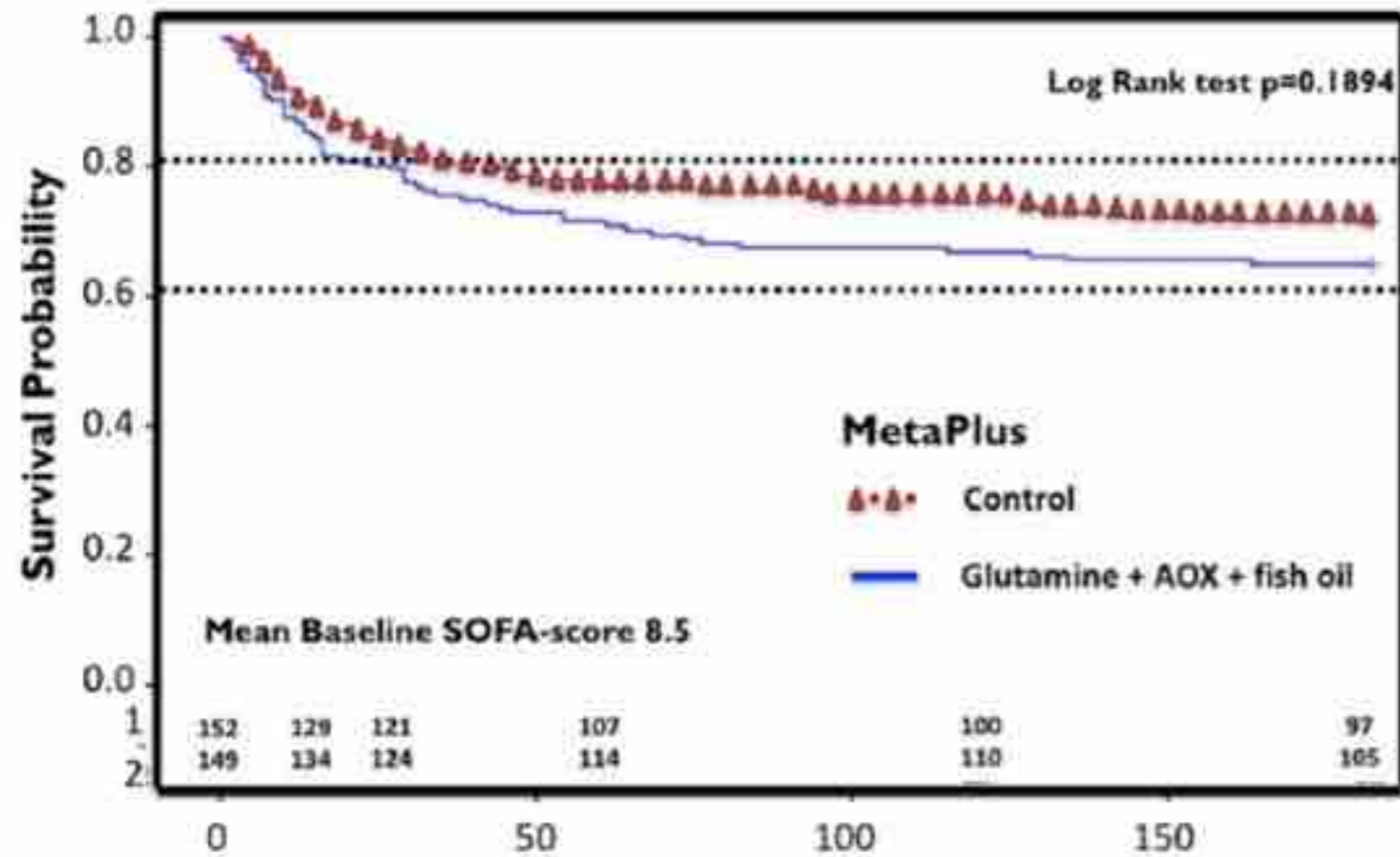
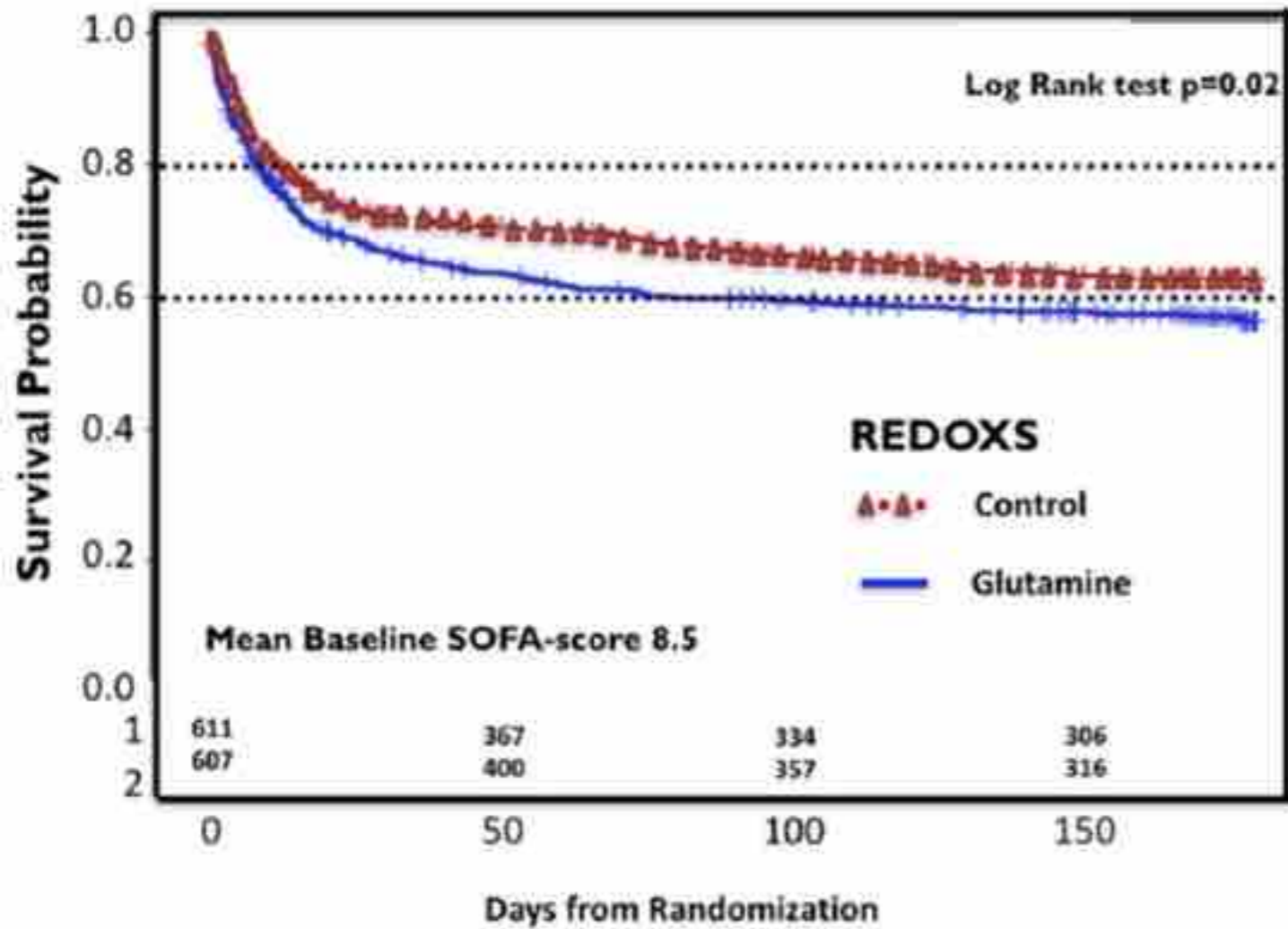
Metaplus: composition

Nutriments / 1500 ml	IMHP	HP
Energy (kcal)	1920	1920
Proteins (g)	112.5	112.5
Glutamine (g)	30	9
Carbohydrates (g)	141.0	231.0
Lipids (g)	96.0	55.5
MCT (g)	19.5	0
EPA + DHA (g)	7.5	0
Anti-oxidants		
vitamin C (mg)	690	195
vitamine (mg alpha tocopherol)	266	23
Sélénium (mcg)	285	113
Zinc (mg)	30	23
Other vitamins, trace elements	RDA	RDA
Fibers (g)	22.5	22.5

Cible : 25kcal/kg (max 2500).

High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU
A Randomized Clinical Trial - MetaPlus Study

- critères de jugement principaux : nouvelles infections : **pas d'effet.**
- critères de jugement secondaires : mortalité, SOFA, durée VM, durée de séjour USI, hospital, sous-type d'infection :
- **Mortalité à 6 mois plus élevée chez les patients médicaux : 54% vs 35% p =.04 même après ajustement pour l'âge et l'APACHE II.**



REDOXS MetaPlus

van Zanten JPEN 2015

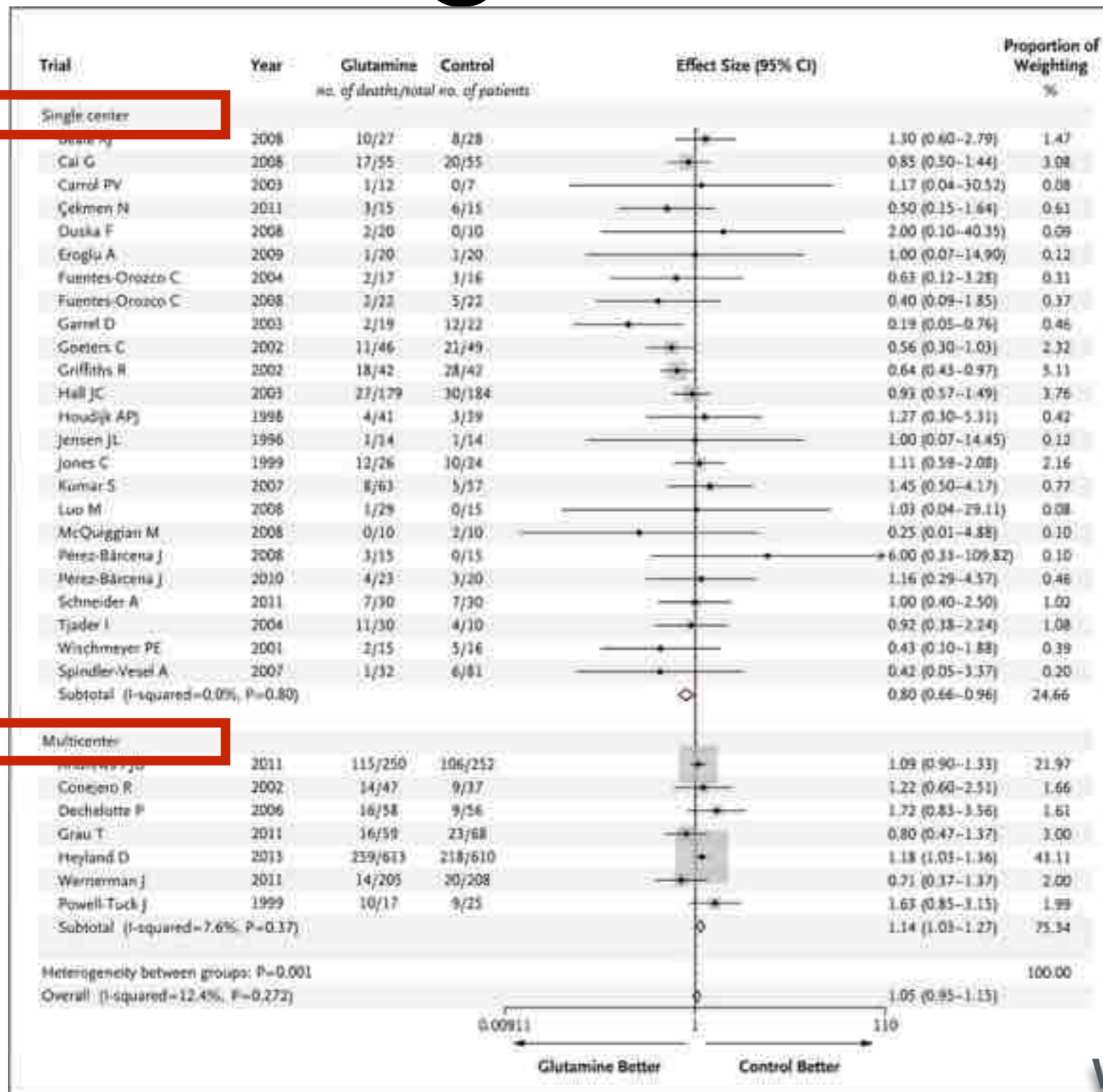
The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in Crit. Ill pts

- MRCT, n = 117 pts ds12 USI. **APACHE II >12 (15-23), age (50-76)** TPN 5-9j.
- Intervention : 0.32 g GLN/kg/j isoN, isocal. TPN
- Analyse Perprotocole :
 - **Pneumonies nosocomiales : 8.04 vs. 29.25 épisodes-%. jours de ventilation mécanique (p .02)**
 - **Infections urinaires : 2.5 vs. 16.7 épisodes-%. jours de cathéter urinaire (p .04)**
 - 54% réduction de la quantité d'insuline pour le même niveau de glycémie.
 - Mortalité USI et à 6 mois similaire.

A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation

- 40 RCT, 1994-2011, GLN IV (0.13-0.86 g/kg/j), patients adultes (Chirurgie majeure, complications chirurg., trauma, brulés, pancréatite ou USI). **N'inclut pas REDOXs.**
- Réduction de 11% de la mortalité à court terme non significative (RR 0.89; 95%CI 0.77-1.04)
- **Réduction des infections** (RR 0.83; 95% CI, 0.72-0.95)
- **Réduction de la durée de séjour** de 2.35 jours (95% CI, -3.68 to -1.02)
- Impact important d'une seule étude : SIGNET

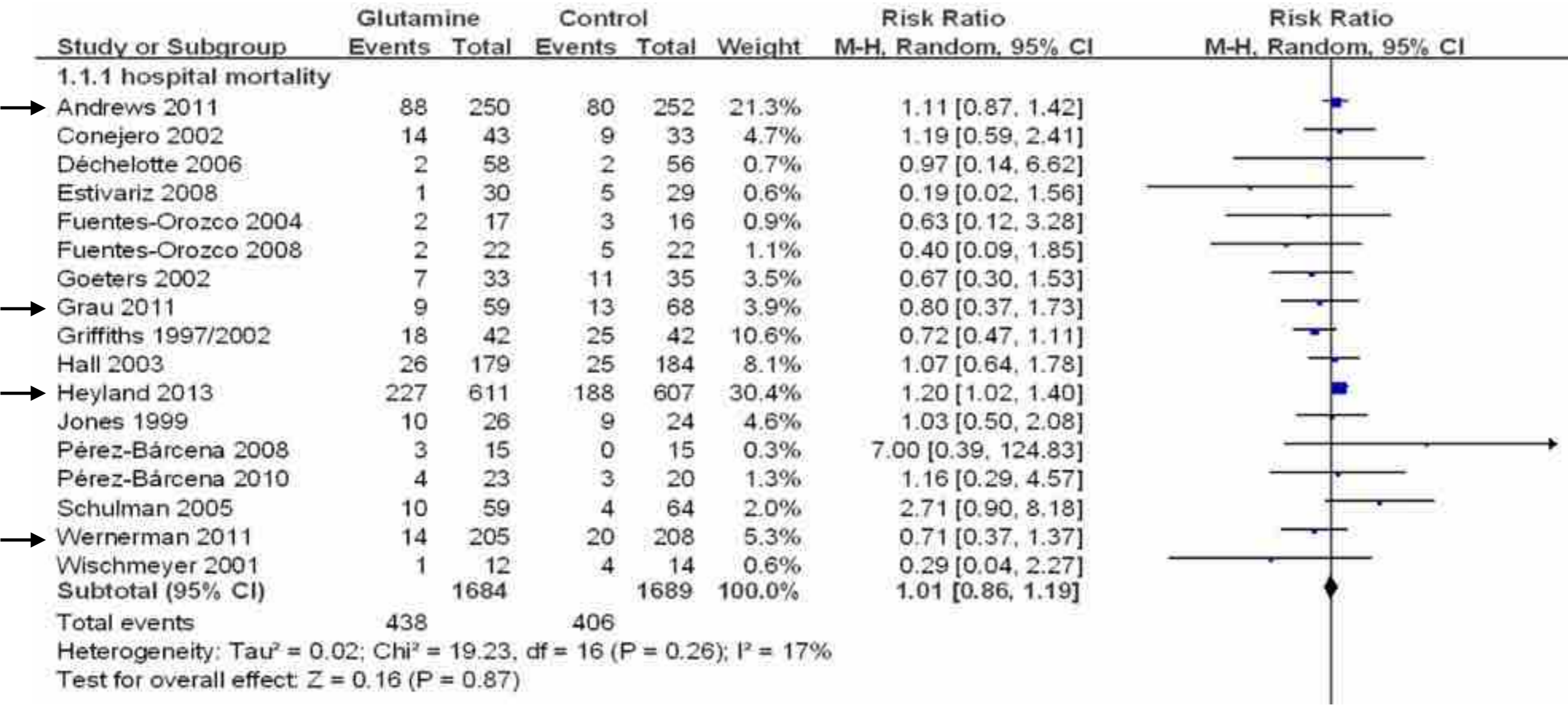
Single center Bias



Wischmeyer Crit Care 2014;18:R76

Pasin NEJM 2013;369:482

Effect of Glutamine on outcomes in CI Pts - Metaanalysis (RCT)

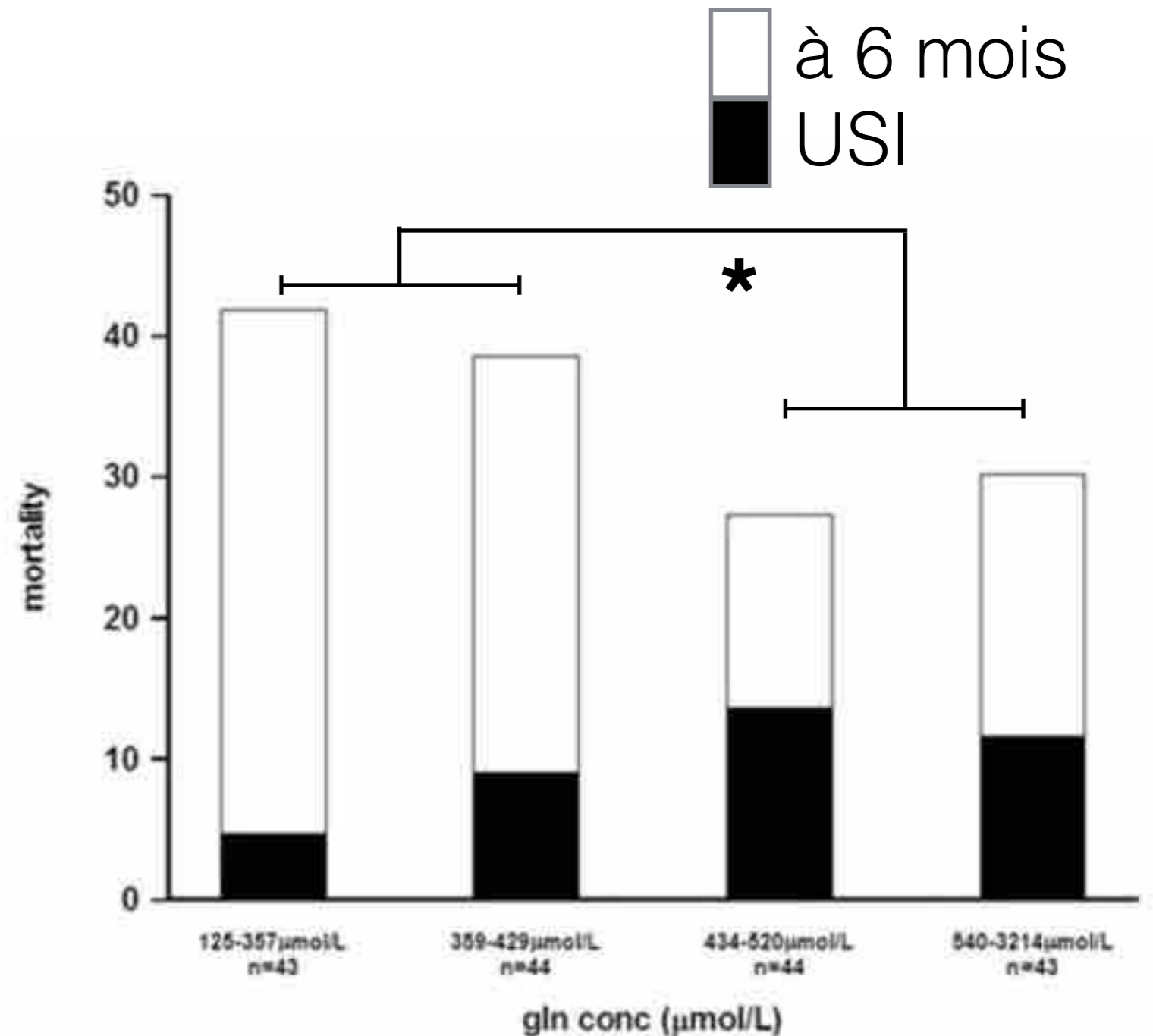


Effect of Glutamine on outcomes in CI Pts - Metaanalysis (RCT)

	N études	N patients	RR	IC	P
Mort.Hosp.	17	3383	1.01	0.86-1.19	0.87
Mort.6m			0.97	0.79-1.19	0.78
Hte dose (>0.5g/k/d)			1.18	1.02-1.38	0.03
Inf.Nosoc.	15	2862	0.85	0.74-0.97	0.02
Pts Chir			0.7	0.52-0.94	0.04
NP			0.83	0.7-0.98	0.03
DS hospit.	14	2777			0.24

Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome

- Etudes observationnelle, 174 pts USI mixte.
- Taux subnormal (>930) admission prédictif d'une surmortalité.
- Valeur basse (<400) à l'admission associé à une surmortalité.
- Courbe en U ?



Glutamine

- Apport protéique élevé dans le groupe intervention
- L-glutamine versus Dipeptides (effet divergent sur la citrulline et l'arginine plasmatique).
- Biais de publications.
- Effet variable dans le temps.
- Effet de l'insuffisance rénale (DMS)
- Pourrait être une source d'énergie pour les cellules inflammatoires et un précurseur de l'arginine, production musculaire endogène de glutamine non freinée par la supplémentation dans les situations critiques.



- We recommend that **enteral glutamine NOT be used** in critically ill patients.
- We recommend that **high dose combined parenteral and enteral glutamine supplementation NOT** be used in critically ill patients.
- We strongly recommend that **glutamine supplementation NOT be used** in critically ill patients, hence we do not recommend the use of enteral glutamine or parenteral dipeptides.

RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS

Nutrition artificielle en réanimation Guidelines for nutrition support in critically ill patient

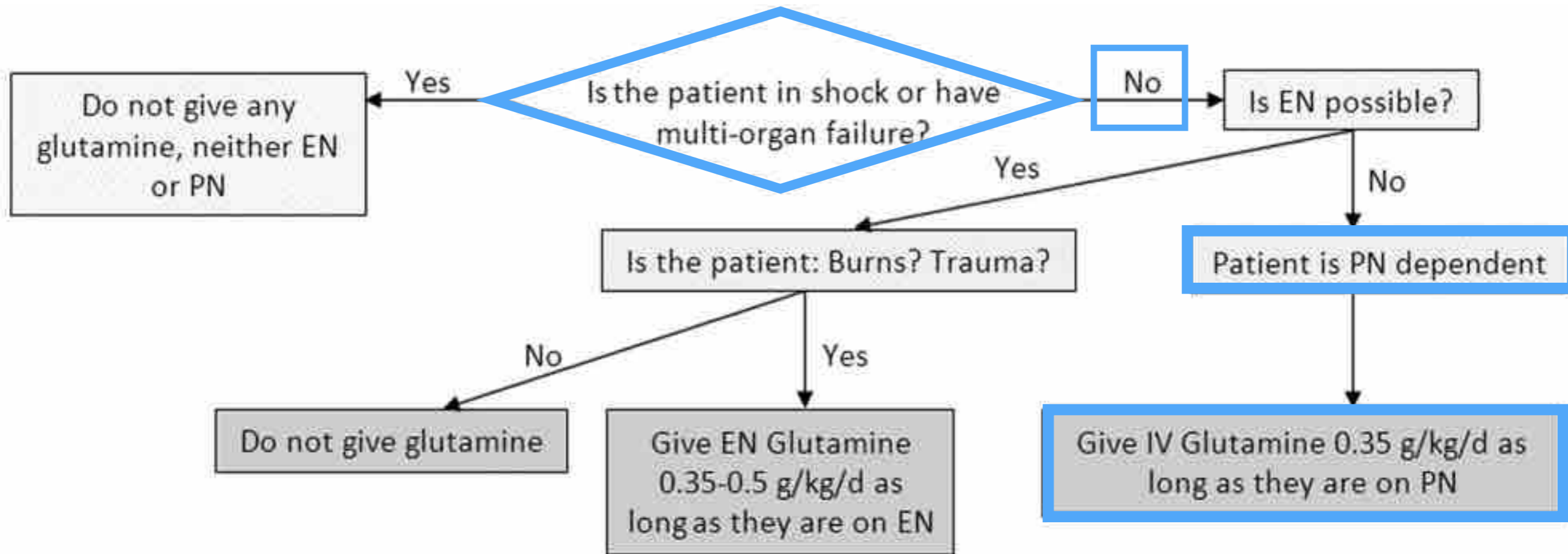
J.-Y. Lefrant^{a,*}, D. Hurel^b, N.J. Cano^{c,d,e}, C. Ichai^f, J.-C. Preiser^g, F. Tamion^h

Encadré 8.1 – Si le patient a bénéficié d'une pharmaconutrition préopératoire (chirurgie carcinologique digestive), il faut la poursuivre en période postopératoire chez le patient préalablement dénutri (Accord fort).

Encadré 8.2 – Il ne faut pas administrer de solution entérale enrichie en arginine chez le patient en sepsis sévère (Accord fort).

Encadré 8.3 – Il faut probablement associer à la nutrition parentérale exclusive de la glutamine intraveineuse à la posologie d'au moins 0,35 g/kg par jour (sous forme de dipeptide à la posologie d'au moins 0,5 g/kg par jour), pendant une période minimale de 10 jours (Accord faible).

Suggestions

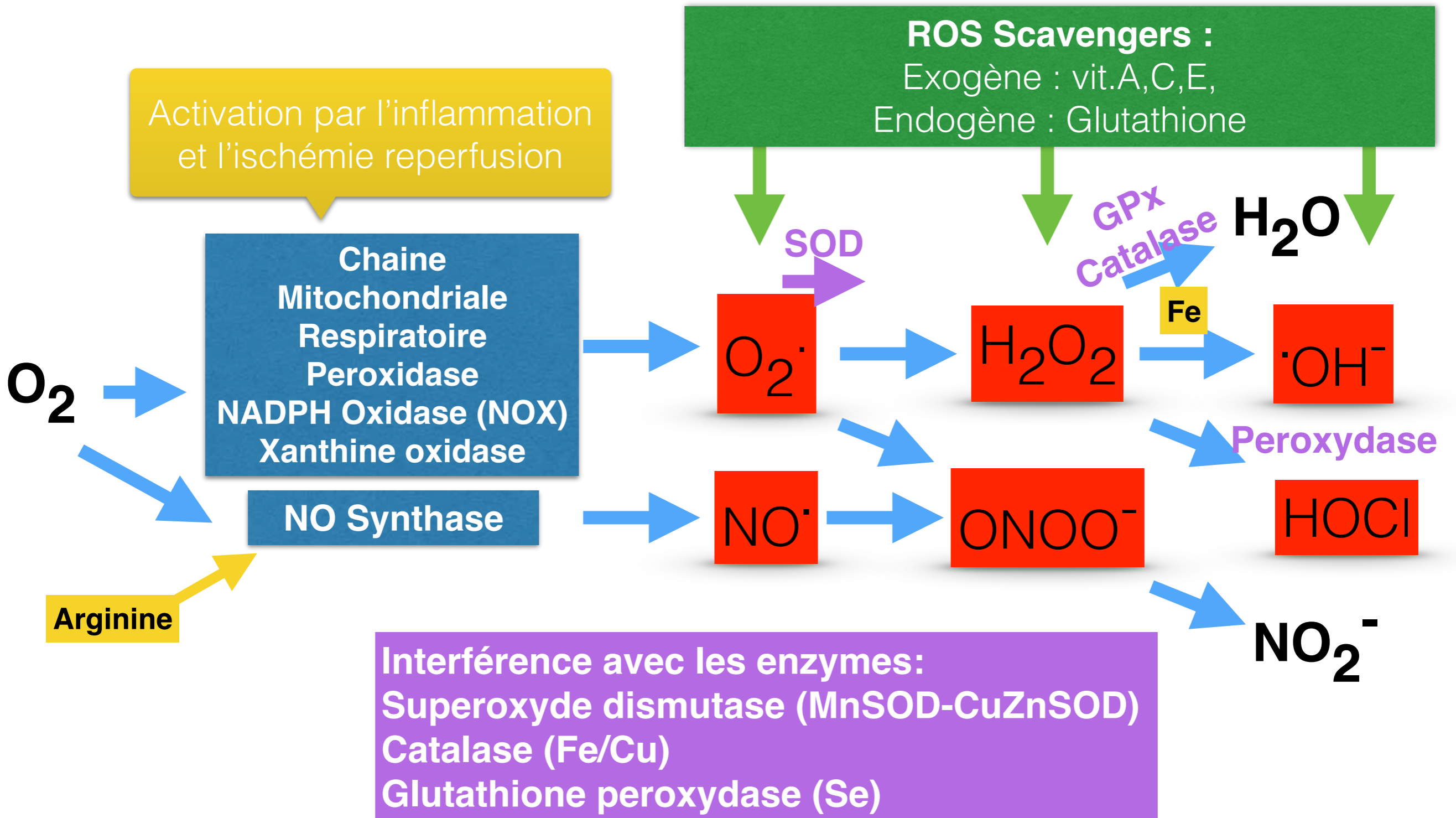


Antioxydants



AOX : mécanisme

Activation par l'inflammation et l'ischémie reperfusion



Etudes récentes

- REDOXS : pas de bénéfice, incidence d'infections urinaires accrue chez les patients recevant des AOX.

Heyland NEJM 2013;368:16

- MetaPlus : pas de bénéfice, mortalité plus importante à 6 mois chez les patients médicaux.

van Zantem JAMA 2014;312:514

Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis

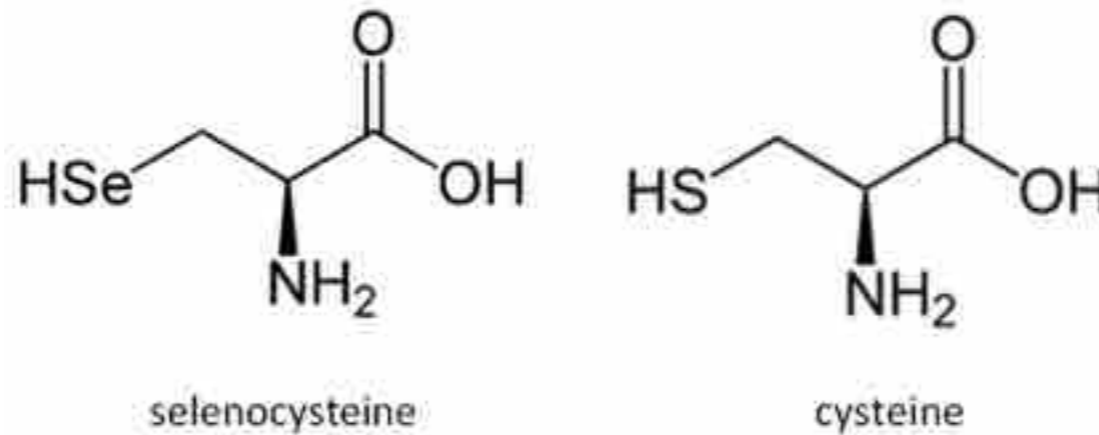
- 21 RCT, USI (y compris REDOXS). Majorité $n < 100$.
- AOX combiné associés à une
 - réduction de la mortalité (RR, 0.82; 95% CI, 0.72 to 0.93; $P = .002$),
 - réduction de la durée de VM (WMD in days, -0.67 ; 95% CI, -1.22 to -0.13 ; $P = .02$),
 - une tendance à une réduction des infections (RR, 0.88; 95% CI, 0.76 to 1.02; $P = .08$)



Sélénium

Sélénium

pain,
céréales,
viande,
poissons,
oeufs,
produits laitiers



Sélénoprotéines

Antioxydantes

Anti-inflammatoires

Régulatrice immunaire

Sélénium

- Taux plasmatiques Se et activité plasmatique de GPx-3 abaissés dans le SIRS et la DMS mais taux érythrocytaires normaux. Redistribution.

Forceville CCM 198;26:1536 | Forceville Eur Surg Res 2009;43:338 | Manzanares ICM 2009;35:882 Sefanowicz Clin Nutr 2013;32:837

- Testé en monothérapie ou en cocktail et utilisé en sel inorganique (plus efficace pour améliorer les capacités antioxydants (activités des sélénoenzymes). Composants organiques (selenomethionine) non disponible en parentéral.
- Apports oraux recommandés variables selon les contrées. Taux plus élevés aux USA.
- USI : 77-100microg/J NE; 60-100 microg/J NP, jusque 400 (ASPEN ICU).
- Pharmaconutriments : Acide selenique (H_2SeO_3) ou selenite de Na (Na_2SeO_3).
- Bolus : effet pro-oxidant, cytotoxique avant d'être anti-inflammatoire.

Manzanares Nutr Clin Pract 2015;30:34

Hardy Nutr Clin Pract 2012;27:21

Déplétion en Se en USI

- Déficit préalable (éthylique, patients âgés, HIV, tabagique).
- Pertes cutanées (Brulure, plaies)
- Diurèse abondante
- CRRT, dialyse
- Diarrhée, fistule, vomissement
- Résidus gastriques élevés
- Ventre ouvert
- Drainage thoracique, abdominal abondant
- Syndrome de fuite capillaire
- Insuffisance d'apport.

Anciennes études (Monothérapie)

Auteur Année Nbre	Critères Inclusion	Dose Se	Résultats
Angstwurm 2007 (SIC Trial) n = 249	SS, CS, APACHE III > 70	B : 1mg/30' PC : 1mg/j 14J	Dim.Mort 28 J en PP uniquement.
Forceville 2007 n=60	SS, CS, APACHE II > 25	B : 4 mg/24H PC : 1 mg/j 9 J	Pas d'effet.
Montoya 2009 n= 68	SIRS/SS	1mg/24H J1 puis 0.5 mg J2 puis 0.2 mg/J 7J	CRP, PCT, Durée VM, DSH diminuée au J10
Manzanares 2011 n = 35	SS/SIRS	B: 2mg/2H PC : 1.6 mg/j durant 10 jours	SOFA, PAV précoce, et HAP diminue.

SS : severe sepsis, CS : Choc septique, PP : Perprotocole, PAV : Pneumonie associée au Ventilateur,
HAP : Hospital Associated Pneumonia, B : Bolus, PC : perfusion continue

High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial

- PRCT, open-label, monocentrique, n=150 SIRS/Sepsis avec un SOFA > 5.
- Se 1 mg au J1 puis 1,5mg du J2 au J14 pour le groupe intervention.
- SepI et activité pl.GPx augmente.
- Corrélation négative entre le SepI et CRP, PCT et SOFA à l'admission mais pas au J7 ou 14.
- **Pas de différence de mortalité.**

Sélénium : études récentes

- SIGNET : Impact positif Se si plus de 5 jours de traitements.
 - *Andrews BMJ 2011;342:1542*
- REDOXS : pas d'impact.
 - cocktail, pas de bolus, dose faible, taux sérique normaux chez les sujets USA, biodisponibilité entérale en association discutable (interaction vitamine C).

Heyland NEJM 2013;368:16 | Heyland JPEN 2014;39:401

- MetaPlus : pas d'impact, voire délétère chez les patients médicaux.
 - biodisponibilité entérale, pas de bolus, dose faible.

van Zantem JAMA 2014;312:514

Sélénium : Méta-analyse

- uniquement tendance (infections et mortalité), sauf si risque de mortalité élevée et dose supérieure à 500 microg.

Manzanares Crit Care 2012;16:R66

- Se IV réduit mortalité et :

- surtout si > 7 jours et > 1000 microg/J avec bolus.

Huang PLoS One 2013;8:e54431 :

- pas d'impact du bolus ou de la durée ou d'une dose < 0.5 mg.

Landucci J Crit Care 2013;29:150

- chez les patients en sepsis sévère.

Alhazzani CCM 2013;41:1555

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

- We suggest **not using intravenous selenium** to treat severe sepsis (grade 2C).
- We suggest using nutrition with **no specific immunomodulating** supplementation in patients with severe sepsis (grade 2C) (glutamine, arginine, AOX, Omega-3).

RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS

Nutrition artificielle en réanimation
Guidelines for nutrition support in critically ill patient

J.-Y. Lefrant^{a,*}, D. Hurel^b, N.J. Cano^{c,d,e}, C. Ichai^f, J.-C. Preiser^g, F. Tamion^h

Encadré 9.2.3 – Il faut probablement augmenter les apports en vitamines hydrosolubles (particulièrement en vitamines B1 et C) et en éléments trace (Sélénium, Cuivre) chez les patients sous épuration extra rénale continue ([Accord faible](#)).

Encadré 9.8.7 – Chez le patient gravement brûlé, il faut probablement associer une supplémentation en zinc, cuivre et sélénium ([Accord faible](#)).



- The use of **supplemental combined vitamins and trace elements** should be considered in critically ill patients.
- The use IV/PN **selenium supplementation, alone or in combination with other antioxidants, should be considered** in critically ill patients.

Se

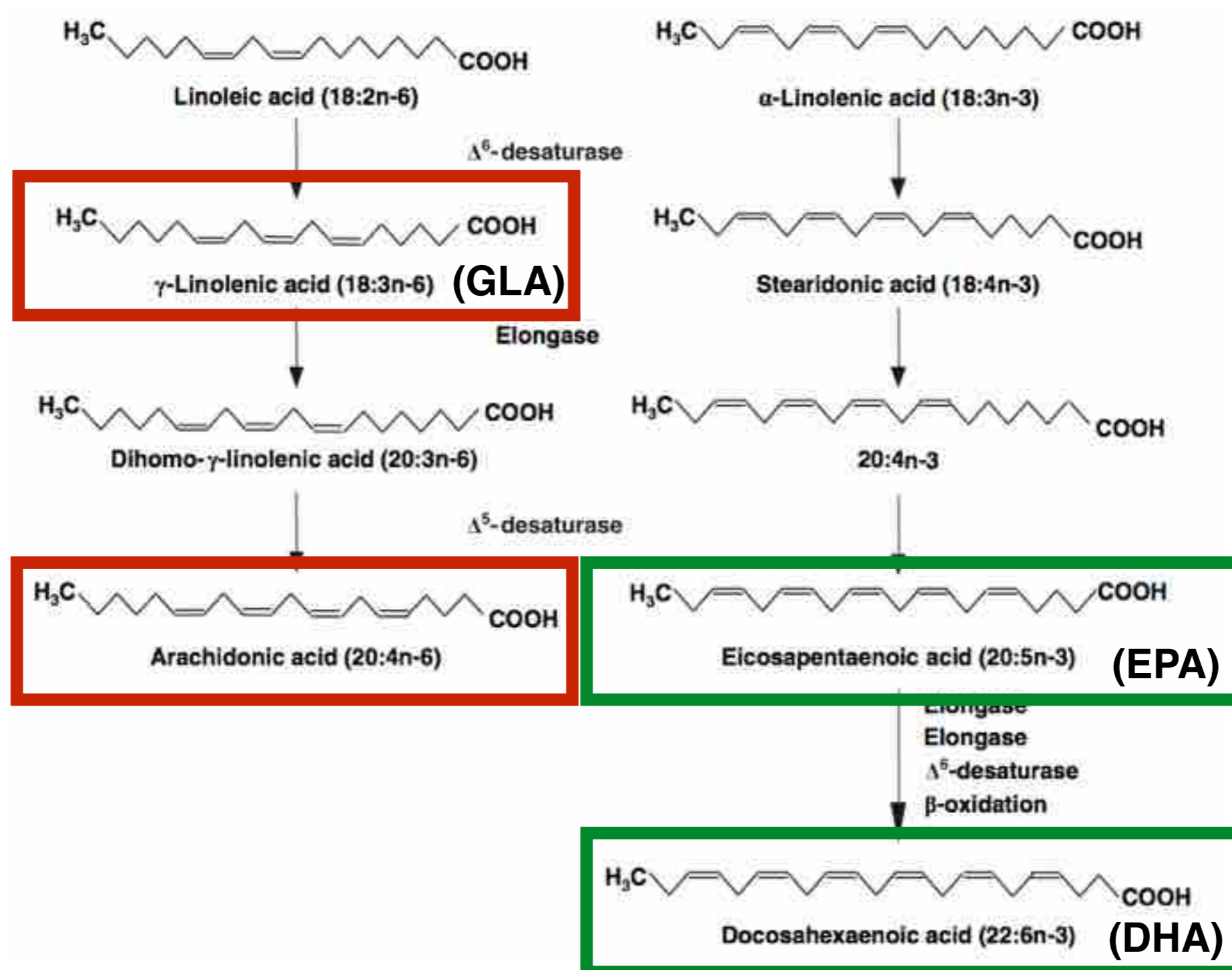
- Toxicité mal évaluée (étude sur peu de patients dont certaines basées sur des mesure d'activité enzymatique).
- Impact de la fonction rénale (REDOXS).
- Dose maximale sure : 0.05 mg/kg/jour.
- Si administré : Bolus IV : 1-2 mg puis 1-1,6 mg/J pendant 10-14 J.
- Avenir :
 - Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPCT).
 - Sodium Selenite Administration IN Cardiac Surgery (SUSTAIN CSX trial).



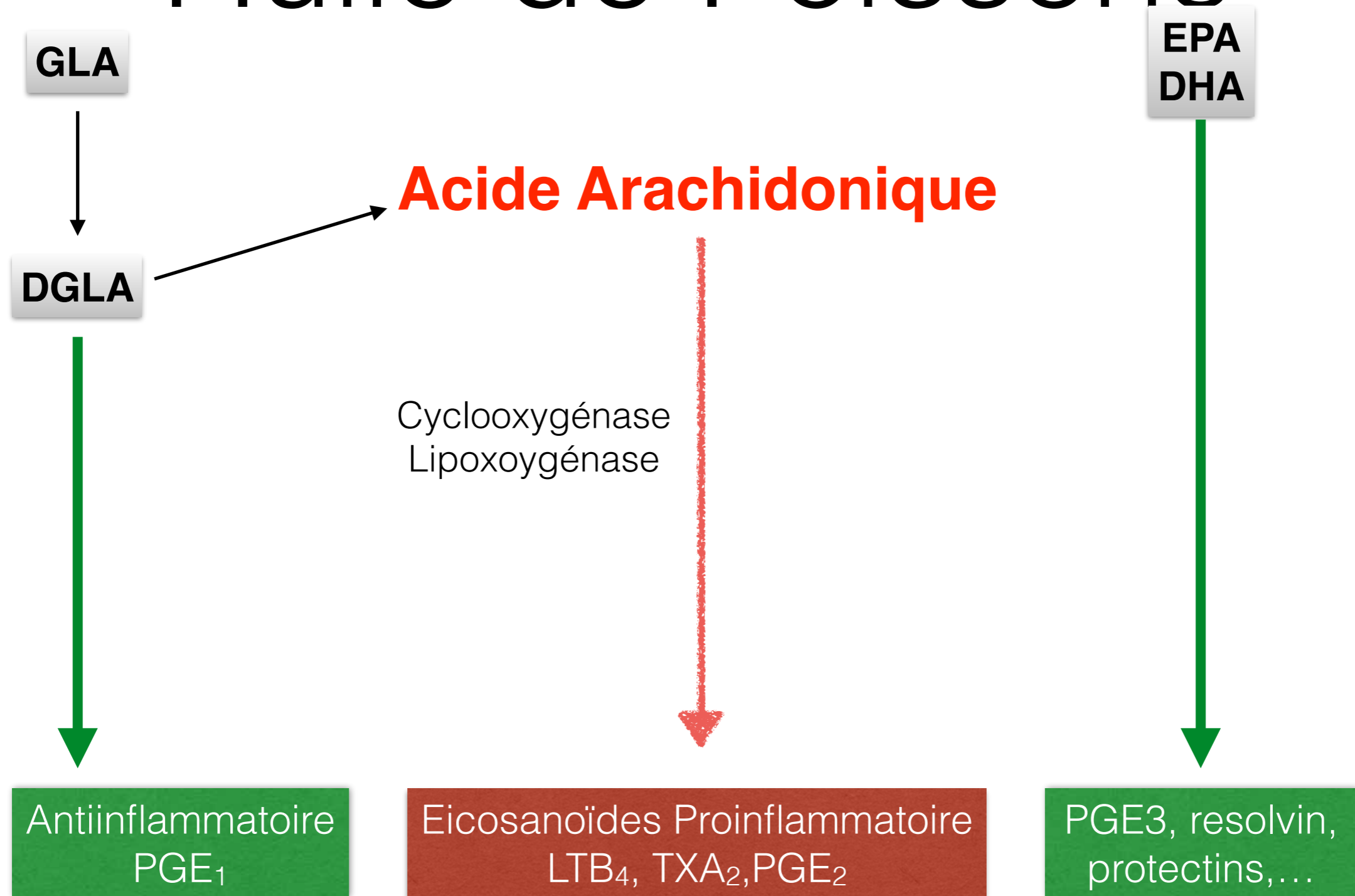
Ω -3

Huile de poissons
EPA DHA (GLA)

Modulation de la réponse immunitaire : Synthèse des eicosanoïde



Huile de Poissons



Oxepa®

Nutrient	EPA+GLA
Protein	
% of total calories	16.7
g/L	62.5
Source	87% sodium caseinate 13% calcium caseinate
Carbohydrate	
% of total calories	28.1
g/L	105.5
Source	45% maltodextrin 55% sucrose
Lipids	
% of total calories	55.2
g/L	21.8
Source	21.8% canola oil 25% MCT 20% borage oil 20% fish oil 9.2% soy lecithin
Vitamins	
Vitamin E (IU/L)	317
Vitamin C (mg/L)	844
β-Carotene (mg/L)	5.0
Taurine (mg/L)	316
L-Carnitine (mg/L)	181
Caloric density (kcal/mL)	1.5
Osmolality (mOsm/kg/H ₂ O)	493

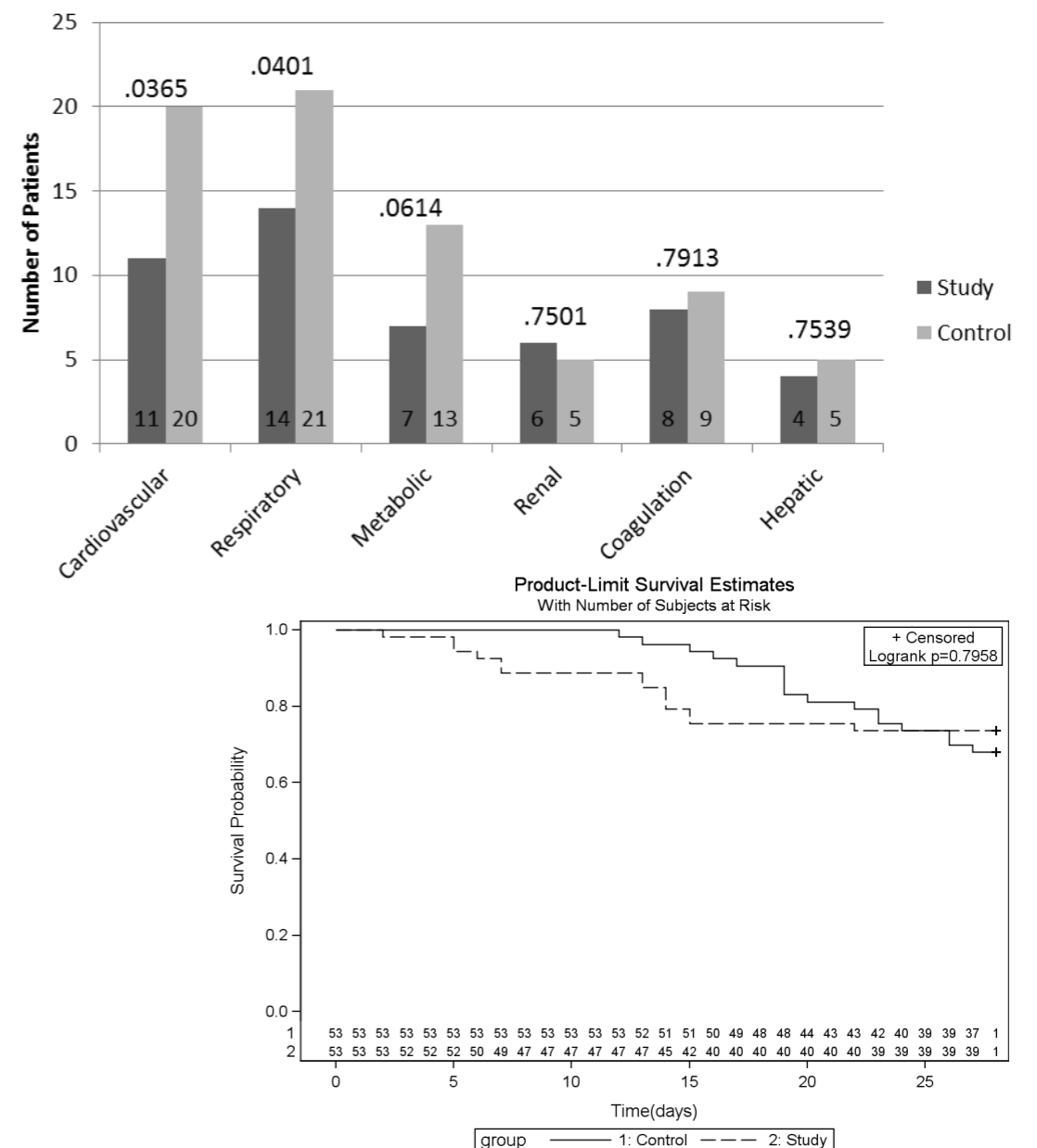


Omega-3

	Gadek	Singer	Pontes-Arruda
Population	ARDS n = 146	ALI n = 100	Severe Sepsis n = 165
Study Design	RCT DB MC	RCT SC	RCT DB SC
Durée NE	4-7 J	14 J	min 4 J
AG moyenne (g/jour)			
EPA	6.9	5.4	4.9
DHA	2.9	2.5	2.2
GLA	5.8	5.1	4.6
Résultats significatifs			
Amélioration Oxygénation	OUI	OUI au J4 et 7	OUI
Réduction DS USI	OUI	NON	OUI
Réduction Durée Ventilation	OUI	OUI au J 7	OUI
Réduction Mortalité 28ème J	NON	OUI	OUI
Réduction Déf. Organes	OUI	Non évalué	OUI

Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT Study

- RCT, MC, 115 patients avec un stade précoce de sepsis.
- Entéral : Oxepa® vs Ensure plus® (isonitrogenous and isocaloric control diet)
- **Moins de sepsis sévère, de DS USI et hospitalière.**
- en intention de traiter et patients évaluables.



Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients

- Espagne PRCT MC, 132 SDRA ou ALI avec un sepsis.
- Entérale : Oxepa® (EPA-GLA) vs Ensure Plus HN® (30% Fat, 54% CHO).
- Contrôle : DS USI plus longue (16 vs 18).
- **Pas d'autres différences.**

A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury

- phase 2 MCRCT,
- 90 pts ventilés ALI; EPA and DHA (Ultimate Omega®) Entéral vs salins pdt au moins 14 jours.
- Augmentation du taux sériques de EPA.
- Pas de difference d'IL-8 dans le BAL.
- Pas de difference dans les autres biomarqueurs et dans le score de défaillance d'organe, dans le nombre de jours sans ventilateur, sans USI ou la mortalité à 60 jours.

Enteral Omega-3 Fatty Acid, α -Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury

- OMEGA trial.
- MCRCT, double aveugle, MC, ARDSnet, 272 ALI ventilés, 44 hopitaux.
- 2x par jour 120ml en entérale d'une supplémentation (GLA, antioxydants, n-3 FA) vs PCBO (isocaloric).
- Arrêtée précocement pour futilité.
- Augmentation du taux d'acide eicosapentanoïque.
- Moins de jours sans respirateur, de jours hors USI, de jours sans défaillance d'organe dans le groupe omega-3 et plus de diarrhée.

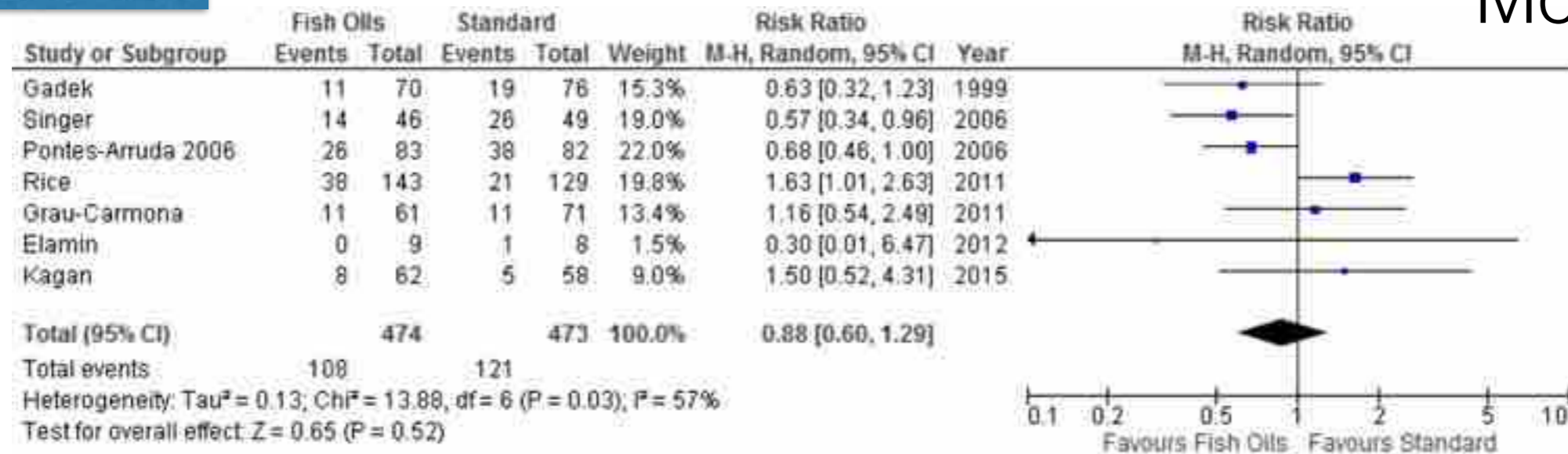
Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study (OMT : Oxepa in Multiple Trauma (OMT))

- PRCT, monocentrique, double-aveugle, 120 traumatisés sévères ventilés. Age 18-90.
- Enteral : Pulmocare vs Oxepa. 80% des Apports selon Calorimétrie indirecte après 48h (2205 vs 2135).
- Pas d'impact : PF ratio au J4 et 8, incidence ARDS/ALI, durée VM, DS USI, mortalité 28 jours.
- Augmentation de la concentration d'EPA et du GLA mais inférieur au seuil efficace.
- Plus de bactériémies et taux de Tx GR plus élevées dans le groupe Oxepa.

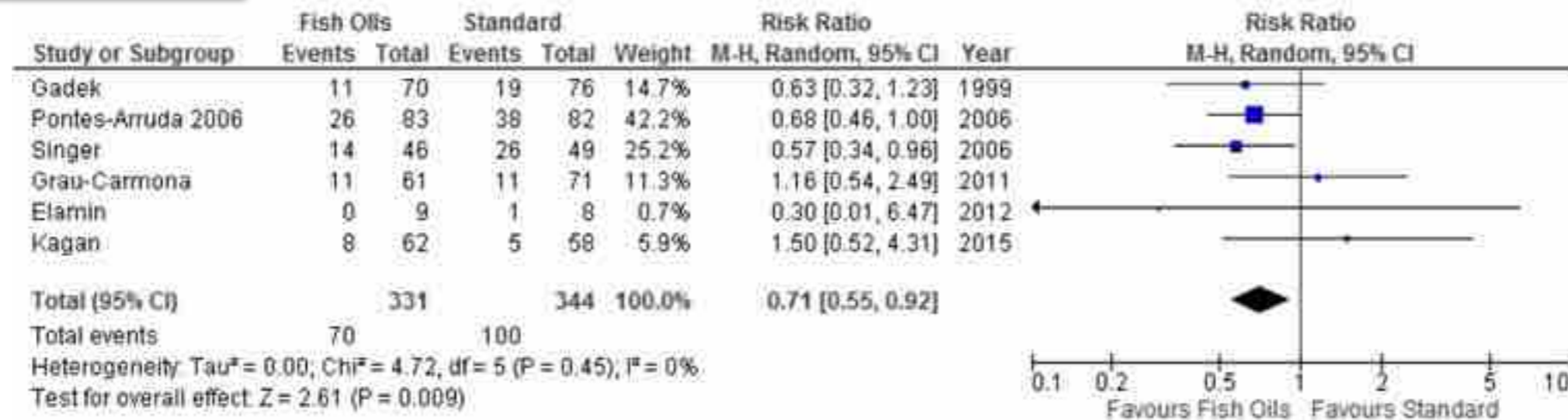
Canadian Clinical Practice Guidelines Fish Oils, Borage Oils and Antioxidants

With Bolus

Mortality



Without Bolus



Modulation of Dietary Lipid Composition during Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis

- 7 RCT, n = 802, pharmaconutriments comprenant des Omega-3 et des analogues compétitifs d'Omega-6 enteral.
- **Pas d'effet sur la mortalité excepté** dans les études où le produit est comparé à une solution contrôle riche en lipide (>50% charge calorique) (RR = 0.57 [0.41–0.78], P < .001).
- **DS USI plus courte** (RR = 0.5 [0.85–0.16]).



- Composition of EN :
 - The use of an enteral formula with fish oils, borage oils and antioxidants in patients with Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) **should be considered** (4.1bi) .
 - There are insufficient data to make a recommendation on the supplementation of fish oils alone in critically ill patients (4.1bii).



Historique

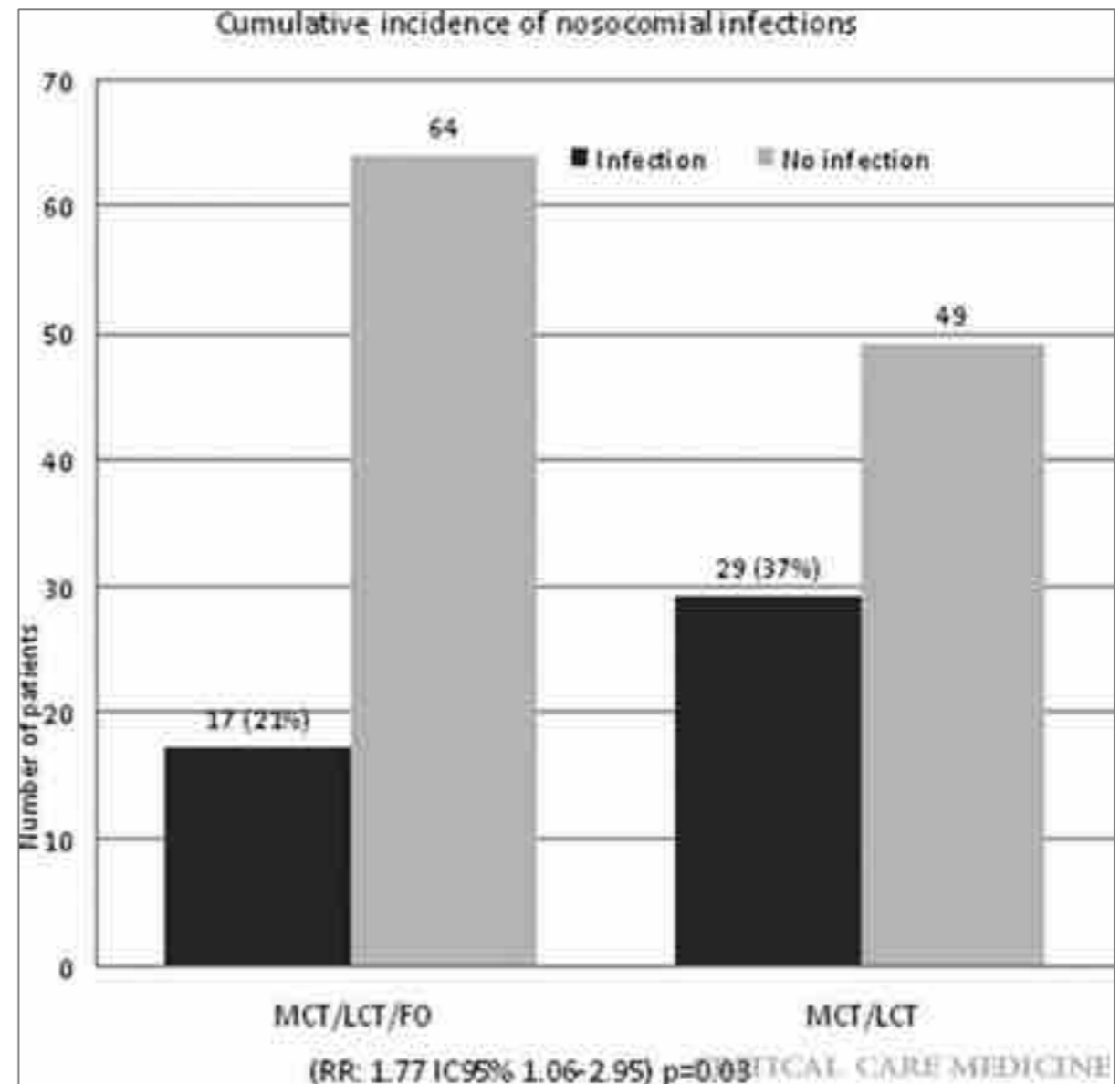
- 1ère génération : 1961, LCT (Soja, 54% acide linoléique) : Intralipid®, riche en ω -6.
- 2ème génération : Réduction des ω -6
 - MCT/LCT
 - MCT/LCT Structurés
 - Olive
- 3ème génération : Diminution PUFA et réduction du rapport ω -6/ ω -3.
 - Poisson
 - Soy/MCT/Olive/Fish

IV Fish Oil in Hospitalized Adult Pts

Publication	Number of included studies	Years of publication of the included studies	Patient group	Outcomes reported (number of studies)	Effect of fish oil versus control	Comments
Wei et al. [17]	6	2002–2008	Surgical (one study in postsurgical patients with abdominal sepsis)	Mortality (5)	None	Hospital stay shorter [–1.61 days; $P=0.02$] when the study in patients with abdominal sepsis excluded
				Infections (4)	Reduced (RR=0.49; $P=0.03$)	
				ICU stay (3)	Shorter [–2.07 days; $P=0.004$]	
Chen et al. [18]	13	1996–2008	Surgical	Hospital stay (4)	Shorter [–3.06 days; not significant]	
				Mortality (3)	None	
				Infections (7)	Reduced (RR=0.56; $P=0.04$)	
				ICU stay (5)	Shorter [–1.80 days; $P=0.004$]	
Van der Meij et al. [19]	5	1997–2010	Surgical (cancer)	Hospital stay (7)	Shorter [–2.98 days; $P<0.001$]	Meta-analysis not performed
				Mortality (3)	None	
				Infections (3)	None in one study; reduced in two studies	
				ICU stay (1)	Shorter	
Van der Meij et al. [19]	5	2006–2009	Surgical (general)	Hospital stay (4)	None in two studies; reduced in two studies	Meta-analysis not performed
				Mortality (2)	None	
				Infections (3)	None	
Van der Meij et al. [19]	4	2008–2010	Critical illness	ICU stay (2)	None in one study; shorter in one study	Meta-analysis not performed
				Hospital stay (4)	Shorter	
				Mortality (3)	None	
				Infections (1)	None	
Pradelli et al. [20]	23	1996–2011	Surgical and not admitted to ICU (10 studies) or ICU (13 studies; includes surgical, sepsis, critical illness)	ICU stay (3)	None in two studies; shorter in one study	Infections reduced in non-ICU patients (RR=0.53; $P=0.004$) but not ICU patients (RR=0.71; $P=0.14$)
				Hospital stay (3)	None in one study; shorter in two studies	
				Mortality (10; 3 in non-ICU and 7 in ICU)	None	
				Infections (11; 6 in non-ICU and 5 in ICU)	Reduced (RR=0.61; $P=0.002$)	
Palmer et al. [21]	8	2003–2010	Critical illness	ICU stay (8)	Shorter [–1.92 days; $P=0.005$]	Hospital stay shorter in both ICU patients [–5.17 days; $P=0.001$] and non-ICU patients [–1.86 days; $P=0.004$]
				Hospital stay (15; 7 in non-ICU and 8 in ICU)	Shorter [–3.29 days; $P<0.001$]	
				Mortality (8)	None	
				Infections (5)	None (RR=0.78)	
				ICU stay (6)	None [–0.57 days]	
				Hospital stay (6)	Shorter [–0.57 days]	
				Hospital stay (3)	Shorter [–9.49 days; $P=0.008$]	

Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study.

- MRCT, 17 USI espagnoles, n = 159, APACHE II ≥ 13 et nécessitant une NPT plus de 4 jours.
- Emulsion lipidique FO 10% vs lipide pur soja.
- Niveau inclusion prédéterminé non atteint.



A Randomized Controlled Trial Investigating the Effects of Parenteral Fish Oil on Survival Outcomes in Critically Ill Patients With Sepsis: A Pilot Study

- RCT, monocentrique, n = 60 pts avec sepsis.
- Omegaven IV 0.2 gFO/Kg/J à 0.05g FO/kg/h jusqu'au J14 vs traitement standard.
- **Réduction d'une nouvelle défaillance d'organe** (delta SOFA : 2.2 ± 2.2 vs 1.0 ± 1.5 p = .005) et de la CRP maximale (186.7 ± 78 vs 141.5 ± 62.6 p = .019).
- Pts avec sepsis le moins sévère ont une réduction de mortalité intrahospitalière significative.

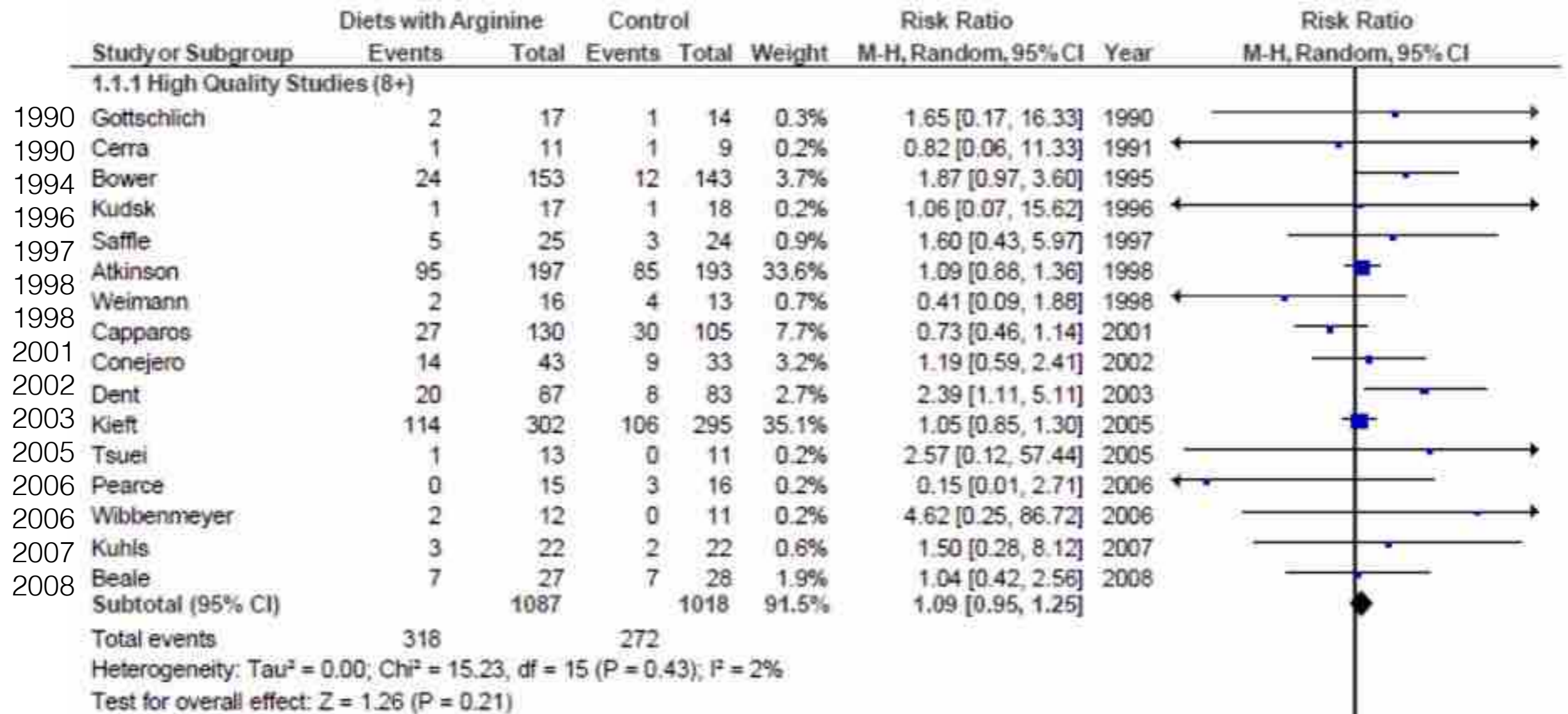
Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis

- 10 RCTs (n=733).
- pas d'effet sur la survie.
- Réduction des infections (5 RCTs) : (risk ratio (RR) = 0.64; 95% confidence interval (CI), 0.44 to 0.92; P = 0.02).



- Composition of Parenteral Nutrition: Type of lipids :
 - When parenteral nutrition with intravenous lipids is indicated, IV lipids that **reduce the load of omega-6 fatty** acids/soybean oil emulsions should be considered. However, there are insufficient data to make a recommendation on the type of lipids to be used that reduce the omega-6 fatty acid/soybean oil load in critically ill patients receiving parenteral nutrition.

Arginine



2013/2015 Recommendation: we do not recommend diets supplemented with arginine and other select nutrients* be used for critically ill patients.

RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS

Nutrition artificielle en réanimation

Guidelines for nutrition support in critically ill patient

J.-Y. Lefrant^{a,*}, D. Hurel^b, N.J. Cano^{c,d,e}, C. Ichai^f, J.-C. Preiser^g, F. Tamion^h

Encadré 8.1 – Si le patient a bénéficié d'une pharmaconutrition préopératoire (chirurgie carcinologique digestive), il faut la poursuivre en période postopératoire chez le patient préalablement dénutri (Accord fort).

Encadré 8.2 – Il ne faut pas administrer de solution entérale enrichie en arginine chez le patient en sepsis sévère (Accord fort).

Encadré 8.3 – Il faut probablement associer à la nutrition parentérale exclusive de la glutamine intraveineuse à la posologie d'au moins 0,35 g/kg par jour (sous forme de dipeptide à la posologie d'au moins 0,5 g/kg par jour), pendant une période minimale de 10 jours (Accord faible).

Zinc

- Habituellement 5-20 mg/j
- Metaanalyse 2008 : pas d'effet.
- CCPG 2015 : There are **insufficient data** to make a recommendation regarding IV/PN zinc supplementation in critically ill patients.



Vitamine C

There are insufficient data to make recommendation on Vitamin C supplementation in critically ill patients.

	Glutamine	Sélénium	AOX	Ω3 Entéral	Ω3 IV
Scandinavian Study n = 413	Mort USI (PP)				
SIGNET n=502		Infection Si >5j de Se			
REDOXS n=1223	Mort 28j Mort Hosp/6 mois				
MetaPlus n=301	Mort 6 mois pots médicaux				
Grau n = 117	Pn.nosoc./Inf.urin. Dose insuline				
Valenta n=150					
INTERSEPT n=115			Sepsis sévère DS USI/Hosp.		
Grau n=132			DS USI		
Stapleton n=90					
OMEGA n=272			Durée ventilation (VFD) DS USI, déf.organes, diarrhée		
Kagan (OMT) n=120			Bactériémie, TxGR		
ICU Lipids n=159					Delta SOFA CRP
Hall n=60					Inf.nosocomiales

Indications des pharmaconutriments en réanimation en Juin 2015

- **Glutamine** : La supplémentation entérale et parentérale aux doses testées récemment n'apporte pas de bénéfice clairs et pourrait être associée à un accroissement de la mortalité particulièrement chez les patients les plus sévère et médicaux. Une place pourrait exister chez les patients les moins sévère sous NP exclusive.
- **Sélénium et antioxydants à doses pharmacologiques** : pas assez de données pour être recommandés et pourraient aussi être délétères chez les patients les plus sévères.
- **Vitamines et oligoéléments** : doivent être administrés selon les recommandations des apports journaliers par voie intraveineuse en cas de nutrition parentérale ou si l'apport entéral est inférieur à 1,5L. Des suppléments peuvent être envisagés si on recourt à une EER particulièrement continue et/ou à haut débit.
- Les **huiles de poissons et analogues compétitifs des $\Omega 6$** :
 - par voie entérale, l'Oxepa® pourrait être utilisé chez les patients en ALI/SDRA les moins sévères (à confirmer avec un produit contrôle qui n'est pas hyperlipidique).
 - par voie intraveineuse ne trouve pas d'indication ferme si ce n'est réduire la charge en $\Omega 6$.
- Pas d'utilisation d'arginine. Vitamine C, Zn : pas de données.

« Avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire »

Epidémie (I,5), Hippocrate, 410 av. J.-C.

Pistes

- Revoir les hypothèses de départ sur des cohortes plus larges (valeurs basses adaptatives ? marqueurs plus que cause de sévérité ?).
- Etudes MC, plus larges.
- Metaanalyse = piste pour de nouvelles études.
- Un seul pharmac nutriment à la fois, étude de dose.
- Stratifier pour le poids, l'âge, la contrée, l'apport calorique, protéique, la présence d'une insuffisance rénale.
- Critère de jugement ?



« Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning. »
Winston Churchill (1874-1965)

Merci !





PAUSE

LES CONFÉRENCES REPRENnent BIENTÔT

