



IMMUNONUTRITION EN REANIMATION PEDIATRIQUE: faut-il suivre les régimes adultes?

Dr Bénédicte Le Roux

Réanimation Pédiatrique, CHU de Nantes

JFN 12/12/2014

GeFNuSIPed

Groupe d'étude Francophone de Nutrition en Soins Intensifs Pédiatrique



- **Déclaration d'intérêts de Mme Le Roux**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

PLAN

- **Introduction**
- Quelles recommandations en réanimation?
- Immunonutriments:
 - Glutamine
 - Arginine
 - Omega 3
 - Éléments trace
- Mélange d' immunonutriments
- Conclusion

INTRODUCTION

- Réanimation = agression ⇒ réactions inflammatoires et modifications endocriniennes
⇒ augmentation de la dépense énergétique, hypercatabolisme azoté
- Importance d'une nutrition précoce
- Entérale > parentérale
- Apports nutritionnels adaptés aux besoins énergétiques de l'enfant
- Peu de recommandations spécifiques sur la réanimation pédiatrique

IMMUNONUTRITION

- **Adjonction dans les produits destinés à la nutrition entérale ou parentérale, de nutriments spécifiques en quantité supérieure à la normale**
- **Quels immunonutriments?**
 - Acides aminés: **glutamine, arginine, alpha-cétoglutarate d'ornitine**
 - Lipides: **acides gras polyinsaturés de la série n-3**
 - Vitamines E, C
 - Éléments trace: **sélénium, cuivre, zinc, chrome, manganèse, fer**
 - **Mélange d'immunonutriments**

IMMUNONUTRITION

- **Objectifs:**
 - Effet stimulant sur la **prolifération de cellules immunitaires**
 - **Production mieux adaptée de cytokines et de prostaglandines**, lutte contre l'inflammation
 - Effet **trophique sur l'épithélium digestif**
 - Effet anabolisant favorisant une **cicatrisation accélérée**

PLAN

- Introduction
- **Quelles recommandations en réanimation?**
- Immunonutriments:
 - Glutamine
 - Arginine
 - Omega 3
 - Elements base
- Mélange d' immunonutriments
- Conclusion

CHEZ L'ADULTE EN REANIMATION

- **Chirurgie carcinologique:** poursuite de l'immunonutrition débutée en péri opératoire
- **Glutamine**
 - En cas de parentérale exclusive (0,2 à 0,4g/kg/j)
 - En entérale: patients brûlés, polytraumatisés
- **Arginine:**
 - Pas chez le patient septique ou hémodynamiquement instable
- **Vitamines et éléments trace:** Augmentation des doses chez les patients brûlés
- **SDRA:** augmentation des **oméga 3**

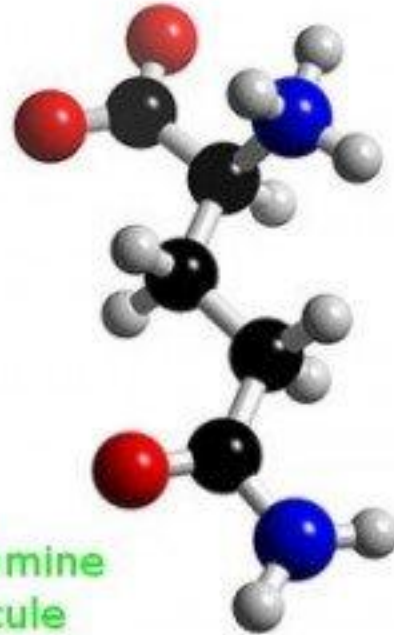
ESPEN 2006 (entérale), 2009 (parentérale)/ ASPEN 2009/ ESPGHAN 2005/ Recommandations formalisées d'expert 2013 (SFAR, SRLF, SFNEP)/ Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire

ET CHEZ L'ENFANT EN REANIMATION?

- Pas de recommandation sur l'immunonutrition...
- Très peu d'études en réanimation pédiatrique

PLAN

- Introduction
- Quelles recommandations en réanimation?
- **Immunonutriments:**
 - Glutamine
 - Arginine
 - Omega 3
 - Elements base
- Mélange d' immunonutriments
- Conclusion



L-glutamine
Molecule

GLUTAMINE

ROLES DE LA GLUTAMINE

- Acide aminé le plus abondant de l'organisme
- Acide aminé conditionnellement essentiel
- Pool musculaire important
- Rôles métaboliques multiples:
 - Rôle important dans métabolisme d'azote, régulation de l'équilibre acido-basique
 - Régulation de la synthèse protéique
 - Renouvellement entérocytaire
 - Effet anti oxydant (glutathion) et modulation de la réponse immunitaire
 - Effet anti-inflammatoire: action sur la voie NF-kappa B, effet inducteur sur les Heat shock Proteins (protection cellulaire et tissulaire)



- Études hétérogènes
- Diminution du taux d'infections et nombre de jours de ventilation
- Diminution durée d'hospitalisation et mortalité?

Comparison 1. Glutamine-supplemented nutrition compared to non-supplemented nutrition

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|
| 1 Infectious complications | 33 | 2303 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.79 [0.71, 0.87] |
| 2 Short-term mortality (within hospital stay or ≤ 1 month) | 36 | 3454 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.89 [0.78, 1.02] |
| 3 Long-term mortality (≥ 6 month) | 11 | 2277 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.00 [0.89, 1.12] |
| 4 Length of hospital stay (days) | 36 | 2963 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -3.46 [-4.61, -2.32] |
| 5 Length of ICU stay (days) | 22 | 2284 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.18 [0.07, 0.29] |
| 6 Days on mechanical ventilation | 14 | 1297 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.69 [-1.37, -0.02] |
| 7 Serious adverse events | 2 | 856 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.40 [0.77, 2.57] |
| 8 Side effects (ALT (U/L)) | 6 | 292 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.11 [-6.64, 4.42] |
| 9 Side effects (AST (U/L)) | 4 | 144 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -6.22 [-18.65, 6.20] |
| 10 Side effects (creatinine (mg/dl)) | 6 | 259 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.01 [-0.10, 0.12] |

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients

Daren Heyland, M.D., John Muscedere, M.D., Paul E. Wischmeyer, M.D.,
Deborah Cook, M.D., Gwynne Jones, M.D., Martin Albert, M.D.,
Gunnar Elke, M.D., Mette M. Berger, M.D., Ph.D., and Andrew G. Day, M.Sc.,
for the Canadian Critical Care Trials Group

N Engl J Med 2013;368:1489-97.
DOI: 10.1056/NEJMoa1212722

Table 1. Clinical Outcomes of Patients Receiving Glutamine (n = 611) vs No Glutamine (n = 607).

| Mortality | Glutamine, No. (%) | No Glutamine, No. (%) | <i>P</i> Value |
|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 28 mortality | 198 (32.4) | 165 (27.2) | .049 ^a |
| Day 14 mortality | 157 (25.7) | 129 (21.3) | .07 |
| Hospital mortality | 227 (37.2) | 188 (31.0) | .02 |
| Six-month mortality | 259 (43.7) | 218 (37.2) | .02 |

^aA *P* value <.044 was required for statistical significance.

- ETUDE REDOXs
 - Inclusion de patients avec plus de deux défaillances d'organes, supplémentation entérale et parentérale
 - Pas d'amélioration du pronostic clinique
 - **Augmentation de la mortalité (significatif à 6 mois)**

MAIS...

- Etude Redoxs: patients graves, avec défaillance multiviscérale et apports par voie entérale et parentérale
- Méta-analyses: populations très hétérogènes
- Glutamine dans des populations cible? (Grintescu et al., *Clin Nutr* 2014)

ET CHEZ L'ENFANT?

Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants (Review)

Moe-Byrne T, Wagner JVE, McGuire W



THE COCHRANE
COLLABORATION®

- 11 études randomisées, 2771 enfants prématurés
- Supplémentation en glutamine par voie entérale ou parentérale
- Pas de différence significative sur le taux de mortalité, le taux d'infection et le devenir neurologique (2 études)

Randomized clinical trial of glutamine-supplemented *versus* standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease

E. G. P. Ong¹, S. Eaton¹, A. M. Wade³, V. Horn⁴, P. D. Losty⁵, J. I. Curry¹, I. D. Sugarman⁶, N. J. Klein² and A. Pierro¹, on behalf of members of the SIGN Trial Group*

British Journal of Surgery 2012; **99**: 929–938

Table 2 Primary outcomes

| | Control* | Glutamine* | Hazard or odds ratio (glutamine <i>versus</i> control)‡ | P |
|---|----------------|----------------|---|-------|
| Duration of parenteral nutrition (days) | 15 (13.3–16.8) | 19 (14.6–23.4) | 0.97 (0.68, 1.36)§ | 0.838 |
| Time to first enteral feed (days) | 6 (4.9–7.1) | 7 (5.5–8.5) | 0.86 (0.60, 1.24)§ | 0.420 |
| Time to full enteral feed (days) | 16 (13.6–18.4) | 19 (14.6–23.4) | 0.99 (0.70, 1.40)§ | 0.952 |
| No. with sepsis (whole trial) | 35 of 82 (43)† | 42 of 82 (51)† | 1.41 (0.70, 2.80)¶ | 0.337 |
| No. with septicaemia (whole trial) | 18 of 82 (22)† | 26 of 82 (32)† | 1.75 (0.79, 3.89)¶ | 0.171 |

*Values are median (5th–95th centiles) unless indicated otherwise; †values in parentheses are percentages. ‡Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. §Hazard ratio calculated by Cox proportional hazards regression; ¶odds ratio calculated by binary logistic regression.

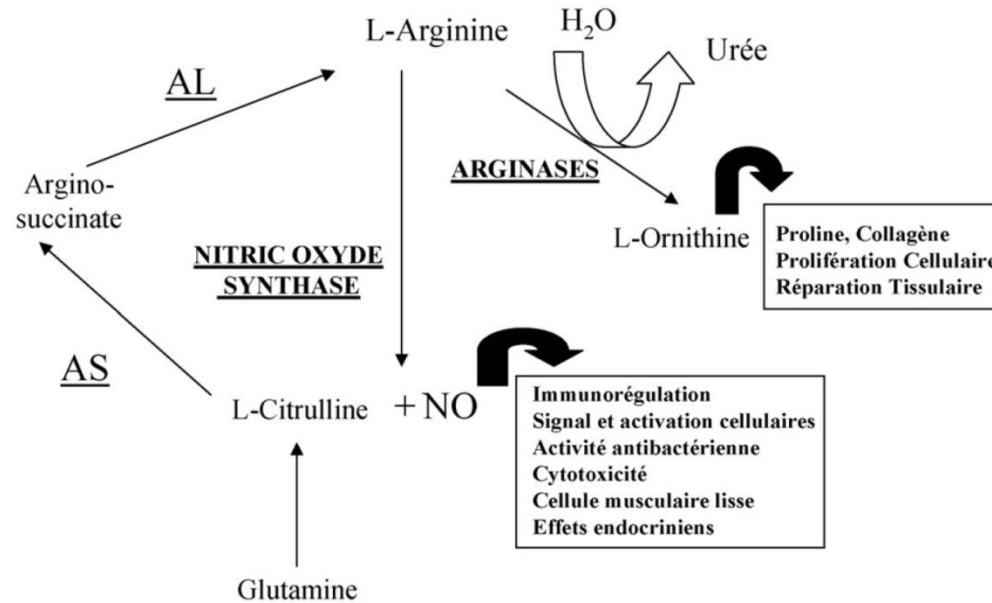


Figure 1 Voie métabolique de la L-arginine. AS : argininosuccinate synthetase ; AL : argininosuccinate lyase.

ARGININE

Supplémentation en L-arginine en réanimation

L-arginine supplementation in Intensive Care Unit

J.-M. Tadié^{a,*}, E. Guerot^a, C. Delclaux^b

ARGININE

- Acide aminé conditionnellement essentiel
- Principalement synthétisée au niveau rénal à partir de la citrulline, issue du métabolisme de la glutamine
- Précurseur de deux grandes voies enzymatiques (NO synthases et arginases): formation de NO et de polyamines et de précurseurs de la matrice extra cellulaire
- Rôles biologiques nombreux: immunité, effets endocriniens, cardiovasculaires, rôle dans cicatrisation

Tableau 1 Études ayant retrouvé un effet bénéfique de la L-arginine en réanimation.

| Étude | Caractéristiques | Patients | Immunonutriment | Effet bénéfique |
|----------------------|---|----------|--|--|
| Tepaske et al. [4] | Monocentrique Aveugle Préopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle | 50 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ HLA-DR ↘ concentration plasmatique d'IL6 Hypersensibilité retardée |
| Daly et al. [24] | Monocentrique Administration postopératoire Chirurgie majeure | 60 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ Cicatrisation Anastomoses ↘ Infections postopératoires |
| Braga et al. [25] | Monocentrique Administration préopératoire Chirurgie majeure | 305 | Arginine O3AG | ↗ Cicatrisation ↘ Infections postopératoires ↘ Coûts |
| Moore et al. [26] | Multicentrique Réanimation chirurgicale | 98 | Arginine Glutamine Nucléotides O3AG | ↗ Fonctions lymphocytaires ↘ Abscès intra-abdominaux ↘ Défaillance multiviscérales |
| Kudsk et al. [27] | Monocentrique Randomisée Aveugle Réanimation chirurgicale | 35 | Arginine Glutamine Nucléotides O3AG | ↘ DDS ↘ Infections postopératoires ↘ Prescription d'antibiotiques |
| Brown et al. [28] | Monocentrique Randomisée Aveugle Réanimation chirurgicale | 37 | Arginine Acide linoléique Bêta-carotène | ↘ Infections nosocomiales |
| Bower et al. [29] | Multicentrique Aveugle Réanimations médicale et chirurgicale | 296 | Arginine Nucléotides O3AG | ↘ DDS ↘ Infections |
| Galbán et al. [30] | Multicentrique Aveugle Choc septique | 181 | Arginine Nucléotides O3AG (huile de poisson) | ↘ Mortalité ↘ Infections |
| Atkinson et al. [31] | Monocentrique Randomisée Aveugle | 390 | Arginine Nucléotides O3AG | ↘ DDV ↘ DDS |
| Caparrós et al. [32] | Multicentrique Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale | 220 | Arginine Fibres Anti-oxydants | ↘ Bactériémie sur cathéter |
| Weiman et al. [33] | Monocentrique Aveugle Réanimation chirurgicale | 32 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ HLA-DR ↘ CRP ↘ Fibrinogène |

O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

Tableau 1 Études ayant retrouvé un effet bénéfique de la L-arginine en réanimation.

| Étude | Caractéristiques | Patients | Immunonutriments | Effet bénéfique |
|----------------------|---|----------|--|--|
| Tepaske et al. [4] | Monocentrique Aveugle Préopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle | 50 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ HLA-DR ↘ concentration plasmatique d'IL6 Hypersensibilité retardée |
| Daly et al. [24] | Monocentrique Administration postopératoire Chirurgie majeure | 60 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ Cicatrisation Anastomoses ↘ Infections postopératoires |
| Braga et al. [25] | Monocentrique Administration | 305 | Arginine O3AG | ↗ Cicatrisation ↘ Infections postopératoires |
| Moore et al. [26] | | | | ↘ Infections nosocomiales ↘ Infections respiratoires ↘ Infections cutanées ↘ Infections urinaires ↘ Infections bactériennes ↘ Infections fongiques ↘ Infections parasitaires ↘ Infections virales ↘ Infections mycobactériennes ↘ Infections à Clostridium difficile ↘ Infections à Candida ↘ Infections à Aspergillus ↘ Infections à Pseudomonas ↘ Infections à Klebsiella ↘ Infections à Escherichia coli ↘ Infections à Staphylococcus aureus ↘ Infections à Streptococcus pneumoniae ↘ Infections à Haemophilus influenzae ↘ Infections à Legionella pneumophila ↘ Infections à Mycobacterium tuberculosis ↘ Infections à Cryptosporidium ↘ Infections à Isospora belli ↘ Infections à Cyclospora cayentensis ↘ Infections à Toxoplasma gondii ↘ Infections à Babesia microti ↘ Infections à Theileria parva ↘ Infections à Sarcocystis hominis ↘ Infections à Sarcocystis capri ↘ Infections à Sarcocystis felis ↘ Infections à Sarcocystis muttoni ↘ Infections à Sarcocystis sp. n. |
| Kudsk et al. [27] | | | | ↘ Infections nosocomiales ↘ Infections respiratoires ↘ Infections cutanées ↘ Infections urinaires ↘ Infections bactériennes ↘ Infections fongiques ↘ Infections parasitaires ↘ Infections virales ↘ Infections mycobactériennes ↘ Infections à Clostridium difficile ↘ Infections à Candida ↘ Infections à Aspergillus ↘ Infections à Pseudomonas ↘ Infections à Klebsiella ↘ Infections à Escherichia coli ↘ Infections à Staphylococcus aureus ↘ Infections à Streptococcus pneumoniae ↘ Infections à Haemophilus influenzae ↘ Infections à Legionella pneumophila ↘ Infections à Mycobacterium tuberculosis ↘ Infections à Cryptosporidium ↘ Infections à Isospora belli ↘ Infections à Cyclospora cayentensis ↘ Infections à Toxoplasma gondii ↘ Infections à Babesia microti ↘ Infections à Theileria parva ↘ Infections à Sarcocystis hominis ↘ Infections à Sarcocystis capri ↘ Infections à Sarcocystis felis ↘ Infections à Sarcocystis muttoni ↘ Infections à Sarcocystis sp. n. |
| Brown et al. [28] | | | | ↘ Infections nosocomiales ↘ Infections respiratoires ↘ Infections cutanées ↘ Infections urinaires ↘ Infections bactériennes ↘ Infections fongiques ↘ Infections parasitaires ↘ Infections virales ↘ Infections mycobactériennes ↘ Infections à Clostridium difficile ↘ Infections à Candida ↘ Infections à Aspergillus ↘ Infections à Pseudomonas ↘ Infections à Klebsiella ↘ Infections à Escherichia coli ↘ Infections à Staphylococcus aureus ↘ Infections à Streptococcus pneumoniae ↘ Infections à Haemophilus influenzae ↘ Infections à Legionella pneumophila ↘ Infections à Mycobacterium tuberculosis ↘ Infections à Cryptosporidium ↘ Infections à Isospora belli ↘ Infections à Cyclospora cayentensis ↘ Infections à Toxoplasma gondii ↘ Infections à Babesia microti ↘ Infections à Theileria parva ↘ Infections à Sarcocystis hominis ↘ Infections à Sarcocystis capri ↘ Infections à Sarcocystis felis ↘ Infections à Sarcocystis muttoni ↘ Infections à Sarcocystis sp. n. |
| Bower et al. [29] | Réanimation chirurgicale Multicentrique Aveugle Réanimations médicale et chirurgicale | 296 | Arginine Nucléotides O3AG | ↘ DDS ↘ Infections |
| Galbán et al. [30] | Multicentrique Aveugle Choc septique | 181 | Arginine Nucléotides O3AG (huile de poisson) | ↘ Mortalité ↘ Infections |
| Atkinson et al. [31] | Monocentrique Randomisée Aveugle | 390 | Arginine Nucléotides O3AG | ↘ DDV ↘ DDS |
| Caparrós et al. [32] | Multicentrique Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale | 220 | Arginine Fibres Anti-oxydants | ↘ Bactériémie sur cathéter |
| Weiman et al. [33] | Monocentrique Aveugle Réanimation chirurgicale | 32 | Arginine Nucléotides O3AG | ↗ HLA-DR ↘ CRP ↘ Fibrinogène |

- Efficacité sur la prévention des infections nosocomiales
- Effet bénéfique en péri opératoire sur la cicatrisation

O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

Tableau 2 Études n'ayant pas retrouvé d'effet bénéfique à l'administration de L-arginine.

| Étude | Caractéristiques | Patients | Immunonutriment | Effet délétère |
|-----------------------|--|----------|---|--|
| Heyland et al. [5] | Multicentrique Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale | 170 | Très peu d'arginine O3AG Bêta carotène | ↗ Mortalité |
| Mendez et al. [34] | Monocentrique Aveugle Réanimation chirurgicale | 43 | Arginine O3AG | ↗ SDRA (incidence et gravité) ↗ DDV |
| Bertolini et al. [35] | Multicentrique Réanimation médicale et chirurgicale | 237 | Arginine Vitamine E Selenium Bêta-carotène O3AG | ↗ Mortalité chez les patients septiques |
| Saffle et al. [36] | Monocentrique Brûlés | 49 | Arginine Nucléotides O3AG | Aucune différence ↗ Coûts |
| Kieft et al. [37] | Deux centres Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale | 597 | Arginine Glutamine O3AG Antioxydants | Aucune différence |

O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

Tableau 2 Études n'ayant pas retrouvé d'effet bénéfique à l'administration de L-arginine.

| Étude | Caractéristiques | Patients | Immunonutriment | Effet délétère |
|-----------------------|--|----------|---|---|
| Heyland et al. [5] | Multicentrique Aveugle Réanimation médicale | 170 | Très peu d'arginine O3AG Bêta carotène | ↗ Mortalité |
| Mendez et al. [34] | <div style="border: 2px solid red; background-color: yellow; padding: 10px; text-align: center;"> <p>• Contre indication dans les sepsis sévères</p> </div> | | | force et gravité) |
| Bertolini et al. [35] | | | | Réanimation médicale et chirurgicale |
| Saffle et al. [36] | Monocentrique Brûlés | 49 | Arginine Nucléotides O3AG | Aucune différence ↗ Coûts |
| Kieft et al. [37] | Deux centres Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale | 597 | Arginine Glutamine O3AG Antioxydants | Aucune différence |

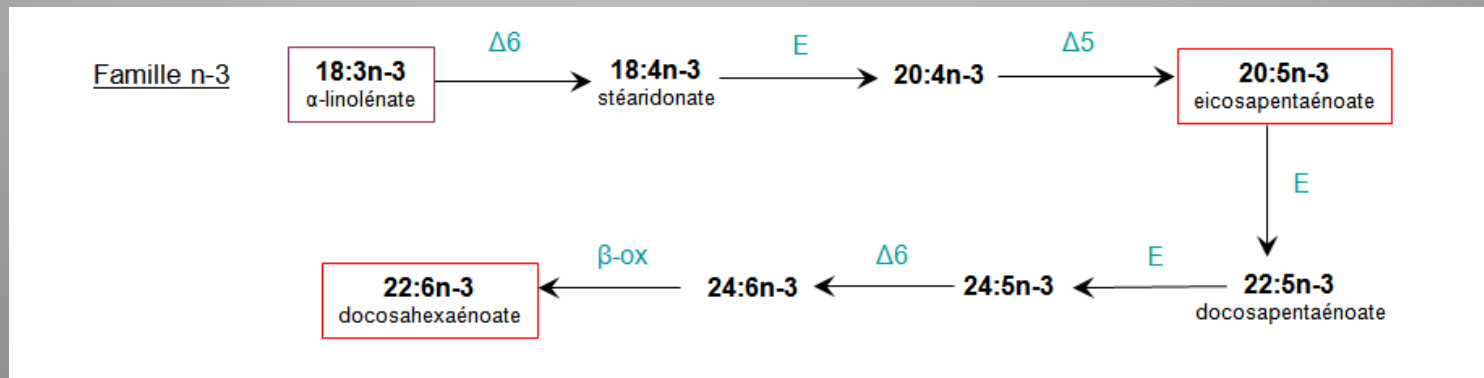
O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

ET CHEZ L'ENFANT?

- Taux d'arginine et taux des protéines de l'inflammation inversement proportionnels (Van Waardenburg DA, et al. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1438-44.)
- Régime riche en protéines chez des enfants ayant une bronchiolite: augmentation de la biodisponibilité de l'arginine, permettant d'améliorer ses effets (voie NO et arginases) (De Betue CT, et al. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):907-16.)



Oméga 3



OMEGA 3

- Acides gras polyinsaturés
- Acide alpha-linolénique (ALA) (indispensable), acide eïcosapentaènoïque (EPA) et acide docosahexaènoïque (DHA)
- Nombreux rôles: fonctions cognitives, système cardiovasculaire, inflammation ...

CHEZ L'ADULTE

- 2 méta analyses:
 - pas de recommandations de l'utilisation des omega 3 dans les parentérales chez les patients de réanimation
 - Mais tendance à diminution la durée de ventilation et la mortalité

(Manzanares et al, *J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jan;38(1):20-8; Palmer et al. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):307-16)

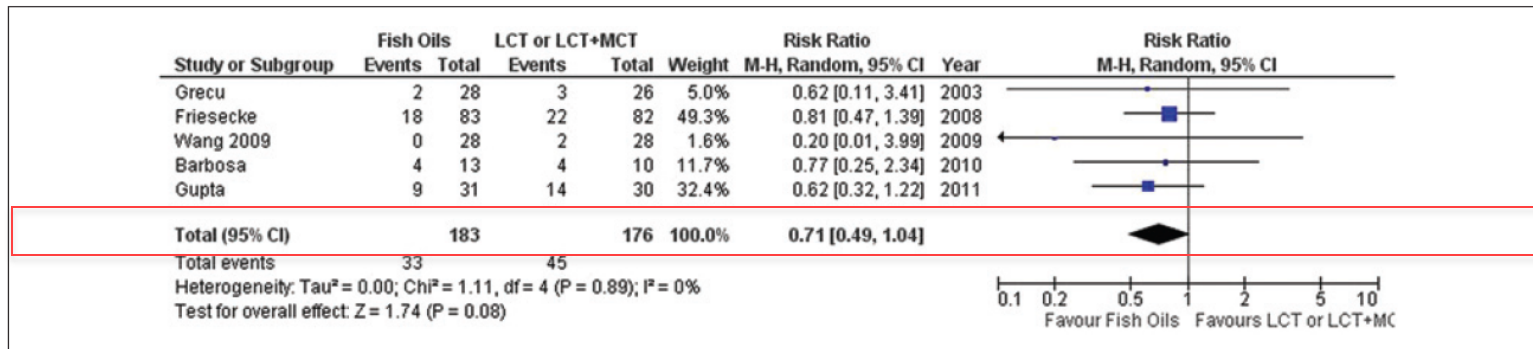


Figure 1. Effects of fish oil lipid emulsion strategies on mortality (n = 5). CI, confidence interval; LCT, long-chain triglyceride; MCT, medium-chain triglyceride.

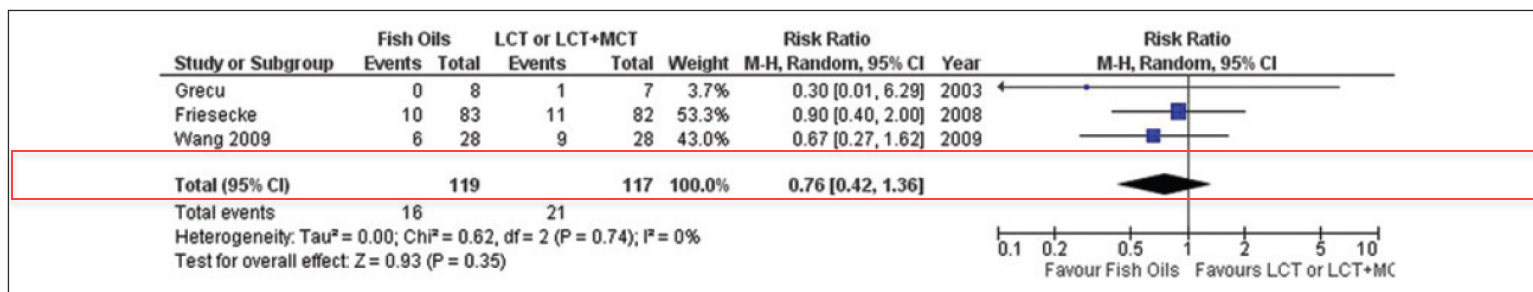


Figure 2. Effects of parenteral fish oil lipid emulsions on infections (n = 3). CI, confidence interval; LCT, long-chain triglyceride; MCT, medium-chain triglyceride.

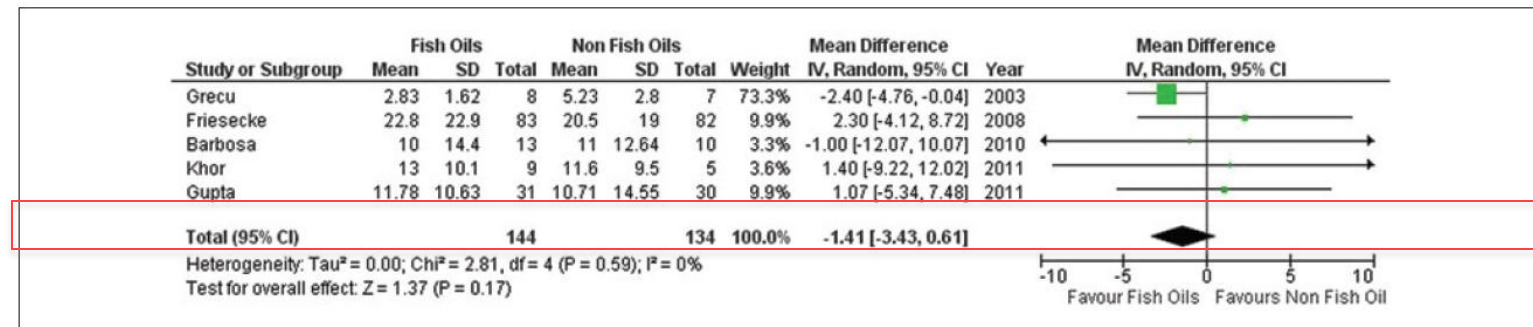


Figure 3. Effects of parenteral fish oil lipid emulsions on ventilation days (n = 5). CI, confidence interval.

CHEZ L'ADULTE

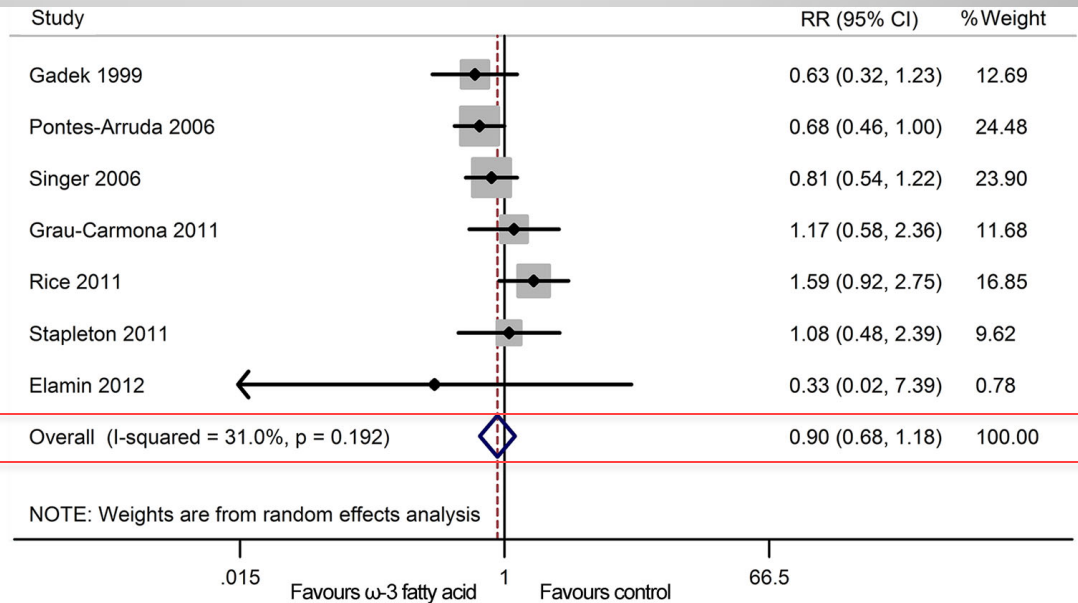
- Chez les patients « septiques »:
 - Pas d'effets secondaires,
 - Réduction de l'incidence de nouvelle défaillance d'organe,
 - Tendence à la diminution de la mortalité chez les moins septiques

(Hall TC, et al *J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jan 9)

CHEZ L'ADULTE

- SDRA: pas d'argument pour recommander des apports d'omega 3 en entérale

Fig. 1 Effect of enteral ω -3 FA supplementation on mortality. *RR* relative risk, *CI* confidence interval



ET CHEZ L'ENFANT?

- 26 enfants avec SDRA: supplémentation en oméga 3 faisable et entraînant une augmentation de marqueurs anti inflammatoires
(Jacobs BR, et al. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jan;14(1):e45-56.)
- Review:
 - Parentérales prolongées, prématurés: oui
 - Pas d'argument pour recommander utilisation des omega 3 chez les autres enfants

Seida JC et al. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Jan;37(1):44-55.



SELENIUM ET ZINC

SELENIUM

- Anti oxydant
- Régulation de la cascade inflammatoire et des fonctions leucocytaires

ZINC

- Anti oxydant
- Lutte contre le stress oxydatif
- Régulation immunitaire

CHEZ L'ADULTE

- Surviving sepsis campaign 2012: pas de recommandations d'utilisation du selenium en IV
- Brûlures: antioxydants, et surtout selenium: amélioration du pronostic (Mandell SP, Gibran NS. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2014 Jan 1;3(1):64-70.)
- Post opératoire de chirurgie cardiaque: étude en **COURS** (Stoppe C et al. *Trial*. 2014 Aug 28;15:339)
- Méta analyses: réduction mortalité (Manzanares W, et al. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):R66. Huang TS, et al. *PLoS One*. 2013;8(1):e54431. doi: 10.1371)
- Bolus? Combien de jours? Quelle dose?

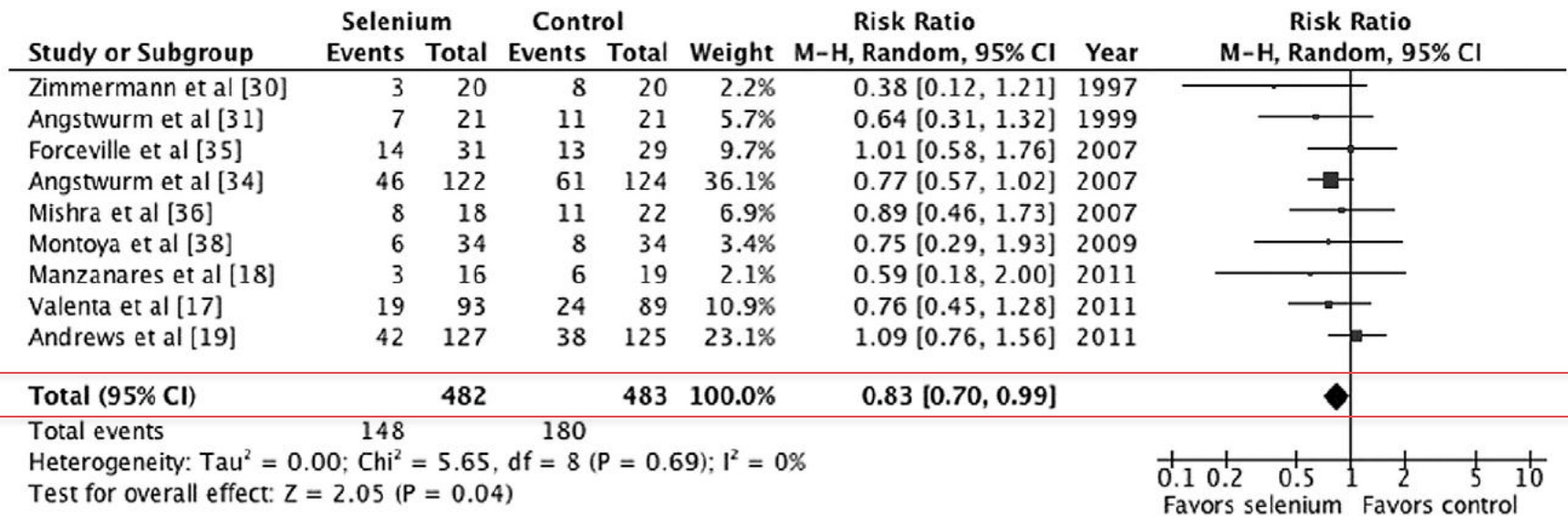


Figure 2. Forest plot comparing mortality among selenium-treated patients to that of controls among critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis.

doi:10.1371/journal.pone.0054431.g002

Meilleure si durée prolongée ou bolus ou fortes doses

ET CHEZ L'ENFANT?

- Taux bas de selenium et de zinc en réanimation
- Corrélation des taux bas avec syndrome inflammatoire (Stefanowicz F et al. *J Crit Care*. 2014 Apr;29(2):214-8; Cvijanovich NZ, et al. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jan;10(1):29-34; Iglesias SB, et al. *Crit Care*. 2014 May 19;18(3):R101)
- Corrélation entre un taux bas de Zinc et lymphopénie (Heidemann SM, et al. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May;14(4):e202-6.)
- Pas de corrélation établie avec la gravité, ou la mortalité

RESEARCH

Open Access

Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency

Simone Brasil de Oliveira Iglesias¹, Heitor Pons Leite^{2*}, Ângela Tavares Paes³, Susyane Vieira de Oliveira² and Roseli Oselka Saccardo Sarni⁴

Table 3 Effect of exposure variables on low plasma selenium on admission

| Variables | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | OR (95% CI) | P value | OR (95% CI) | P value |
| Male gender | 0.70 (0.38-1.29) | 0.25 | - | - |
| Age (months) | 0.99 (0.99-1.00) | 0.50 | - | - |
| PELOD | 1.02 (0.98-1.07) | 0.25 | - | - |
| PIM 2 | 1.01 (0.99-1.04) | 0.24 | - | - |
| Surgical | 1.07 (0.59-1.05) | 0.82 | - | - |
| Sepsis/septic shock | 2.48 (0.62-9.93) | 0.199 | - | - |
| Malnutrition | 2.39 (1.30-4.41) | 0.005 | 2.05 (1.07-3.90) | 0.03 |
| CRP (x 10 mg/dL) | 1.08 (1.03-1.12) | 0.001 | 1.06 (1.01-1.11) | 0.025 |
| Albumin (g/dL) | 0.63 (0.39-0.99) | 0.048 | 0.88 (0.55-1.49) | 0.65 |
| Lactate (mMol/L) | 1.00 (0.98-1.03) | 0.73 | - | - |

Univariate and multivariate logistic regression analyses (n = 173). OR, odds ratio; CI, confidence interval; PELOD, Pediatric Logistic Organ Dysfunction score; PIM 2, revised Pediatric Index of Mortality; CRP, C-reactive protein.

- 173 enfants inclus
- Taux bas de selenium
- Corrélation entre ces taux bas et l'inflammation
- MAIS 46% ENFANTS DENUTRIS

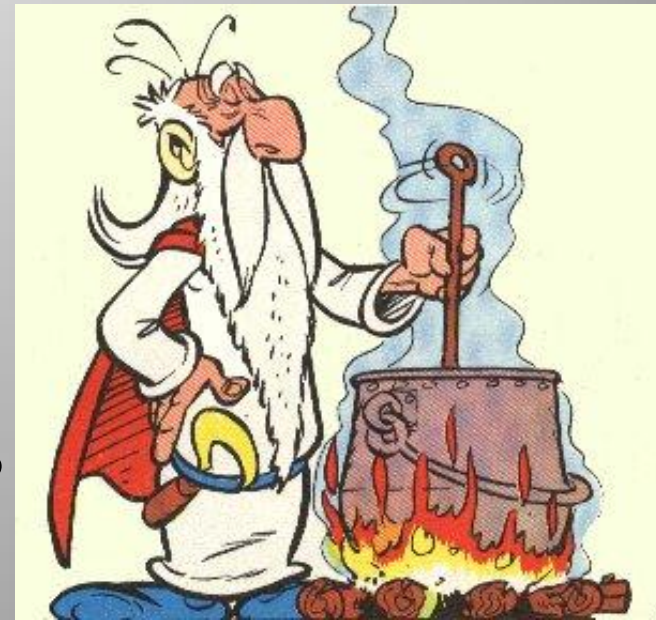
Etude lyonnaise (F Valla)

- Etude prospective, 101 enfants de réanimation pédiatrique (sauf dénutris, brûlés, épuration extra-rénale)

| | | N | médiane | ET | % <N | Témoins sains |
|-------------|-----------|----|---------|------|------|---------------|
| Se (µmol/L) | 1-24 mois | 16 | 0,5 | 0,24 | 69% | 0,8 +/- 0,12 |
| | 2-12 ans | 26 | 0,6 | 0,14 | 77% | 0,9 +/- 0,15 |
| | 12-18 ans | 16 | 0,55 | 0,19 | 50% | 0,9 +/- 0,16 |
| Cu (mmol/L) | 1-24 mois | 16 | 13,9 | 4,3 | 0% | 19 +/- 5 |
| | 2-12 ans | 26 | 14,3 | 4,8 | 8% | 16,9 +/- 3,6 |
| | 12-18 ans | 16 | 12,4 | 2,4 | 12% | 13,9 +/- 3,8 |
| Zn(mmol/L) | 1-24 mois | 16 | 7,6 | 1,5 | 81% | 12,2 +/- 1,7 |
| | 2-12 ans | 26 | 6,8 | 3,3 | 69% | 11,8 +/- 1,6 |
| | 12-18 ans | 16 | 6,6 | 2,8 | 62% | 11,0 +/- 1,9 |

PLAN

- Introduction
- Quelles recommandations en réanimation?
- Immunonutriments:
 - Glutamine
 - Arginine
 - Omega 3
 - Elements base
- **Mélange d'immunonutriments**
- Conclusion



Published in final edited form as:

Pediatr Crit Care Med. 2012 March ; 13(2): 165–173. doi:10.1097/PCC.0b013e31823896ae.

The Randomized Comparative Pediatric Critical Illness Stress-Induced Immune Suppression (CRISIS) Prevention Trial

Dr. Joseph A. Carcillo, MD, Dr. J. Michael Dean, MD, Dr. Richard Holubkov, PhD, Dr. John Berger, MD, Dr. Kathleen L. Meert, MD, Dr. K. J. S. Anand, MBBS, DPhil, Dr. Jerry Zimmerman, MD, PhD, Dr. Christopher J. L. Newth, MB, ChB, Dr. Rick Harrison, MD, Ms. Jeri Burr, MS, RN-BC, CCRC, Dr. Douglas F. Willson, MD, Dr. Carol Nicholson, MD, and the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN)

Table 4

Rates of nosocomial infection/ sepsis /100 days by treatment group and immunocompromised status

| IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS | | | |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Variable | WHEY Group N=11 | ZSGM Group N=14 | p-value |
| Total Number of Events (Infection or Sepsis) | 12 | 4 | |
| Total Number of PICU Days | 165 | 217 | |
| Total Number of Study Days | 197 | 255 | |
| Mean No. of Events/Patient/100 Study Days (95% Confidence Interval) | 6.09 (3.33, 10.32) | 1.57 (0.53,3.73) | 0.011 |

| IMMUNE COMPETENT PATIENTS | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| Variable | WHEY Group N=133 | ZSGM Group N=135 | p-value |
| Total Number of Events (Infection or Sepsis) | 104 | 106 | |
| Total Number of PICU Days | 1828 | 1576 | |
| Total Number of Study Days | 2205 | 1950 | |
| Mean No. of Events/Patient/100 Study Days (95% Confidence Interval) | 4.72 (3.87,5.69) | 5.44 (4.47,6.55) | 0.30 |

- Etude multicentrique randomisée
- Entérale enrichie ou non en Zinc, Selenium et Glutamine

Published in final edited form as:

Pediatr Crit Care Med. 2012 March ; 13(2): 165–173. doi:10.1097/PCC.0b013e31823896ae.

The Randomized Comparative Pediatric Critical Illness Stress-Induced Immune Suppression (CRISIS) Prevention Trial

Dr. Joseph A. Carcillo, MD, Dr. J. Michael Dean, MD, Dr. Richard Holubkov, PhD, Dr. John Berger, MD, Dr. Kathleen L. Meert, MD, Dr. K. J. S. Anand, MBBS, DPhil, Dr. Jerry

Diminution du taux d'infections nosocomiales chez les patients immunodéprimés; Mais... Supplémentation uniquement entérale

| IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS | | | |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Variable | WHEY Group N=11 | ZSGM Group N=14 | p-value |
| Total Number of Events (Infection or Sepsis) | 12 | 4 | |
| Total Number of PICU Days | 165 | 217 | |
| Total Number of Study Days | 197 | 255 | |
| Mean No. of Events/Patient/100 Study Days (95% Confidence Interval) | 6.09 (3.33, 10.32) | 1.57 (0.53,3.73) | 0.011 |

| IMMUNE COMPETENT PATIENTS | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| Variable | WHEY Group N=133 | ZSGM Group N=135 | p-value |
| Total Number of Events (Infection or Sepsis) | 104 | 106 | |
| Total Number of PICU Days | 1828 | 1576 | |
| Total Number of Study Days | 2205 | 1950 | |
| Mean No. of Events/Patient/100 Study Days (95% Confidence Interval) | 4.72 (3.87,5.69) | 5.44 (4.47,6.55) | 0.30 |

Applied nutritional investigation

Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial

George Briassoulis, M.D., Ph.D.^{a,b,*}, Olga Filippou, M.D., Ph.D.^b, Eugenia Hatzi, B.S.^c, Ioannis Papassotiriou, B.S., Ph.D.^c, and Tassos Hatzis, M.D., Ph.D.^b

^a Pediatric Intensive Care Unit, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

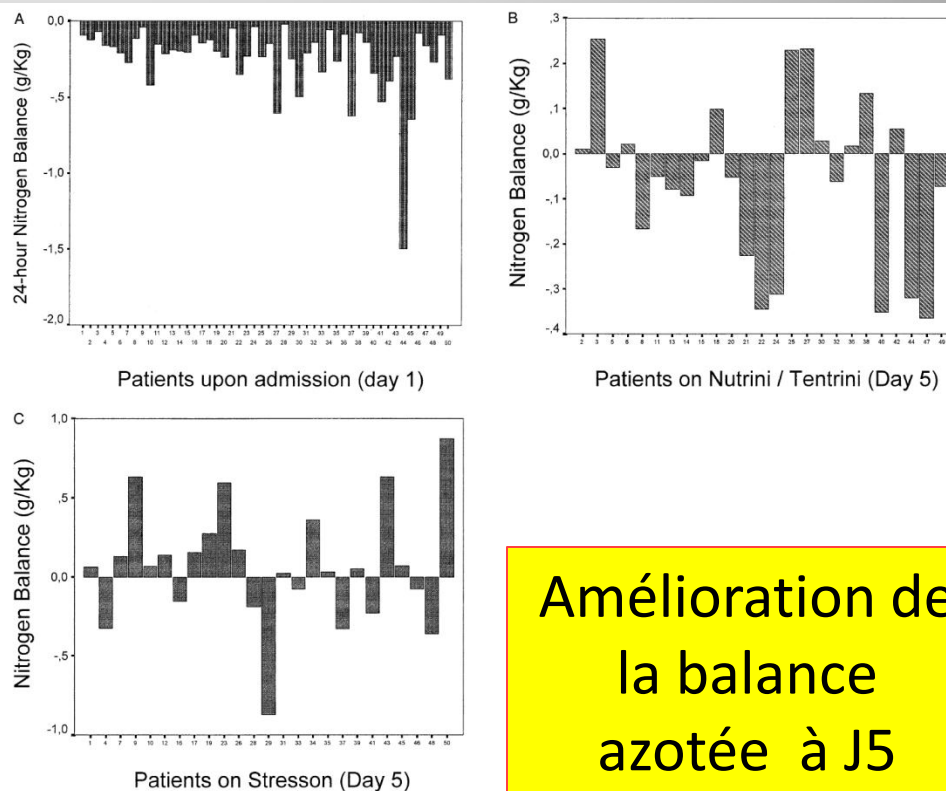
^b Pediatric Intensive Care Medicine, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

^c Department of Clinical Biochemistry, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

Manuscript received December 15, 2003; accepted December 25, 2004.

Randomisation dans les 12 premières heures

- Soit formule entérale classique adaptée à l'âge
- Soit formule avec immunonutriments: glutamine, L arginine, acides gras ω -3, vitamine E, β carotène, zinc, cuivre, selenium



Amélioration de la balance azotée à J5

Fig. 1. Twenty-four-hour nitrogen balance in the study population on day 1 (A) and on day 5 for the control group (B) and the immunonutrition group (C).

Table 4

Outcome endpoints and complications in the immunonutrition and conventional feeding groups recorded by day 5

| | Immunonutrition (n = 25) | Conventional feeding (n = 25) | P |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|-------|
| Outcome indices | | | |
| Hospital mortality (%) | | | NS |
| Length of stay | | | NS |
| Length of mechanical ventilation (d) | | | NS |
| Complications (%) | | | |
| Non-feeding hospitalization | | | NS |
| Distention/regularity | | | <0.04 |
| Gastric residual volume | | | NS |
| Prokinetic usage | 16 | 23 | NS |
| Transient diarrhea | 31 | 4 | <0.02 |
| Elective discontinuation | 10 | 8 | NS |
| Discontinuation > 1 d | 4 | 4 | NS |
| Gram-positive gastric colonization | 10.5 | 29 | <0.05 |
| <i>Candida</i> sp. gastric colonization | 26 | 45 | <0.04 |
| Nosocomial pneumonia | 16 | 19 | NS |
| Nosocomial septic shock | 0 | 3.8 | NS |

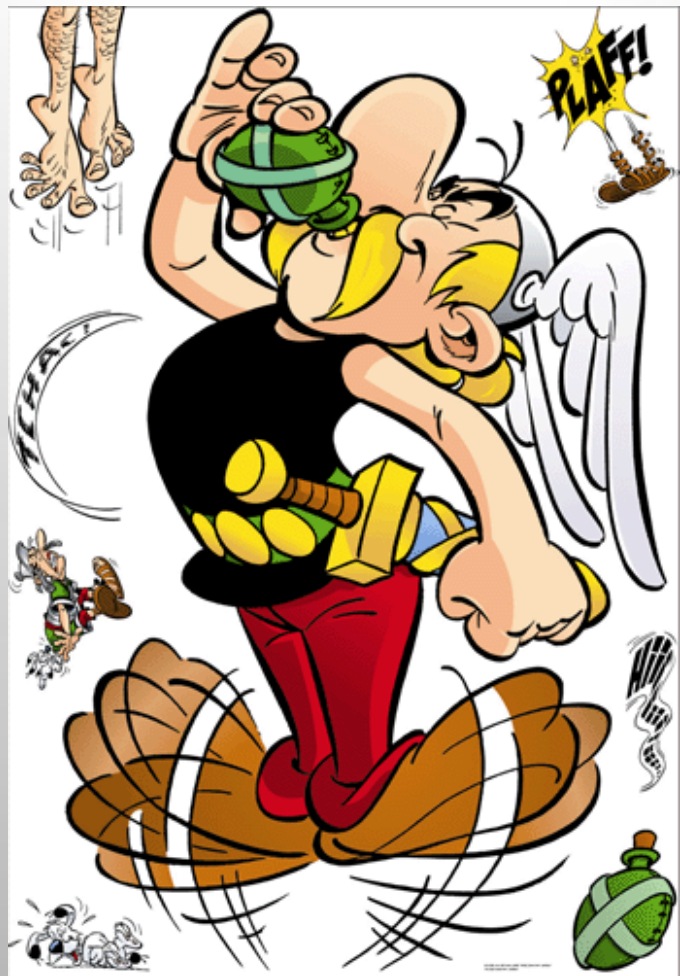
NS, not significant.

Plus de complications...
Mais formules adultes non adaptées à l'enfant

CONCLUSION

- **Immunonutrition en réanimation adulte:**
 - Etudes hétérogènes
 - Pas chez les patients les plus graves
 - Probablement chez les patients brûlés, polytraumatisés, en post opératoire d'une chirurgie carcinologique?
- **Immunonutrition en réanimation pédiatrique:**
 - Pas d'étude ⇒ pas de recommandation possible actuellement
 - Probablement dans certaines situations: dénutrition à l'entrée, enfants brûlés, enfants polytraumatisés, post opératoire de chirurgie cardiaque?
 - **Etudes à réaliser ++: GeFNuSIPed**

⇒ AVENIR = **IMMUNONUTRITION CIBLEE?**



MERCI DE VOTRE ATTENTION