

Apport d'antioxydants en réanimation : pourquoi, lesquels, avec quels objectifs ?

M.M. Berger*, R.L. Chioléro

Unité de soins intensifs et centre des brûlés, centre hospitalier universitaire Vaudois, BH 08.660, CH-1011 Lausanne, Suisse

(Reçu le 11 avril 2001 ; accepté le 14 avril 2001)

Résumé

De nombreuses pathologies traitées en réanimation, comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le sepsis, les insuffisances rénale ou hépatique aiguës, les polytraumatismes et les brûlures graves, sont caractérisées par une production accrue de radicaux libres. Dans les conditions normales, les antioxydants endogènes sont capables de neutraliser leur production : les vitamines et les éléments traces font partie de ces défenses. Dans les situations d'agression, un déséquilibre résulte d'une production fortement accrue et d'une déplétion des antioxydants par pertes-redistribution. Ceci provoque une propagation des réactions d'oxydation et contribue à l'aggravation des pathologies aiguës et, de là, aux défaillances d'organes.

Des études de supplémentation utilisant des apports correspondant à 5–10 fois les apports recommandés, administrés pendant des périodes courtes sont associées à des bénéfices cliniques ou à une réduction des indicateurs de peroxydation lipidique. Parmi les pathologies investiguées, on trouve : *systemic inflammatory response syndrome* et sepsis (sélénium) ; traumatisme crâniens (zinc) ; brûlures graves (cuivre, sélénium et zinc, acide ascorbique), pancréatites (sélénium). Dans ces études, les micronutriments administrés à fortes doses et précocement sont associés à une normalisation des concentrations circulantes des micronutriments administrés, une amélioration du statut antioxydant, une réduction de la peroxydation des lipides, une amélioration clinique (réduction du volume des liquides de remplissage, de la durée de séjour, des complications infectieuses, des défaillances d'organes).

Les micronutriments les plus importants sont les vitamines C et E, le sélénium, le zinc, et les vitamines du groupe B pour lesquels il y a risque de déficit, suivis du manganèse et du rétinol. Les variables paracliniques de surveillance ne sont pas encore établies. Bien que les preuves en faveur de suppléments de micronutriments s'accumulent, il est encore trop tôt pour proposer des doses et des durées de supplémentation précises : la recherche doit être poursuivie. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

acide ascorbique / antioxydant / radicaux libres / sélénium / soins intensifs / vitamines

Summary – Antioxidant supplements in intensive care: why, which, and with what objectives?

Many acute critical illnesses, like ARDS, sepsis, acute renal or hepatic failure, major trauma and burns, are characterised by an increased free radical production. Under normal settings, endogenous antioxidants are able to neutralise their production: vitamins and trace elements belong to this essential defence system. Under stress conditions such as observed in the ICU, imbalance results from enhanced free radical production combined with depletion of the antioxidants (through losses, redistribution). This favours proximal propagation of peroxidation reactions, and contributes to worsening of acute illnesses and to organ failure.

Supplementation trials using doses corresponding to 5–10 times the actually recommended intakes, provided over short periods, are associated with clinical improvements and reduction of lipid peroxidation in critically ill patients. ICU

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : metteberger@hola.hospvd.ch (M.M. Berger).

conditions investigated include: SIRS and sepsis (selenium), brain injury (zinc); severe burns (copper, selenium, zinc, ascorbic acid); pancreatitis (selenium). In these trials, micronutrients provided early in large amounts produce normalisation of plasma levels, improved antioxidant status, reduction of lipid peroxidation, improved clinical outcome reflected by reduced fluid requirements for resuscitation, hospital stays, infectious complications and organ failure. The most important micronutrients are vitamins C and E, selenium, zinc and vitamins of the B group, for which there is a risk of deficiency, followed by manganese and retinol. The laboratory variables for follow up in the clinical settings are not yet defined. Although evidences of beneficial effects in early micronutrient supplements are accumulating, it is still too early to propose precise dosages and duration of supplementation: further research is required. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

ascorbic acid / antioxidant / free radical / selenium / intensive care / vitamins

Ces dernières années, de nombreuses études expérimentales et cliniques se sont focalisées sur les radicaux libres. Ceux-ci contribuent à l'installation et à l'aggravation des défaillances d'organes. L'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN par les radicaux libres est considérée comme le mécanisme pathogénique prépondérant dans plus d'une centaine de maladies dont plusieurs affections traitées en soins intensifs [1]. Les défaillances organiques, qu'elles soient cardiaques, rénales, respiratoire, ou hépatique sont toutes caractérisées par un stress oxydatif accru. Cette revue a pour objectif de faire une synthèse de nos connaissances dans le domaine des interventions nutritionnelles qui peuvent potentiellement prévenir ou limiter le stress oxydatif.

RADICAUX LIBRES

Par définition ce sont des atomes ou des molécules qui contiennent un ou plusieurs électrons non pairés, instables, pillant le voisinage pour rétablir la parité : ceci entraîne une propagation de proche en proche des réactions d'oxydation. La production de radicaux libres, aussi nommés espèces réactives de l'oxygène (ERO) fait partie du métabolisme aérobie normal. Le terme d'ERO englobe les radicaux oxygénés et les dérivés non radicalaires de l'O₂ (H₂O₂, HOCl, O₃). Les ERO, produites essentiellement par les leucocytes, font partie des systèmes de défense de l'organisme. Elles jouent un rôle important dans la destruction des micro-organismes et des cellules tumorales, ainsi que dans la signalisation intracellulaire (l'expression de cytokines, le contrôle du volume cellulaire, la chémo-attraction, et la régulation de la synthèse protéique). Chez le sujet normal, la production d'ERO est en équilibre avec les systèmes antioxydants endogènes. Toutefois on considère que 1 % des ERO échappe tous les jours au contrôle par les antioxydants endogènes, et contribue aux phénomènes de vieillissement.

Chez le patient de réanimation, cet équilibre instable est rompu. Dans la défaillance respiratoire aiguë, les ERO sont formés en grandes quantités, après activation des neutrophiles. La ventilation mécanique est fréquem-

ment requise pour son traitement, nécessitant une augmentation de la fraction inspirée d'O₂ au-delà de 21 %, ce qui constitue un stress oxydatif supplémentaire pour l'organisme [2]. En même temps, le potentiel antioxydant est diminué dans le syndrome de détresse respiratoire en particulier [3], et les concentrations de vitamine E sont réduites [4]. De manière générale, la plupart des patients de réanimation ont un statut en sélénium fortement réduit [5, 6], alors même qu'ils sont exposés à un stress oxydatif accru. Cette situation requiert une activité enzymatique antioxydante maintenue voire renforcée, particulièrement de l'activité de la glutathion peroxydase (GSHPx), qui est une sélénoenzyme. Chez l'animal, le déficit en sélénium augmente l'effet toxique de l'hyperoxie, alors que les suppléments de sélénium atténuent l'œdème pulmonaire en résultant [7].

La défaillance rénale aiguë est également une situation de stress oxydatif accru, avec diminution des taux plasmatiques et érythrocytaires de GSHPx. La supplémentation en sélénium (Se) et zinc (Zn) restaure les taux circulants de ces éléments et de la GSHPx, ce qui est associé à une diminution de la peroxidation des lipides mesurées par des *thioxybarbituric acid reactive substance* (TBARS) [8]. La pancréatite aiguë et chronique est une pathologie dans laquelle la production de radicaux libres est massivement augmentée [9], à tel point que la supplémentation en antioxydants fait partie des traitements médicaux de base dans plusieurs centres britanniques [10].

La prééclampsie est une pathologie dans laquelle les radicaux libres s'avèrent être des promoteurs de dysfonction vasculaire. Une étude randomisée a évalué l'effet de suppléments de vitamine C (100 mg/j) et de vitamine E (400 mg/j) chez des patientes à risque de prééclampsie, enrôlées dès la 16^e semaine de grossesse. Les résultats montrent une réduction de la fréquence de prééclampsie de 17 % à 8 % chez les femmes supplémentées, avec une réduction du rapport des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène AI-1/AI-2, qui sont des marqueurs de la fonction endothéliale et placentaire

respectivement. Leur apport diminue dans les grossesses normales, alors qu'il augmente dans l'éclampsie [11].

Les patients de réanimation sont souvent hypermétaboliques avec des besoins métaboliques accrus. Parmi ceux qui sont nourris par voie entérale, on observe souvent des apports énergétiques inférieurs aux besoins [12]. À cause de leur affection aiguë, ils présentent des déficits aigus de micronutriments causés par pertes de liquides biologiques, et apports insuffisants. La restriction alimentaire n'est pas en soi une mauvaise chose, en particulier chez le sujet sain. En effet, il a été démontré dans la population générale que la réduction des apports caloriques réduit l'oxydation des macromolécules [13], limitant les phénomènes de vieillissement. Pourvu qu'il n'y ait pas de déficit en micronutriments chez ces sujets, la restriction augmente l'efficacité de la superoxyde dismutase (SOD), de la GSHPx, de la catalase, de l'hémoxydase, qui constituent les principaux antioxydants de l'organisme.

LES ANTIOXYDANTS

Les antioxydants sont des substances qui retardent ou inhibent l'oxydation d'un substrat quand ils sont présents à faible concentration comparée à celle du substrat [14]. L'organisme dispose d'une large gamme d'antioxydants endogènes sous forme de systèmes enzymatiques, ou non enzymatiques, comme les thiols, le glutathion, la bilirubine, l'urate et divers facteurs nutritionnels, y compris certaines vitamines. Les enzymes antioxydantes agissent en cascade et dépendent d'éléments traces pour leur structure et leur fonctionnement.

Les antioxydants nutritionnels agissent par plusieurs mécanismes dont les principaux sont : 1) neutralisation directe des radicaux libres, 2) réduction des concentrations de peroxydes et réparation des membranes oxydées, 3) séquestration du fer (Fe) pour diminuer la formation de radicaux libres, et 4) métabolisme des lipides pour la production rapide d'énergie et la neutralisation des radicaux libres par les acides gras à chaîne courte et les esters de cholestéryl [15]. Ces antioxydants, pour la plupart, interagissent et se régénèrent mutuellement. Il existe par ailleurs des antioxydants exogènes synthétiques, mais qui ne seront pas traités dans ce chapitre.

Les vitamines et les éléments traces nommés par le terme générique de micronutriments sont au premier plan des défenses antioxydantes de l'organisme. Des études épidémiologiques et de supplémentation ont montré que le statut de la population générale européenne était suboptimal, voire déficitaire, pour plusieurs micronutriments. Sous l'effet des modifications de la composition de nos aliments et des nouvelles

habitudes alimentaires, une part importante de la population ne consomme plus les quantités recommandées de plusieurs micronutriments, particulièrement le Fe, le Se, le Zn, et les vitamines B et C [16, 17]. De plus, la concentration en micronutriments de notre alimentation a changé. Récemment, des auteurs américains ont comparé nos habitudes alimentaires avec celles de l'aire paléolithique : cette dernière était essentiellement végétarienne résultant en des apports de vitamines C et E bien supérieurs. Les apports quotidiens estimés de cette période étaient d'environ 600 mg d'ascorbate (contre 70–110 mg en moyenne actuellement aux États-Unis), et de 33 mg d' α -tocophérol (contre 7–10 mg de nos jours) [18]. Ces modifications résultent en l'apparition d'états de carence modérée à sévère chez 20–30 % des sujets sains [16, 19–21].

Les vitamines du groupe B n'ont aucun rôle antioxydant direct, mais elles sont essentielles dans le métabolisme cellulaire. Ainsi la vitamine B₁ (thiamine) est coenzyme des réactions de décarboxylation des glucides ; la vitamine B₂ est constitutive de la flavine adénine dinucléotide (FAD) et intervient dans le transfert de l'hydrogène et des électrons de la chaîne respiratoire des mitochondries ; la vitamine PP (B₃ = niacine) est convertie dans les tissus en niacinamide adénine dinucléotide (NAD) (transport de l'hydrogène) et en niacinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) (synthèse des acides gras, et cycle des pentoses). Le NAD et le NADP ont aussi un rôle important dans la spirale antioxydante, en fournissant des électrons pour la réduction du glutathion oxydé.

Une étude britannique a démontré dans un collectif de 120 patients admis d'urgence à l'hôpital, qu'un déficit en thiamine était présent chez 21 % des patients et que la pyridoxine était déficitaire chez 32 % [22]. On observe des taux de thiamine nettement plus bas chez les patients de réanimation qui décèdent comparés aux survivants [23], à tel point que certains auteurs recommandent un supplément de l'ordre de 250 mg dès l'admission en réanimation, avant même d'envisager une nutrition artificielle. Tout traumatisme, infection, fièvre ou toute hyperthyroïdie entraîne une augmentation du métabolisme de base, du métabolisme des glucides [24], et donc des besoins en vitamines du groupe B et des autres micronutriments impliqués dans ces processus.

QUELS SONT LES ANTIOXYDANTS IMPORTANTS EN RÉANIMATION ?

Les patients de soins intensifs se distinguent de la population générale. Plusieurs micronutriments ayant un effet sur l'état de santé du sujet sain n'ont pas d'effet démontré en réanimation. C'est par exemple le cas du

β -carotène, qui a suscité beaucoup de recherche dans le domaine de la prévention tumorale. Le manganèse est un autre antioxydant important (structure de la Mn superoxyde dismutase). En réanimation, il n'y a pas de déficit démontré. Au contraire, la nutrition parentérale au long cours est associée à des problèmes de toxicité causés par des apports occultes importants de Mn [25]. Ces deux micronutriments ne seront pas traités dans ce chapitre, ce qui ne veut pas dire qu'ils ne soient pas importants, mais seulement qu'il n'y a actuellement pas d'étude démontrant leur impact. La recherche sur les antioxydants endogènes en réanimation s'est donc focalisée sur cinq micronutriments : les vitamines C et E, le cuivre, le sélénium et le zinc.

RÉPONSE DE PHASE AIGÜE ET SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

Les patients de soins intensifs sont caractérisés par la présence d'une réaction inflammatoire d'intensité variable. Toute agression déclenche un *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Celui-ci est caractérisé par la production massive de cytokines et de nombreux autres médiateurs de la réponse inflammatoire, par une réorientation des synthèses protéiques, et par une redistribution des micronutriments dans les différents tissus et organes, au détriment du compartiment circulant.

L'activation du *nuclear transcription factor κ -B* (NF- κ B) est une étape clé du développement de cette réponse. Plusieurs micronutriments, et particulièrement le sélénium, l' α -tocophérol et l'acide ascorbique par leurs rôles antioxydants, modulent cette activation qui est responsable de l'expression des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 [26]. Un SIRS intense constitue un facteur de risque de développement de défaillance organique chez les patients gravement agressés. Un déficit en micronutriments constitue un des éléments favorisants.

Le SIRS entraîne un stress oxydatif accru. La majorité des pathologies rencontrées en soins intensifs est caractérisée par une production fortement augmentée de radicaux libres : cardiopathie ischémique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, ischémie/reperfusion (transplantation d'organes, etc.), pancréatite, traumatismes et brûlures graves ne sont que quelques exemples. Comme indiqué ci-dessus, le statut en micronutriments antioxydants est souvent déjà altéré avant l'agression aiguë [16, 17], et sera accentué par des pertes de liquides biologiques, et une redistribution des micronutriments dans le cadre de la réponse de phase aiguë. Les défenses antioxydantes se trouvent débordées, ce qui favorise le développement de défaillances d'organes.

Le renforcement des défenses antioxydantes est le mécanisme invoqué pour expliquer les résultats de plusieurs études cliniques. Chez des traumatisés crâniens graves, la supplémentation en zinc est associée à une amélioration de l'évolution neurologique [27]. Chez les grands brûlés, des suppléments de cuivre (Cu), Se et Zn d'environ six à huit fois les posologies quotidiennes préconisées sont associées à une réduction de la peroxydation de lipides et des complications infectieuses [28, 29]. Une étude avec de « giga-doses » de vitamine C pendant les premières 24 h de réanimation a permis de réduire les apports de liquides de réanimation d'environ 30 % [30] : les études animales préliminaires avaient démontré une diminution des altérations de la perméabilité capillaire.

IMMUNITÉ

Parmi les micronutriments, les vitamines C et E, le Se et le Zn sont particulièrement impliqués dans la réponse immunitaire : cuivre et β -carotène sont aussi nécessaires.

Les relations entre la production de radicaux libres et l'immunité sont nombreuses. Les membranes de leucocytes contiennent des acides gras saturés et insaturés qui sont sensibles à la peroxydation par les ERO : celles-ci peuvent les dénaturer, voire les détruire. Une des conséquences de ces réactions est la perte de la fluidité membranaire, qui est elle-même associée à une diminution de la capacité des lymphocytes à répondre aux agressions [31]. D'autre part les ERO lèsent l'ADN et engendrent des mutations qui modifient la capacité de synthèse de leucocytes. Des travaux étudiant des suppléments de vitamines C, E et β -carotène ont démontré une réduction des dommages de l'ADN avec une augmentation de la résistance des lymphocytes à un stress oxydatif accru [32]. Chez des sujets sains, la réduction isolée de l'apport de vitamine C à moins de 20 mg/j pendant deux mois, diminue l'hypersensibilité retardée cutanée de manière significative : il faut des apports prolongés de 250 mg/j pour restaurer une immunité normale [33].

Le rôle du Se dans l'immunité semble lié à ses fonctions antioxydantes. De nombreuses maladies infectieuses, en particulier virales (sida, hépatite B, infection par Coxsackie B3, maladie de Keshan et, peut-être, fièvres hémorragiques), sont associées à un déficit en sélénium *in vitro* et *in vivo*, à la fois chez l'homme et chez l'animal. L'action du sélénium est souvent conjointe avec celle de la vitamine E, ce qui complique l'interprétation du rôle de chacun des micronutriments. Chez les patients infectés par le VIH, l'espérance de vie est plus courte en cas de séléniémie basse, indépendamment du nombre de lymphocytes CD4 [34], ce qui semble confirmer le rôle protecteur de cet élément. La

réduction de l'incidence de l'hépatite B obtenue par la supplémentation de Se chez l'animal et chez l'homme confirme son effet immunomodulateur [35]. Or, les eucaryotes, les bactéries et probablement les virus codent des sélénoprotéines utilisant un mécanisme identique et un même codon UGA [36]. Le sélénium inhibe l'activité de la transcriptase reverse de l'ARN, indispensable à la prolifération virale [37], effet probablement lié à l'action de la GSHPx. Un exemple de cette modulation est l'inhibition *in vitro* par le Se de l'activité du VIH [36]. L'augmentation de la virulence du virus Coxsackie B3 chez la souris déficiente en sélénium avec l'apparition de lésions myocardiques, est un autre exemple de son effet antioxydant sur la stabilité du génome viral [38], le phénotype viral pouvant être modifié par le statut en Se [39]. Ce phénomène constitue probablement un des mécanismes de la cardiomyopathie du Keshan dont on considère maintenant qu'elle est d'origine mixte, nutritionnelle et infectieuse [39]. Le sélénium affecte aussi la fonction des neutrophiles et module la phagocytose [40]. Chez les sujets sains, des suppléments de 200 µg/j, soit environ six fois les posologies quotidiennes préconisées, augmentent la réponse proliférative des lymphocytes aux mitogènes [41].

Le Zn est impliqué dans l'immunité cellulaire et humorale [42]. Son déficit provoque une augmentation de l'incidence des infections bactériennes, fongiques et virales. Des pertes importantes de zinc par les exsudats participent à l'instauration d'une dépression immunitaire chez le grand brûlé [43].

Lors des infections, les concentrations circulantes de nombreux micronutriments sont abaissées. Ceci s'explique en partie par le SIRS, mais aussi par des pertes urinaires. Le rétinol, par exemple, est excrété pendant les épisodes infectieux aigus [44]. Le taux de vitamine C est toujours fortement abaissé, celui de vitamine E est réduit dans les infections virales comme l'hépatite [45], alors que ceux du Se et du Zn sont toujours nettement abaissés. Or, on sait que des taux bas sont associés à une perturbation des réponses immunitaires. Des apports supra-normaux de vitamine E (200 mg/j) améliorent l'hypersensibilité retardée et accroissent les taux d'anticorps lors de la vaccination contre l'hépatite [46]. Chez le sujet âgé sain, la restauration de taux normaux de tous les micronutriments par des apports supplémentaires vitaminés et d'éléments améliore l'hypersensibilité retardée [19], augmente les lymphocytes NK [20], et améliore les taux d'anticorps en réponse à la vaccination contre la grippe [47].

CICATRISATION

Tous les patients chirurgicaux doivent activer le processus de cicatrisation pour réparer les tissus lésés. Les

besoins de cicatrisation peuvent être limités, ou très extensifs lors de des brûlures graves où la surface à réparer peut se compter en mètres carrés. Deux vitamines et deux éléments traces sont en première ligne des processus de cicatrisation : le rétinol, la vitamine C, le Cu, et le Zn. Le manganèse par sa fonction antioxydante a aussi été étudié.

Le rétinol a été étudié dans le traitement du cancer. Une étude récente de supplémentation a montré qu'il antagonise l'effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation, en augmentant le taux d'hydroxyproline, d'IGF-1 et de TGF-β dans les tissus cicatriciels [48]. La vitamine C participe à la synthèse du collagène où elle a des actions complémentaires avec le cuivre.

Le cuivre joue un rôle majeur dans la croissance et la réparation tissulaire, particulièrement pour la synthèse du collagène et de l'élastase. Le cuivre est essentiel pour la formation des cofacteurs des amines oxydases comme la lysyl oxydase, responsable de la maturation du collagène. Cette cupro-enzyme oxyde les résidus lysyl du collagène, formant des ponts entre les fibres, augmentant la force de la cicatrice [49].

Le Zn est impliqué dans toutes les phases de l'anabolisme, car il est nécessaire au fonctionnement d'environ 300 métallo-enzymes. Il est essentiel aux divers niveaux du métabolisme des protéines, des acides nucléiques (synthèse de l'ADN et de l'ARN) et dans la mitose cellulaire. Il est également nécessaire à l'expression génique de multiples facteurs de croissance et de récepteurs stéroïdiens. Il est donc essentiel à l'anabolisme et à la prolifération cellulaire. Un déficit en Zn a des conséquences négatives sur la croissance, sur la réparation tissulaire et la cicatrisation [42]. Des études récentes montrent que le Zn, et dans une moindre mesure le Cu et le Mn, sont déterminants pour l'expression des intégrines des kératinocytes, favorisant leur migration et leur organisation dans les plaies [50].

QUELS SONT LES OBJECTIFS DE LA SUPPLÉMENTATION ?

Les objectifs de la supplémentation en micronutriments sont à plusieurs niveaux.

- Faire face aux besoins métaboliques augmentés (rôle nutritionnel pur) dans un contexte de besoins accrus liés à la cicatrisation et à la réponse de phase aiguë (*tableau I*) ;
- Éviter ou corriger des déficits pour maintenir les fonctions antioxydantes, immunitaires et métaboliques. C'est ce qui est obtenu dans les études de supplémentation chez les grands brûlés où les doses choisies correspondent aux pertes mesurées dans une étude de bilan [43] ;

Tableau I. Micronutriments particulièrement importants en réanimation et leur site d'action principal.

	<i>Métabolisme des substrats énergétiques</i>	<i>Fonction antioxydante</i>	<i>Fonction immunitaire</i>	<i>Fonction cicatrisante</i>
β-carotène	+	+	+	+
Vitamine C	+	+	+	+
Vitamine E	–	+	+	indirecte
Vitamines B	+	indirecte	–	+
Cuivre	–	+	+	+
Sélénium	–	+	+	indirecte
Zinc	+	+	+	+

– Moduler la réponse de phase aiguë (du SIRS) et de la réponse immunitaire. Les suppléments de Se sont susceptibles d'atténuer la réponse inflammatoire et d'avoir des effets cliniques favorables comme en témoignent des études récentes. Chez les brûlés, on observe au bout de 24 heures des taux d'IL-6 plus bas chez les patients supplémentés avec 350 µg/j de Se, suivie d'une diminution des complications infectieuses [29]. Chez 42 patients de soins intensifs avec un SIRS d'origine infectieuse, la supplémentation en Se pendant neuf jours est associée à une réduction significative de l'incidence de l'insuffisance rénale (trois patients sur 21 contre 9 sur 21, $p = 0,035$), et non significative de la mortalité [5] ;

– Il n'y a actuellement pas de test de laboratoire utilisable cliniquement pour suivre l'effet des micronutriments. Les dosages sanguins de micronutriments sont coûteux, lents et rarement disponibles en clinique. Quant au dosage des radicaux libres ou des produits

d'oxydation (MDA, TBARS, etc.), ils relèvent de la recherche. De ce fait l'administration des antioxydants nutritionnels est actuellement empirique : le développement de la recherche est nécessaire dans ce domaine.

QUI ET COMMENT SUPPLÉMENTER ?

Les patients qui pourraient bénéficier d'une supplémentation à doses supérieures aux recommandations quotidiennes actuelles sont d'une part ceux qui présentent un SIRS très marqué, d'autre part ceux qui ont des pertes spécifiques comme les grands brûlés, les dialysés, les patients avec des pertes digestives anormales (diarrhées, fistules, aspirations digestives), et enfin ceux dont les systèmes d'élimination sont défaillants, comme les insuffisants rénaux et hépatiques. Le *tableau II* propose une liste de ces patients avec les doses recommandées à partir de celles utilisées dans des études cliniques.

Tableau II. Catégories de patients à risque et doses de supplémentation proposées par 24 heures.

<i>Catégories de patients</i>	<i>Mécanismes du déséquilibre</i>	<i>Suppléments spécifiques proposés</i>
Syndrome de détresse respiratoire aiguë Pancréatite Sepsis	SIRS + Activation des neutrophiles	Vitamine C 500 mg Vitamine E 100–300 mg Se 100–500 µg
Insuffisance rénale aiguë (dialyse)	Non élimination + SIRS + pertes par dialyse	Vitamine C 500 mg Vitamine E 100 mg Se 100 µg
Insuffisance hépatique aiguë	Non élimination + Défaut de synthèse des antioxydants endogènes	Zn 10–20 mg
Polytraumatisé grave	SIRS + pertes par drains + hémorragies + Ischémie – reperfusion + Extravasation de fer	
Transplantation pulmonaire, cardiaque, ou hépatique	SIRS + Ischémie–reperfusion	
Traumatisé crânien sévère	SIRS Extravasation de fer	Se 100–500 µg Zn 12–20 mg
Brûlé grave (> 20 % surface corporelle)	Peroxydation lipidique massive par la brûlure + Pertes exsudatives + SIRS	Vitamine C 1 000 mg Vitamine E 300 mg Cu 3 mg, Se 300–500 µg, Zn 30 mg

SIRS : *systemic immunoinflammatory syndrome*. Ces apports de micronutriments s'entendent en sus des apports de base de vitamines et d'éléments traces. Les patients de réanimation admis en urgence bénéficieront d'un apport complémentaire de thiamine 100–250 mg/j pendant les 2–3 premiers jours de leur prise en charge.

CONCLUSIONS

Les preuves de l'effet aggravant d'une production accrue de radicaux libres sur le développement et l'évolution des défaillances d'organes se sont accumulées au cours des deux dernières décennies. Il s'agit essentiellement de pathologies marquées par une réaction inflammatoire intense. Les stratégies thérapeutiques visent actuellement à atténuer le SIRS via la modulation des étapes intermédiaires. Plusieurs études cliniques indiquent que les systèmes antioxydants endogènes peuvent être renforcés par des apports de micronutriments à posologies élevées, mais ni les doses exactes ni la durée des traitements ne sont actuellement établies. De ce fait, les traitements antioxydants relèvent encore de l'empirisme, et les preuves en leur faveur sont encore insuffisantes pour déterminer exactement la place des micronutriments antioxydants dans l'arsenal thérapeutique. Considérant les effets favorables observés dans plusieurs études, et le faible coût de ces micronutriments, une administration de suppléments à des doses variant entre cinq et dix fois les apports recommandés pendant une durée limitée de cinq et dix jours, paraît actuellement raisonnable.

RÉFÉRENCES

- Gutteridge JMC. Free radicals in disease processes - A compilation of cause and consequence. *Free Radical Res Commun* 1993 ; 19 : 141-58.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants : A personal view. *Nutr Rev* 1994 ; 52 : 253-65.
- Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Taylor BJ, et al. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 314-9.
- Richard C, Lemonnier F, Thibault M, Couturier M, Auzepy P. Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1990 ; 18 : 4-9.
- Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1807-13.
- Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1536-44.
- Hawker FH, Ward HE, Stewart PM, Wynne LA, Snitch PJ. Selenium deficiency augments the pulmonary toxic effects of oxygen exposure in the rat. *Eur Resp J* 1993 ; 6 : 1317-23.
- Richard MJ, Ducros V, Foret M, Arnaud J, Coudray C, Fussieller M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation - Time-course of glutathione peroxidase repletion and lipid peroxidation decrease. *Biol Tr Elem Res* 1993 ; 39 : 149-59.
- Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 62 : 1306S-14S.
- McCloy R. Chronic pancreatitis at Manchester, UK - Focus on antioxidant therapy. *Digestion* 1998 ; 59 (Suppl 4) : 36-48.
- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 810-6.
- Berger MM, Chioloro RL, Pannatier A, Cayeux C, Tappy L. A ten-year survey of nutritional support in a surgical ICU : 1986-1995. *Nutrition* 1997 ; 13 : 870-7.
- Hart RW, Turturro A. Evolution of dietary restriction. *Exp Gerontol* 1998 ; 33 : 53-60.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990 ; 280 : 1-8.
- Parke DV. Nutritional antioxidants in disease prevention : mechanisms of action. In : Basu T, Temple N, Garg M, Eds. *Antioxidants in human health and disease*. New York : CABI Publisher ; 1999. p. 1-13.
- Herberg S, Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Papoz L, Dupin H. Apports nutritionnels d'un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne : III. les apports en minéraux et vitamines. *Rev Épidém Santé Publ* 1991 ; 39 : 245-61.
- Rayman MP. Dietary selenium : time to act. *Br Med J* 1997 ; 314 : 387-8.
- Eaton SB, Eaton SBIII, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited : a twelve year-retrospective on its nature and implications. *Euro J Clin Nutr* 1997 ; 51 : 206-16.
- Bogden JD, Bendich A, Kemp FW, Bruening KS, Skurnick JH, Denny T, et al. Daily micronutrient supplements enhance delayed hypersensitivity skin responses in older people. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 437-47.
- Chandra RK. Nutrition and immunity in the elderly : clinical significance. *Nutr Rev* 1995 ; 53 : S80-S3.
- Girodon F, Blache D, Monget AL, Lombart M, Brunet-Lecompte P, Arnaud J, et al. Effect of a two-year supplementation with low doses of antioxidant vitamins and/or minerals in elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters. *J Amer Coll Nutr* 1997 ; 16 : 357-65.
- Jamieson CP, Obeid OA, Powell-Tuck J. The thiamin, riboflavin and pyridoxin status of patients on emergency admission to hospital. *Clin Nutr* 1999 ; 18 : 87-91.
- Cruickshank AM, Telfer ABM, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med* 1988 ; 14 : 384-7.
- Long CL, Nelson KM. Nutritional requirements based on substrate fluxes in trauma. *Nutr Res* 1993 ; 13 : 1459-78.
- Reynolds N, Blumsohn A, Baxter JP, Houston G, Pennington CR. Manganese requirement and toxicity in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1998 ; 17 : 227-30.
- Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Rad Biol Med* 1997 ; 22 : 1115-26.
- Young B, Ott L, Kasarskis E, Rapp R, Moles K, Dempsey RJ, et al. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1996 ; 13 : 25-34.
- Berger MM, Chioloro R. Relations between copper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. *Burns* 1995 ; 21 : 507-12.
- Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Wardle C, Wiesner L, Schindler C, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns : a double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 365-71.
- Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg* 2000 ; 135 : 326-31.
- Bendich A. Immunological role of antioxidant vitamins. In : Basu T, Temple N, Garg M, Eds. *Antioxidants in human health and disease*. New York : CABI Publisher ; 1999. p. 27-42.
- Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collins AR. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 1291-5.
- Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63 : 985S-90S.
- Constans J, Pellegrin JL, Sergeant C, Simonoff M, Pellegrin I,

- Fleury H, et al. Serum selenium predicts outcome in HIV infection. *JAIDS* 1995 ; 10 : 392.
- 35 Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997 ; 56 : 117-24.
- 36 Taylor EW, Nadimpalli RG, Ramanathan CS. Genomic structure of viral agents in relation to the biosynthesis of selenoproteins. *Biol Trace Elem Res* 1997 ; 56 : 63-91.
- 37 Schrauzer GN, Sacher J. Selenium in the maintenance and therapy of HIV-infected patients. *Chem Biol Interact* 1994 ; 91 : 199-205.
- 38 Beck MA, Kolbeck PC, Shi Q, Rohr LH, Morris VC, Levander OA. Increased virulence of a human enterovirus (Coxsackievirus B3) in selenium-deficient mice. *J Infect Dis* 1994 ; 170 : 351-7.
- 39 Levander OA, Beck MA. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease - Insights from Coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res* 1997 ; 56 : 5-21.
- 40 Dimitrov NV, Ullrey DE, Primack S, Meyer C, Ku PK, Miller ER. Selenium as a metabolic modulator of phagocytosis. In : Combs G, Levander O, et al., Eds. *Selenium in biology and medicine*, Vol. 1. New York : Van Nostrand Reinhold Co ; 1984. p. 254-62.
- 41 Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res* 1994 ; 41 : 103-14.
- 42 Prasad AS. Zinc : An overview. *Nutrition* 1995 ; 11 : 93-9.
- 43 Berger MM, Cavadini C, Bart A, Mansourian R, Guinchard S, Bartholdi I, et al. Cutaneous zinc and copper losses in burns. *Burns* 1992 ; 18 : 373-80.
- 44 Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy Jr JL, Gammon RB. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 388-92.
- 45 Von Herbay A, Stahl W, Niederau C, von Laar J, Strohmeyer G, Sies H. Diminished plasma levels of vitamin E in patients with severe hepatitis. *Free Rad Res* 1996 ; 25 : 461-6.
- 46 Meydani S, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Silbert G, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. *JAMA* 1997 ; 277 : 1380-6.
- 47 Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992 ; 340 : 1124-7.
- 48 Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000 ; 135 : 1265-70.
- 49 Rucker RB, Kosonen T, Clegg MS, Mitchell AE, Rucker BR, Uriuhare JY, et al. Copper, lysyl oxidase, and extracellular matrix protein cross-linking. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 (Suppl 5) : 996-1002.
- 50 Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, Litoux P, Dréno B. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 26-34.