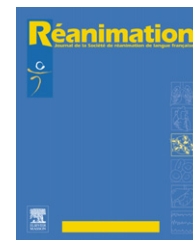




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Controverses nutritionnelles en réanimation Nutritional controversies in intensive care

J.-C. Preiser^{a,*}, R. Chioleró^b

^a Service des soins intensifs généraux, CHU de Liège, domaine du Sart-Tilman B3, 4000 Liège, Belgique

^b Service de médecine intensive adulte, centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Disponible sur Internet le 7 mai 2008

MOTS CLÉS

Nutrition artificielle ;
Nutrition entérale ;
Nutrition
parentérale ;
Métabolisme de
stress ;
Hyperglycémie

KEYWORDS

Artificial nutrition;
Enteral feeding;
Parenteral nutrition;
Stress metabolism;
Hyperglycemia

Résumé La pratique du support nutritionnel en soins intensifs est peu codifiée et les réponses à de nombreuses questions courantes, voire quotidiennes, sont largement controversées. Nous reverrons ici les éléments de controverse relatifs à « qui nourrir? », « comment prescrire? Combien de calories et d'azote? », « quelle est la place de la nutrition parentérale complémentaire? », « quelles sont les places des pharmanutriments et de l'immunonutrition » et « où en est-on de l'insulinothérapie intensive? ». Pour chaque question, nous discuterons les éléments récents en vue de proposer des attitudes raisonnables et actualisées.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The use of nutritional support in critical care medicine is poorly standardized and the answers to several frequent and daily questions are largely controversial. This article will review the controversial issues regarding "who to feed?", "how to prescribe? How many calories and nitrogen?", "which are the current places for pharmanutrients and immunonutrition?" and "where do we stand for intensive insulin therapy?". For each question, we will discuss recent aspects in order to suggest reasonable and updated answers.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Domaine en plein développement, la nutrition en réanimation fourmille de sujets et de pratiques peu codifiées et de controverses parfois passionnelles. S'il est communément admis que le support nutritionnel fait partie du traitement de base appliqué à tous les patients sévèrement agressés, en particulier à ceux qui nécessitent une prise en charge prolongée, les modalités pratiques sont compliquées par les divergences d'avis d'experts, recommandations et

guidelines basées sur des niveaux de preuve bien souvent limités. À vrai dire, la littérature dans ce domaine souffre de nombreuses faiblesses méthodologiques [1]. Dès lors, le clinicien est souvent hésitant quant à la meilleure option thérapeutique, devant la confrontation d'opinions, basées soit sur des arguments purement scientifiques, soit bien sur des arguments commerciaux. De plus, la perception de la nutrition par le corps médical diffère singulièrement de l'utilisation du support nutritionnel dans la pratique, illustrant les difficultés et obstacles liés à son administration et parfois un manque d'intérêt [2]. À noter que le « support nutritionnel » représente la modalité thérapeutique la plus souvent utilisée en réanimation, probablement loin devant

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-charles.preiser@chu.ulg.ac.be
(J.-C. Preiser).

l'assistance ventilatoire, l'antibiothérapie, les inotropes et vasopresseurs, etc. Lors d'une enquête de prévalence publiée en 1999 [3], nous avons pu documenter que deux tiers des patients hospitalisés en soins intensifs recevaient une forme de support nutritionnel. Toutefois, des divergences importantes entre les pratiques sont apparues quant à la voie d'administration, la composition des solutions utilisées et les modalités pratiques de timing et de gestion des complications.

Nous allons revoir dans cet article quelques questions pratiques sujettes à controverse, qui donnent parfois lieu à des débats passionnés et passionnels :

- qui nourrir ?
- comment prescrire ? Combien de calories et d'azote ?
- quelle est la place de la nutrition parentérale complémentaire ?
- quelles sont les places des pharmanutriments et de l'immunonutrition ?
- où en est-on de l'insulinothérapie intensive ?

Qui nourrir ?

Pour répondre à cette question simple et quotidienne, rappelons-nous que la première raison qui justifie la prescription d'un support nutritionnel repose sur la prévention de la dénutrition, d'évolution généralement rapide chez le patient agressé [4]. Notons qu'un certain degré de dénutrition est souvent déjà présent avant l'admission des patients de réanimation tant médicale que chirurgicale. L'évaluation du statut nutritionnel dès l'entrée en soins intensifs est donc nécessaire afin de déterminer l'urgence d'une renutrition. Les indices classiques de malnutrition (poids actuel, indice de masse corporelle [IMC], évolution du poids, dosages plasmatiques d'albumine, de préalbumine ou de transferrine, ou scores cliniques composés de ces éléments) perdent de leur valeur en situation aiguë, en raison notamment du statut inflammatoire, de l'immobilité prolongée et de variations importantes dans la composition corporelle (accumulation de liquide extravasculaire, fonte musculaire, etc.). Un ajustement de l'évaluation du statut nutritionnel pour l'état inflammatoire a été proposé [5], mais n'a jamais été validé à large échelle. Sur le plan pratique, une dénutrition sévère sera généralement suspectée sur la base de données anamnestiques (histoire médicale, perte de poids récente, habitudes alimentaires ou toxicomanies), de l'examen clinique (signes évidents d'atrophie musculaire, cachexie), ou d'un IMC inférieur à 20 kg/cm² [6]. La présence d'une dénutrition préalable à une situation aiguë soulignera l'urgence d'instaurer un support nutritionnel, parfois délicat à manipuler. En effet, le syndrome de renutrition, mieux connu sous le nom de *refeeding syndrome* peut engendrer des complications métaboliques redoutables mais évitables. Cette pathologie, décrite initialement lors de la renutrition des prisonniers ou des anorexiques est attribuée à un *shift* brutal du métabolisme de jeûne vers un métabolisme de stress, à savoir un *shift* de l'utilisation des substrats énergétiques des lipides vers les glucides. Comme par ailleurs, l'oxydation des lipides est limitée et consomme plus d'oxygène que l'oxydation des glucides, la réduction de la proportion des lipides dans les

solutions de nutrition destinées aux patients de réanimation est recommandée [6]. Le risque inhérent au *refeeding syndrome* comporte des troubles ioniques importants et brutaux sous forme d'hypophosphatémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, ainsi que des déficiences vitaminiques (vitamine B1 principalement) et une rétention hydrosodée.

La dénutrition acquise en réanimation est associée à des effets dévastateurs chez les patients de toutes catégories. La vitesse de progression de la dénutrition est directement liée au degré d'hypermétabolisme, induit notamment par la libération de multiples médiateurs inflammatoires. Est-il possible de prévenir l'apparition d'une dénutrition accélérée en réanimation ? Autre sujet de controverse ! La réponse semble affirmative en se fondant sur la littérature publiée. Chez des patients chirurgicaux, la nutrition entérale précoce, comparée au traitement standard (reprise de la nutrition orale sans support nutritionnel précoce), réduit les complications septiques et la durée de séjour parallèlement à une amélioration de la balance énergétique et protéique [7]. L'extrapolation de ces données aux patients de réanimation est raisonnable même s'il n'existe pas d'étude prospective, contrôlée, randomisée démontrant avec un niveau indiscutable d'évidence l'effet du support nutritionnel sur la mortalité [1]. Le collectif nécessaire à démontrer un effet du support nutritionnel sur la survie serait considérable et la réalisation d'une telle étude serait même discutable sur le plan éthique.

Donc, à la question « qui nourrir en réanimation ? », la réponse est la suivante : tout patient qui présente une dénutrition préalable à l'agression et tout patient chez qui un apport alimentaire spontané est improbable avant un délai de trois à cinq jours [6]. Chez les patients gravement agressés, avec un tube digestif fonctionnel et des défaillances aiguës nécessitant une ventilation mécanique de plus de 48 heures ou d'autres traitements de soutien, une nutrition entérale précoce est recommandée.

Comment prescrire ? Combien de calories et d'azote ?

À l'instar de l'alimentation physiologique, le support nutritionnel est destiné à fournir à l'organisme une provision de calories destinées à satisfaire la dépense énergétique totale, et de protéines en quantité suffisante pour compenser le catabolisme physiologique. Chez le patient agressé, ces notions intuitives restent d'application, à défaut d'autres recommandations déduites d'études cliniques. Cependant, plusieurs particularités du patient de réanimation et certaines questions spécifiques représentent des sujets de discussion ou de controverse. Tout d'abord, la dépense énergétique de repos est accrue par l'affection aiguë et par le support nutritionnel lui-même (effet thermogénique). Face à l'accroissement de la demande énergétique, l'oxydation des macronutriments, essentiellement des glucides, est majorée. L'organisme s'adapte à cette situation par un accroissement de production hépatique de glucose à partir des réserves de glycogène, rapidement épuisées, puis de substrats néoglucogéniques libérés par les muscles et le tissu adipeux, sous l'effet de l'insulinorésistance [4]. Il semble donc logique de recommander une cible calorique progressive, qui atteindra la

valeur de la dépense énergétique de repos après trois à cinq jours, en vue de prévenir l'épuisement des réserves musculaires. D'ailleurs, l'anorexie liée à la maladie grave vient appuyer le caractère physiologique d'apports progressivement croissants, par comparaison avec un apport correspondant d'emblée à la dépense énergétique. Les études d'observation de Rubinson et al. [8] et Krishnan et al. [9] suggèrent une réduction de la morbidité infectieuse chez les patients qui recevaient entre 25 et 66 % des calories nécessaires à couvrir leur dépense énergétique de repos et appuient le concept de nutrition hypocalorique permissive (*permissive underfeeding*). Le caractère adaptatif et opportun de l'anorexie est limité dans le temps et ne s'applique pas aux patients séjournant en réanimation de manière prolongée. L'effet délétère de la nutrition hypocalorique prolongée est indiscutable et le chiffre de 10 000 kcal de dette calorique cumulée a déjà été avancé par Barlett et

al. en 1982 comme limite maximale tolérable [10]. Cette notion a été récemment confirmée par une relation directe entre l'importance de la balance énergétique négative et le nombre de complications, d'infections, la durée de séjour, de ventilation mécanique, ainsi qu'avec l'emploi des antibiotiques [11]. Ce seuil peut être atteint assez rapidement, après trois jours de jeûne absolu chez un patient fortement stressé. En parallèle, plusieurs études épidémiologiques basées sur des données collectées prospectivement dans des bases de données montrent une relation directe entre le délai de renutrition et le devenir clinique. C'est le cas d'une grande étude nord américaine qui a analysé 4049 patients consécutifs de réanimation médicale, nécessitant une ventilation mécanique d'au mois 48 heures [12]. La comparaison entre les patients recevant une nutrition entérale précoce dans les premières 48 heures et des patients nourris après 48 heures démontrent des effets bénéfiques importants

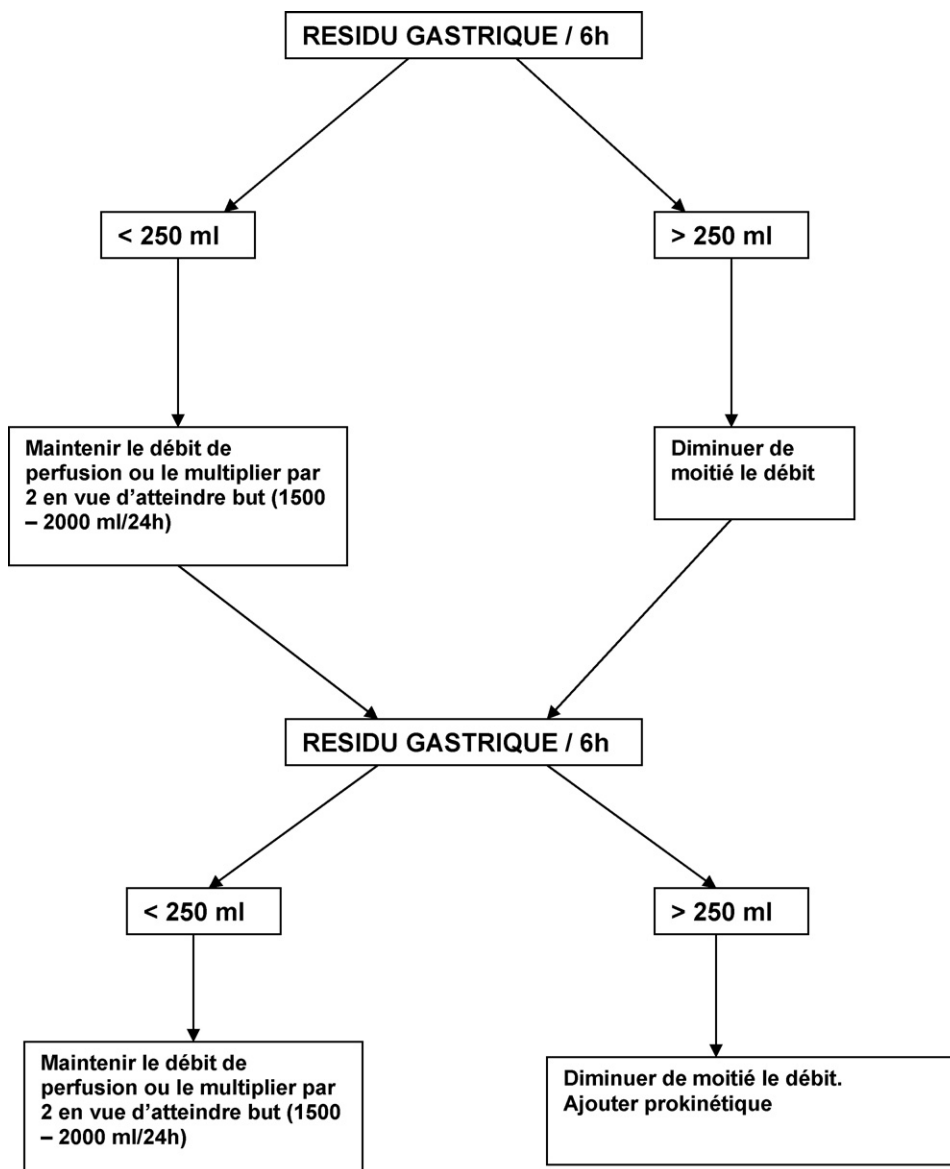


Figure 1 Algorithme pour l'initiation et l'adaptation de la nutrition entérale.

(après *matching* des patients à l'aide d'un score de propensité) : baisse de la mortalité en réanimation et hospitalière, réduction de la fréquence des pneumonies nosocomiales de la durée d'hospitalisation en réanimation. Mille huit cent soixante-cinq patients bénéficient d'une nutrition entérale dans les premières 24 heures : ce support très précoce est également associé à une réduction significative de la mortalité en réanimation et à l'hôpital. L'analyse à l'aide du score de gravité Apache-II montre que ce sont les patients les plus sévèrement agressés qui bénéficient du support précoce.

Cependant, la relation entre nutrition et mortalité est complexe car le support nutritionnel influence l'évolution de la maladie critique par de multiples mécanismes. De nombreuses études montrent un bénéfice clinique associé au support nutritionnel, mais ont une puissance insuffisante pour démontrer un effet sur la survie : c'est le cas des études de nutrition entérale précoce chez le polytraumatisé, qui montrent une réduction des infections, mais pas d'effet significatif sur la mortalité, basse chez ces patients.

À l'inverse, l'importance d'un apport précoce (durant les premières 48 heures après l'admission) semble plutôt lié à la voie d'administration qu'à l'apport caloricoazoté. En effet, la nutrition par voie entérale exerce un effet trophique sur la muqueuse digestive. Il faut souligner que la nutrition entérale précoce en réanimation est difficile, particulièrement chez les patients les plus sévèrement agressés. Elle est néanmoins facilitée par la présence d'une diététicienne et l'utilisation systématique d'algorithmes (exemple représenté à la Fig. 1), capables de réduire le taux de complication et la durée de séjour. Si l'apport entéral ne suffit pas à atteindre le but fixé après cinq à sept jours, l'adjonction d'une nutrition parentérale couvrant au moins 50% de la dépense énergétique de repos paraît logique. Cette recommandation est revue à la hausse en cas de dénutrition protéoénergétique sévère préalable à l'agression. En général, l'administration d'un apport calorique correspondant à 20–25 kcal kg⁻¹ par jour permet d'atteindre cet objectif. Sur le plan des protéines, un apport de 1,2 à 1,5 g kg⁻¹ par jour est recommandé.

Quelle est la place de la nutrition parentérale ?

Même si l'utilisation de nutrition parentérale dès l'admission du patient de réanimation reste une pratique courante, il faut reconnaître que la pertinence de cette pratique n'a jamais été validée. L'effet de la nutrition parentérale précoce fait l'objet de plusieurs études prospectives, dont les résultats seront indispensables à la mise à jour des recommandations. Avant de disposer de leurs résultats, il est opportun de rappeler qu'un apport intraveineux de glucose excédant 150 à 200 g par jour favorise l'hyperglycémie et accroît les besoins en insuline. Dans ces conditions, les effets bénéfiques de l'insulinothérapie intensive ont été démontrés [13,14], mais n'ont pas été confirmés à ce jour chez des patients recevant un apport moindre en glucose intraveineux [15,16].

En résumé, les données disponibles plaident en faveur de l'usage de la parentérale à titre de complément à une nutrition entérale insuffisante.

Quelle sont les places des pharmanutriments et de l'immunonutrition ?

Le terme « immunonutrition » a été introduit dans les années 1980 pour qualifier des solutions spécifiques enrichies en un certain nombre de nutriments destinés à moduler l'immunité [17]. Malheureusement, l'évaluation des différents nutriments ajoutés (arginine, glutamine, nucléotides, acides gras omega-3, antioxydants) n'a pas fait l'objet d'une démarche scientifique de type « pharmacologique », à savoir l'évaluation de l'effet des différents composants un par un. Néanmoins, lorsque les données disponibles sont rassemblées dans des méta-analyses, les diètes « immunonutritives » réduisent les infections et la durée de séjour en préopératoire de chirurgie oncologique lourde, mais leur effet est controversé lors d'infection grave : plusieurs études suggèrent que l'immunonutrition augmente la mortalité lors du choc septique ou du sepsis sévère. Il faut souligner que cinq méta-analyses ont été publiées avec des conclusions différentes. La méta-analyse la plus récente montre un effet neutre sur la mortalité en réanimation, la prévention de l'infection et un effet bénéfique éventuelle sur la durée de la ventilation mécanique et du séjour hospitalier [18]. Néanmoins, en regroupant les données par pharmanutriment, des effets cliniques favorables ont été associés à la supplémentation en glutamine, antioxydants, acides gras omega-3 [18].

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le corps humain. Elle joue un rôle clé dans le métabolisme azoté, le transport d'azote entre les organes vitaux, le métabolisme énergétique de l'entérocyte et des lymphocytes dont elle constitue un substrat préférentiel et la régulation acidobasique. Elle constitue un précurseur du glutathion et possède une activité antioxydante. Elle contribue aux systèmes de protection tissulaire lors d'agression chirurgicale via son effet sur les protéines de *heat-shock* [19]. L'administration des solutions intraveineuses de dipeptides alanyl-glutamine améliore la balance azotée chez le patient agressé et le devenir en terme de réduction de morbidité infectieuse et de mortalité à long terme. La supplémentation entérale en glutamine, étudiée sur des collectifs plus faibles de patients traumatisés et brûlés, semble également améliorer le devenir de ces patients, mais les effets notés n'atteignent pas le seuil de signification statistique, en raison de la taille des études (voir www.criticalcarenutrition.com pour mise à jour).

Le stress oxydatif constitue un des éléments constants de la maladie critique ; il est particulièrement amplifié lors du traumatisme d'agression chirurgicale ou lors du sepsis grave et joue un rôle clé dans l'amplification des réponses inflammatoires et immunitaires [20]. Lorsque le stress oxydatif est activé de manière incontrôlée, il favorise le développement des lésions tissulaires, la défaillance des organes et finalement la défaillance multiviscérale.

Les patients sévèrement agressés souffrent de déplétion en antioxydants dont l'importance est directement associée à la gravité de la maladie critique [20,21]. Parmi les mécanismes à l'origine de cette déplétion, on relève la carence relative de micronutriments cofacteurs de systèmes enzymatiques anti-oxydants, tels le sélénium (Se), le cuivre,

le zinc et le manganèse. Des études de supplémentation effectuées chez les grands brûlés montrent une réduction des infections, en particulier respiratoire, associée à une amélioration de la cicatrisation [19]. Toutefois, ces études n'avaient pas la puissance suffisante pour évaluer un effet sur la mortalité qui est basse, même sans supplémentation. Deux méta-analyses suggèrent que la supplémentation de Se seul est associée à une tendance vers une baisse de la mortalité mais n'a pas d'effet sur les infections. En revanche, l'agrégation des données sur la supplémentation combinée de vitamines et d'éléments traces (dont le Se) montre un effet bénéfique significatif sur la mortalité. Les effets de l'administration de Se seront discutés par Xavier Forceville dans ce numéro. La supplémentation orale combinée en vitamines C, E et bêta-carotène semble réduire la mortalité ([20,21], www.criticalcarenutrition.com).

L'huile de poisson exerce de nombreux effets sur les organes et systèmes de l'organisme [22]. L'huile de poisson, riche en acide gras de type oméga-3, réduit les réponses inflammatoires par des mécanismes complexes. La supplémentation d'huile de poisson est possible par la voie orale, entérale et intraveineuse. Des mélanges nutritifs combinant huile de poisson, acides aminés spécifiques et antioxydants ont été développés. En réanimation, l'administration d'huile de poisson seule exerce des effets antiarythmiques et anti-inflammatoires, mais les études publiées ne montrent pas d'effet clair sur la mortalité.

L'effet d'une diète enrichie en huile de poisson, huile de bourrache et de vitamines antioxydantes (C, E et bêta-carotène) a été testée chez les patients souffrant d'ARDS et de choc septique ou sepsis sévère. Dans l'ARDS, une étude randomisée-contrôlée, a mis en évidence, après quatre ou cinq jours de supplémentation entérale, une amélioration des échanges gazeux, une réduction de la durée de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation, ainsi qu'une baisse de l'apparition de nouvelles défaillances d'organes [23]. Le nombre des macrophages et cellules inflammatoires était réduit dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. La mortalité dans le groupe traité était abaissée mais non significativement.

Une étude randomisée contrôlée en double insu plus récente, effectuée chez des patients souffrant de choc septique ou de sepsis sévère, recevant un mélange nutritif proche, a mis en évidence une baisse de la mortalité de 37% dans le groupe traité [24]. Une amélioration de l'oxygénation dès le quatrième jour, une réduction du nombre des jours sans ventilation mécanique et une baisse de l'apparition de défaillance d'organes étaient également observés. On relevait une réduction de la fréquence des défaillances cardiovasculaire, rénales, hématologiques métaboliques et neurologiques. Ces résultats ont conduit les auteurs des Canadian Clinical Practice Guidelines for Mechanically Ventilated Patients de recommander l'utilisation de cette diète chez les patients ventilés souffrant de ARDS ou de choc septique, mais cette recommandation nécessite d'autres confirmations pour être considérée comme solide. Il faut relever que cette diète contient une importante quantité de lipides (environ 50% des apports caloriques totaux), ce qui est considéré par de nombreux experts comme excessif. Ces données suggèrent que l'huile de poisson combinée aux antioxydants exerce plus d'effets bénéfiques que l'huile de poisson ou les antioxydants seuls.

Où en est-on de l'insulinothérapie intensive ?

La restauration et le maintien de la « normoglycémie » (glycémie entre 0,8 et 1,1 g/l) par insulinothérapie intraveineuse intensive (*tight glucose control by intensive insulin therapy* ou TGCIIIT) est devenu l'objet d'intenses discussions dans la communauté des intensivistes depuis six ans. En effet, la notion précédemment admise de l'hyperglycémie de stress comme mécanisme adaptatif faisant partie intégrante de la réponse à l'agression a été remise en question par les études louvanistes de Van den Berghe et al. Cette équipe a rapporté en 2001 une diminution de 4% de la mortalité absolue dans une population de soins intensifs chirurgicaux [13]. Les effets bénéfiques de TGCIIIT ont été partiellement confirmés par la même équipe dans une population médicale de soins intensifs [14]. Simultanément, de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes cellulaires de la toxicité de glucose ont été rapportées par des chercheurs travaillant dans le domaine de la diabétologie. En bref, l'hyperglycémie grave peut influencer le métabolisme cellulaire en modifiant la structure des macromolécules [23].

Ces résultats cliniques et biochimiques viennent à l'appui du concept que l'hyperglycémie pourrait être un médiateur plutôt qu'un simple témoin des désordres liés à l'agression et au stress. Cependant, comme souligné récemment par Corstjens et al. [26], la preuve définitive que l'hyperglycémie est un facteur de risque indépendant de mortalité du patient de soins intensifs fait encore défaut. Des données collectées rétrospectivement ont été publiées et confirmaient partiellement les résultats de Louvain, à savoir que le pronostic vital des patients qui avaient une glycémie moyenne supérieure à 1,4–1,5 g/l durant leur séjour en soins intensifs était moins bon que celui des patients qui avaient une glycémie moyenne inférieure à ces valeurs. Néanmoins, deux études prospectives, multicentriques, randomisées et à large échelle [25,26] ne confirment pas les résultats de Van den Berghe et al. [13,14]. Une troisième étude, démarrée en Australie, devrait avoir inclus les 6100 patients prévus fin 2008. D'ici là, il semble prématuré de recommander l'utilisation de TGCIIIT pour tout patient hospitalisé en soins intensifs. La majorité des cliniciens emploient d'ailleurs une cible intermédiaire [27,28].

Les risques et contraintes de TGCIIIT méritent d'être discutées en détail. Une surveillance rapprochée des niveaux de glycémie et l'utilisation exclusive de la voie intraveineuse pour l'administration d'insuline sont nécessaires, en se conformant à des protocoles stricts qui doivent être mis en application, validés et accompagnés d'une formation à tous les acteurs de santé impliqués. Ces algorithmes systématiques recommandent [1] l'adaptation du taux d'insuline en utilisant une échelle dynamique plutôt que statique et [2] indiquent le moment du contrôle suivant de la glycémie.

La question de l'hypoglycémie et de ses conséquences chez le malade de réanimation est fondamentale; elle est discutée en détail par Jean-Claude Lacherade dans ce numéro. La question des effets toxiques causés par une variabilité importante de la glycémie a été soulevée récemment [29]. Ces investigateurs ont observé, à partir des données collectées rétrospectivement chez 7049

patients de soins intensifs, une corrélation inverse entre variabilité glycémique et survie. En utilisant une régression logistique, le coefficient de variabilité défini à partir de l'écart-type des valeurs de glycémie était inversement corrélé à la survie. D'autres avaient déjà démontré une association entre variabilité des niveaux de glycémie, mauvais pronostic et stress oxydant chez les diabétiques [30]. Ces données cliniques peuvent refléter les données « cellulaires » où les dégâts des cellules étaient les plus importants lors des fluctuations importantes de la concentration en glucose du milieu de culture [31,32]. En pratique, les effets délétères d'une variabilité importante de la glycémie pourraient être traduites dans les algorithmes, qui devront être adaptés pour garantir une stabilité glycémique maximale.

Conclusion

Bien que très couramment employé en réanimation, le support nutritionnel est une technique peu standardisée. Certaines études récentes ont permis de clarifier certaines questions quotidiennes, alors que d'autres ont ajouté de nouvelles interrogations. Le manque d'études à large échelle et de rigueur de certaines investigations, à l'origine des malentendus ou de flou dans les recommandations devrait être comblé prochainement pour certains domaines. En attendant les résultats d'études pertinentes, nous avons suggéré ici des attitudes raisonnables et aussi actualisées que possible en réponse à des questions cliniques courantes.

Références

- [1] Preiser J, Chioloro R, Wernerman J, ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) Working Group on Nutrition and Metabolism. Nutritional papers in ICU patients: what lies between the lines? *Intensive Care Med* 2003;29:156–66.
- [2] Behara AS, Peterson SJ, Chen Y, Butsch J, Lateef O, Komanduri S. Nutrition support in the critically ill: a physician survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:113–9.
- [3] Preiser JC, Berré J, Carpentier Y, Jolliet P, Pichard C, Van Gossum A, et al., Working Group on Metabolism and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. Management of nutrition in European intensive care units: results of a questionnaire. *Intensive Care Med* 1999;25:95–101.
- [4] Preiser JC, Devos P. Physiopathologie du stress sévère. In: Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, Lèverve X, editors. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte : nourrir l'homme malade*. 3rd ed. Springer; 2007. p. 435–44.
- [5] Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1985;55:91–101.
- [6] Jolliet P, Richard C, Biolo G, Chioloro R, Grimble G, Lèverve X, et al., Working Group on Nutrition and Metabolism, ESICM: European Society of Intensive Care Medicine. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Intensive Care Med* 1998;24:848–59.
- [7] Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:773–6.
- [8] Rubinson L, Diette GB, Song XS, Brower RG, Krishnan JA. Low calorie intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:350–7.
- [9] Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297–305.
- [10] Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlanson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* 1982;92:771–9.
- [11] Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNMC, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric. *Clin Nutr* 2005;24:502–9.
- [12] Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006;129:960–7.
- [13] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [14] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
- [15] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- [16] Preiser JC, Devos P. Steps for the implementation and validation of tight glucose control. *Intensive Care Med* 2007;33:570–1.
- [17] Bongers T, Griffiths RD. Are there any real differences between enteral feed formulations used in the critically ill? *Curr Opin Crit Care* 2006;12:131–5.
- [18] Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355–73.
- [19] Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006;65:236–41.
- [20] Lovat R, Preiser JC. Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:266–70.
- [21] Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneider P, Kim S, Revelly JP, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006;25:588–95.
- [22] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S–19S.
- [23] Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care* 1999;27:1409–20.
- [24] Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325–33.
- [25] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
- [26] Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10:216.
- [27] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- [28] Devos P, Preiser JC, Mélot C, on behalf of the Glucontrol steering committee. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia.

- mia: final results of the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2007;33:S189 (abstract).
- [29] Preiser JC, Sottiaux T. Tight glucose control by intensive insulin therapy in Belgian ICU: an evaluation of practice. *Critical Care* 2008;12(suppl. 2):157 (abstract).
- [30] McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 2004;30:798–803.
- [31] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105: 244–52.
- [32] Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–7.