



**HAL**  
open science

# Supplémentation en glutamine en post opératoire de chirurgie carcinologique majeure nécessitant une alimentation parentérale prolongée : évaluation des pratiques professionnelles

Nathalie Begel

► **To cite this version:**

Nathalie Begel. Supplémentation en glutamine en post opératoire de chirurgie carcinologique majeure nécessitant une alimentation parentérale prolongée : évaluation des pratiques professionnelles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932356

**HAL Id: hal-01932356**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932356>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2016

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par Nathalie BEGEL

Le 25 octobre 2016

**Supplémentation en glutamine en post opératoire de chirurgie  
carcinologique majeure nécessitant une alimentation parentérale  
prolongée: Evaluation des pratiques professionnelles**

Examineurs de la thèse :

Madame le Professeur LOSSER	Présidente
Monsieur le Professeur BRESLER	Juge
Monsieur le Professeur ZIEGLER	Juge
Monsieur le Docteur PERRIER	Juge



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE  
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN  
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU  
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT  
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Directeur de thèse,**  
**Madame le Professeur Marie - Reine LOSSER**  
Professeur d'Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordé en me proposant ce sujet et pour votre accompagnement pendant le recueil de données ainsi que lors de la rédaction.

Vos connaissances, vos conseils, votre rigueur et votre disponibilité m'ont permis de profiter pleinement de ma formation au cours de ces dernières années.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

**A nos juges,**

**Monsieur le Professeur Laurent BRESLER**

Professeur de chirurgie générale, chevalier des palmes académiques

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER**

Professeur de nutrition

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Votre présence nous honore.

Nous vous prions de croire en notre respect le plus sincère.

**Monsieur le Docteur Jean - François PERRIER**

Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordé en me confiant ce travail qui je sais te tiens énormément à cœur. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes espérances.

Merci pour ton savoir, tes conseils, ton accompagnement et ta disponibilité dans la réalisation de ce travail qui n'aurait pu se faire sans toi.

## **A MA FAMILLE :**

### **A ma maman,**

Merci pour ton accompagnement et ton soutien sans faille tout au long de ces onze années tumultueuses. Nous savons toutes les deux combien, rien n'aurait été possible sans toi. Je ne pourrais jamais te remercier assez, d'avoir cru en moi. Je ne l'oublierais jamais. Je t'aime très fort.

### **A mon Jino,**

Faire parti de ta famille est pour moi une fierté. Merci pour la complicité qui nous lie et tes conseils toujours avisés. Tu comptes énormément pour moi : papa Jino !

### **A mes sœurette,**

Je suis très fière des merveilleuses personnes que vous êtes devenues. Merci pour votre soutien tout au long de ces années. J'espère que notre complicité perdurera encore longtemps.

### **A ma grand-mère,**

Le pilier de la famille Bégel. Tu es pour moi une grand-mère exceptionnelle. Merci à toi, pour tous les souvenirs d'enfance qui resteront, à jamais, gravés dans mon cœur et ma mémoire...

### **A mes oncles et tantes,**

A Domi, Jean-Luc, Eric, Lisiane, Christine : chaque moment passé ensemble est toujours un pur moment de bonheur. A mon parrain Fred. A mes oncles et tantes adoptifs (Francis, Mylène, Norbert, Maggie, Marcel, Mounette et Gégé), merci de nous avoir accueilli mes sœurs et moi dans votre belle et grande famille chaleureuse.

### **A mes cousins et cousines,**

Rachid et sa merveilleuse petite famille (Gema et Safia) qui ne va pas tarder à s'agrandir à nouveau, Nico (toujours à ma droite à Noël pour terminer mes assiettes), Lorène, Jérôme.

### **A « amour »,**

Cela fait maintenant cinq ans que tu fais partie de ma vie et mon amour pour toi n'est que plus fort chaque jour. Merci pour ta patience (et Dieu sait qu'il en a fallu !!) et de ton soutien de taille tout au long de ces années. Le meilleur reste à venir. Je t'aime très fort mon petit bonheur.

## **A MES AMIS :**

### **A Marie,**

Ton caractère bien trempé et tes répliques tranchantes sont toujours un délice à entendre. Bien plus qu'une collègue, ton amitié a été pour moi un véritable soutien tout au long de ces années. C'est avec un immense plaisir que j'ai été témoin de ton mariage avec Mémet et de l'arrivée dans votre petite famille de Gabriel. Félicitation ma poulette !

### **A mes amis d'anesthésie-réanimation,**

Guigui et Medhi, les bout en train de la promo. Merci pour tous ces fous-rires. Mon petit Juju, toujours si attentionné avec Marie et moi, merci pour ta gentillesse. A Ludo (« tes boulettes » faites avec tant de naturel resteront à jamais des moments magiques), Kéké (Arrête le café !), Macaroni (et son côté chippendales !), Tiphaine, Anne-Lise, Mathieu, Claire, Myriam, Lisa, Hélène, Benoît...

### **Au bloc à Verdun,**

Mes premiers pas d'interne. Merci à toute l'équipe médicale, chirurgicale et infirmière (MAJ, Vedel, Mr Kalouch, Marc...) pour les bases solides que vous m'avez apporté ainsi que tous ces bons moments passés ensemble.

### **A la maternité Sainte-Croix,**

Une grande famille sur la colline. Mme Aubert, Mr Fritz, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. La fabuleuse équipe d'IBODES et d'IADES, dont Minidou, Sandrine, Scarpet, Patricia, Joyce, Sabine, Céline, Aline et tous les autres. Travailler avec vous aura été un véritable plaisir. A Nathalie, et nos longues journées de consultations. Merci pour ta bonne humeur.

### **Au bloc Lepoivre,**

Marie, Nicolas, Yannick, Boul., merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Olivier, Bertrand, Stéphanie, Christophe, Valérie, Patrice, Pascal, Jean, Catherine, Christiane ainsi que l'équipe de salle de réveil. Merci pour votre simplicité et votre sympathie. Vous avez été un soutien de taille au cours de nos gardes séniorsées.

### **A la réanimation de Thionville,**

Ma toute première réanimation. Merci à Julien, Eric T., Laura, Georges, Marc et également à cette fabuleuse équipe paramédicale (Nadine, Aurore, Gaëlle, Linda, Jenny, Sabine, Alain, Virginie, Laurence, Gautier, Julien, Rebecca, Caro, Christelle, Maxime et tous ceux que je connais un peu moins bien). Je garde de ces 6 mois un souvenir ému. Merci pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse. Mr Bemer, je vous remercie de m'accueillir dans votre service pour mon année d'assistantat.

### **A la réanimation J.M. Picard,**

Merci à toute l'équipe d'avoir contribué à la réalisation de ce travail. Merci à JPP (la force tranquille de la réa Pic), Pierre (Dark Vador), Jean-Marc (et ses potins croustillants), Philippe (et son appareil d'écho greffé tel une 3<sup>ème</sup> main), Béatrice (une secrétaire en or).

### **A la réanimation Brûlé,**

Merci à toute l'équipe médicale et particulièrement Mr Carsin, qui m'a tant appris. Merci pour votre gentillesse et votre patience. Je suis fier d'avoir pu passer une partie de mon cursus à vos côtés. A la merveilleuse et génialissime équipe paramédicale : Marine M. (toujours souriante), Marine T. (toujours dynamique et volontaire), Hélène (la globe trotteuse), Claire B. (et sa joie de vivre), Maman Mado (et son franc parlé, j'adore !), Margaux (et sa folie cachée), Laetitia (euh ! J'ai coupé la voie !), la belle Charlène, Laure B. (et sa vie à cent à l'heure), Yas (une force de vie), la douce Audrey, Dédé (exilée en chir cardiaque), Claire (qui oblige sa fille à écrire avec une fracture), Laure D. (ton indépendance est un modèle pour moi), Mélanie (la meilleur des Maïté), Fred G. (la porte poisse de la réa), Guilène (et son croque-monsieur à 1000 kcal), Sandrine (et son humour), Caroline, Christelle, Fred, Sarah, Laura, Sylvie, Claire H., Sandra, Bérénice, Anaël, Benjamin, Sophie, Yannick (le danseur de Tango), Clara (timide mais si brillante) et tous les autres. Travailler avec vous aura été pour moi un réel plaisir.

### **Au bloc de Pédiatrie de Brabois,**

Le pays des bisounours. Merci à Nanard, Noël, Dominique, Aurélien, Elodie, Amélie pour ces bons moments passés ensemble. Aux formidables IADES : Agnès et son « mignon », Rachou, Nathalie, David, Laurent, Gregory, Pascale. Merci pour ce semestre inoubliable. Monsieur le Professeur Meistelman, je vous remercie pour votre disponibilité, mais aussi pour votre implication dans le cursus des internes en anesthésie-réanimation.

### **A la clinique de Traumato,**

Le temple de l'anesthésie locorégionale ! Merci à Mr Meckler et ces moustaches toujours impeccables, Mr Chastel, Mme Burdin, Mme Georges, Mr Gervais pour ces 6 mois passés en votre compagnie. Merci également à l'équipe paramédicale pour sa gentillesse.

### **A la réanimation polyvalente de Metz,**

Une équipe médicale de choc : Sébastien (Gizmo le jour et Gremlins la nuit), Guillaume (l'homme qui parlait en grognant), Béatrice (la maman de la réa), Yoann (et ces blagues pas toujours drôles), Adeline (mon maxi moi !), Olivier (et ses phrases pas toujours claires pour moi !) Jessica (merci pour ta patience et ton aide pour la réalisation de mon mémoire « express »). J'ai énormément appris à vos côtés. Merci également à toute l'équipe paramédicale : Anne (qui ne connaît toujours pas mon nom ;-)), Sandrine, Pauline, Chloé, Jonathan et tous les autres.

### **Au bloc d'anesthésie de Metz,**

Pierre (ton côté dingo me fait me sentir moins seule !), Pierre-Philippe (et sa grosse voix, à réveiller les morts). Merci pour tous ces bons moments, j'ai passé un de mes meilleurs semestres. A Marie-Hélène (la doyenne, merci pour la relecture de dernière minute), Valérie, Ruzica, les militaires (Julien et sa phobie des morphiniques, Albin, Antoine, Nicolas, Ingrid, David). Que de bons moments passés ensemble. Merci à Mr Poussel pour son accueil au sein de son service de chirurgie cardiaque. Merci également à l'équipe d'IADE de qualité : Stéphane, Raph, Aurore, Valérie, maman Karine, Christine, Laure, Delphine, François, Nadine, Gaby, Elouisa, Florence, Myriam, les 3 Eric, mon général et tous les autres. Je suis ravie et fière de venir faire mon assistanat à vos côtés.

**Merci à vous tous et à tous ceux que j'ai pu oublier !**

*A mon grand-père, Marcel*

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>16</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>II. GENERALITE .....</b>	<b>20</b>
1. Transport et élimination de l'ammoniac.....	20
2. Action sur le tube digestif.....	22
3. Action sur le système immunitaire .....	23
4. Action anti-inflammatoire et anti-oxydante .....	23
5. Glutamine et insulino-résistance .....	23
<b>III. ARTICLE .....</b>	<b>24</b>
1. Résumé .....	25
2. Introduction .....	26
3. Patients et méthode.....	27
4. Résultats.....	32
5. Discussion.....	38
6. Conclusion.....	43
<b>IV. PERSPECTIVE ET CONCLUSION .....</b>	<b>44</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Ammoniogénèse .....	21
Figure 2 : Cycle de l'urée .....	22
Figure 3 : Protocole de supplémentation en glutamine.....	29
Figure 4a : Répartition des apports caloriques journaliers entre les deux populations.....	33
Figure 4b : Répartition des apports protéiques journaliers entre les deux populations.....	33
Figure 5 : Répartition des apports hydriques journaliers au cours des deux périodes.....	33
Figure 6 : Evolution des moyennes de l'urée et de la créatinine.....	34
Figure 7 : Dosage plasmatique de la glutamine après supplémentation .....	35
Figure 8 : Répartition des dosages en glutamine.....	35
Figure 9 : Evolution des doses moyennes journalières d'insuline.....	37
Tableau 1 : Critères de dénutrition selon l'HAS 2007 et de l'ATIH 2010 .....	30
Tableau 2 : Caractéristiques de la population au cours de la période AVANT et APRES .....	32
Tableau 3 : Complications infectieuses et chirurgicales au cours des deux périodes .....	36

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide aminé
ADO	Anti-diabétiques oraux
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CTINILS	Comité Techniques des Infections Nosocomiales et des Infections Liés aux Soins
DPC	Duodéno pancréatectomie céphalique
DPT	Duodéno pancréatectomie totale
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
GGT	Gammaglutamyl-transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HSP	Protéine de choc thermique
IgA	Immunoglobuline de type A
IGS2	Indice de Gravité Simplifié
IL 6	Interleukine 6
IL10	Interleukine 10
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance Respiratoire Chronique
PAL	Phosphatase alcaline
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SFNEP	Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolique
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TP	Taux de prothrombine

## **I. INTRODUCTION**

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est une démarche dynamique d'amélioration continue de la qualité des soins. Régis par de nombreux décrets [1], elle consiste en l'analyse des pratiques professionnelles en référence à des recommandations et la mise en œuvre d'actions d'améliorations.

La pharmaconutrition fait l'objet, ces dernières décennies d'un intérêt croissant. Elle repose sur la capacité de certains pharmaconutriments à influencer favorablement certains processus spécifiques, tels que l'inflammation, l'immunité humorale ou cellulaire, la production protéique. La glutamine est un de ces pharmaconutriments. Acide aminé non essentiel, elle est qualifiée de conditionnellement essentielle dans les situations d'agression ou de stress sévère. Longtemps prescrite en réanimation du fait de son impact positif, son utilisation a récemment été mise à mal suite à la publication de certaines études [2,3]. Les dernières recommandations [4,5] disponibles ont ainsi préconisé de ne plus utiliser de supplément en glutamine entérale et parentérale à haute dose chez les patients en état de choc ou en défaillance multiviscérale. Néanmoins, une place persiste pour les patients non critiques sous nutrition parentérale exclusive [6].

Aussi, devant les effets bénéfiques de la glutamine sur des populations ciblées, et des modifications récentes des recommandations, nous avons décidé de modifier nos pratiques, afin d'améliorer la prise en charge de nos patients. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les pratiques professionnelles du service concernant la prise en charge nutritionnelle et notamment la supplémentation en glutamine chez les patients admis en réanimation pour la prise en charge post-opératoire d'une chirurgie digestive carcinologique programmée et pour laquelle une nutrition parentérale stricte d'au moins 5 à 10 jours était prévisible. Les objectifs secondaires étaient la surveillance d'effets indésirables inhérents aux traitements, l'évaluation de la dose cumulée journalière d'insuline, la durée de séjour en réanimation et la mortalité ainsi que la recherche des complications infectieuses et chirurgicales.

## **II. GENERALITE**

### **LA GLUTAMINE**

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme [7]. Acide aminé non essentiel, elle est principalement produite par les muscles et les poumons et consommée par l'intestin, les cellules immunitaires et le foie. Le flux inter-organe de glutamine est important avec un débit estimé à plus de 350 mmol/kg/h soit environs 86 g/jour chez un adulte de 70 kg. Au cours des situations d'agression ou de stress sévère, malgré une production accrue, les taux plasmatiques de glutamine baissent considérablement [8]. Ce déficit est associé à une augmentation significative de la morbi-mortalité chez les patients agressés [9]. Cela peut-être expliqué par son rôle majeur dans le fonctionnement de nombreux processus indispensables au fonctionnement de l'organisme. Ces différentes actions sont détaillées ci-dessous.

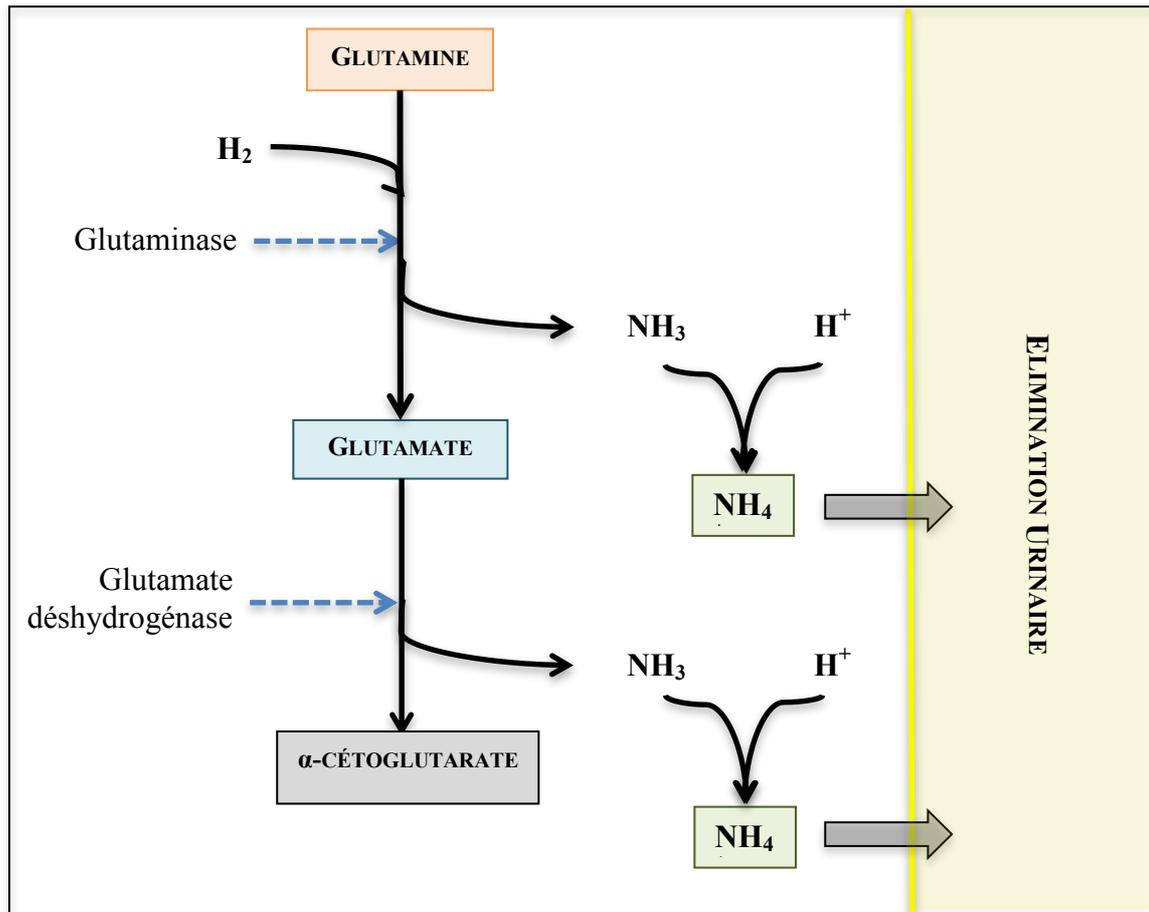
#### **1. Transport et élimination de l'ammoniac**

Le catabolisme des AA génère de l'azote. Son élimination aboutit à la formation d'ammoniac, toxique pour l'organisme. La synthèse de glutamine permet à l'organisme de transporter l'azote jusqu'au foie ou au rein, afin d'y être éliminé par deux procédés complémentaires : l'ammoniogénèse et l'uréogénèse.

##### **a) L'ammoniogénèse**

L'ammoniogénèse est la biosynthèse de l'ammoniac par le rein. Elle permet d'assurer pour un tiers l'élimination de l'azote de l'organisme et fait suite à plusieurs étapes (**Figure 1**).

Dans un premier temps, la glutamine est transportée par la circulation sanguine jusqu'aux cellules tubulaires rénales proximales et distales. Au niveau des mitochondries de ces cellules, la glutamine subit alors deux désaminations successives permettant la production de deux molécules  $\text{NH}_3$ .



**Figure 1:** Ammoniogénèse

Dans un second temps, chaque molécule  $\text{NH}_3$  se lie à un ion  $\text{H}^+$ . Ceci permet la production  $\text{NH}_4$  qui sera excrétée dans les urines. Cette étape permet l'élimination des charges acides de l'organisme jouant ainsi un rôle fondamental dans l'équilibre acido-basique.

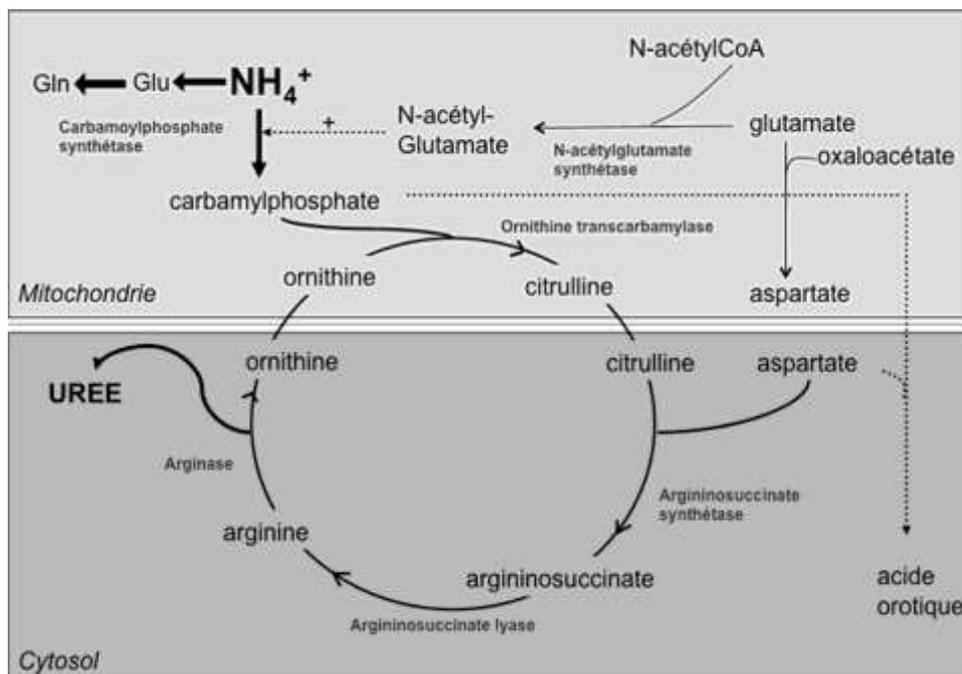
Enfin, l'alpha-cétoglutarate restant est quant à lui, incorporé dans le cycle de Krebs afin de servir de substrat énergétique ou transformé en glucose via la néoglucogénèse.

### b) L'uréogénèse

L'uréogénèse ou cycle de l'urée est un cycle de réactions biochimiques qui permet de prendre en charge l'ammoniac et de l'éliminer sous la forme d'urée. L'intervention de la glutamine dans ce processus s'effectue à deux niveaux, détaillés ci-dessous (**Figure 2**)[10].

Sa première action est la libération au niveau des hépatocytes périportaux d'une première molécule d'ammonium par sa transformation en glutamate via la glutaminase. Cette molécule

d'ammonium est alors utilisée pour former le carbamyl-phosphate, précurseur du cycle de l'urée. Sa deuxième intervention se déroule au cours du cycle de l'urée. Là encore, la désamination du glutamate restant permet l'apport d'un deuxième atome d'azote qui sera incorporé dans le cycle via l'aspartate. L'uréogénèse participe ainsi à l'élimination des deux tiers de l'azote de l'organisme par l'intermédiaire de la production d'urée secondairement éliminée par voie urinaire.



**Figure 2:** Cycle de l'urée (Gln : glutamine, Glu : glutamate) selon Maillot et al.

## 2. Action sur le tube digestif

Le rôle de la glutamine sur le tube digestif est connu depuis de nombreuses années. Principale source énergétique des cellules digestives, elle permet la production des 2/3 de l'énergie des cellules digestives nécessaire au turn over rapide des entérocytes et au maintien de l'intégrité physique de la barrière intestinale [11]. Enfin son rôle dans le maintien de la fonctionnalité des jonctions serrées [12] lui permettent d'assurer la cohésion de l'épithélium digestif et de restaurer la perméabilité membranaire [13].

### **3. Action sur le système immunitaire**

La glutamine est le substrat énergétique privilégié des cellules immunitaires. Elle favorise leurs multiplications et leurs proliférations, lui permettant de jouer un rôle fondamental dans la fonctionnalité du système immunitaire. De plus, elle semble également intervenir dans la fonction microbicide des phagocytes ainsi que la production d'IgA [14] ce qui pourrait contribuer à la réduction des surinfections respiratoires [8]. Enfin, la glutamine participe à l'intégrité immunologique de la barrière intestinale en limitant les translocations bactériennes.

### **4. Action anti-inflammatoire et anti-oxydante**

La glutamine possède un rôle anti-inflammatoire. Cette action, non complètement élucidée, passe par différents mécanismes que sont la prévention de l'activation du NF-KB par limitation de la dégradation de son inhibiteur, la diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6), l'augmentation de la production des cytokines anti-inflammatoire (IL-10) [15] ainsi que l'induction de protéines de choc thermique (HSP) [16] jouant un rôle fondamental dans la protection cellulaire et tissulaire.

Enfin, la glutamine intervient comme précurseur du glutathion permettant de préserver les défenses anti-oxydantes aussi bien au niveau intestinal que systémique [17,18].

### **5. Glutamine et insulino-résistance**

L'hyperglycémie liée à une insulino-résistance est fréquente chez les patients de réanimation et corrélée à une augmentation du risque de complications [19]. Des études récentes soulignent que la glutamine pourrait réguler l'insulino-résistance par augmentation de l'utilisation du glucose au niveau musculaire et hépatique [20] contribuant ainsi à un effet bénéfique sur le contrôle glycémique.

### III. ARTICLE

Version préliminaire en Français pour une soumission à Critical Care Medicine

## **Supplémentation en glutamine en post opératoire de chirurgie carcinologique nécessitant une alimentation parentérale prolongée: Evaluation des pratiques professionnelles**

N. Begel<sup>1</sup>, J.F. Perrier<sup>1</sup>, P. Guerci<sup>1</sup>, P. Strub<sup>1</sup>, L. Bresler<sup>2</sup>, A. Ayav<sup>2</sup>, M.R. Losser<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de réanimation chirurgicale Picard et de soins continus, Hôpital Brabois, CHRU de Nancy, France

<sup>2</sup> Service de chirurgie digestive et générale, Hôpital Brabois, CHRU de Nancy, France

## 1. Résumé

### ABSTRACT

**Introduction:** The recent recommendations on artificial nutrition in ICU have clarified the indications on intravenous glutamine supplementation. The objective of this study was to evaluate the professional practices regarding glutamine supplementation in postoperative in major digestive oncological surgeries requiring parenteral nutrition exclusive.

**Patients and methods:** All patients admitted to the surgical ICU of Nancy University Hospital after major digestive surgeries were included. A retrospective audit (BEFORE) was conducted from 1 January to 31 December 2014. The professional practices were compared to current recommendations. Corrective measures were implemented and supplementation of glutamine (0.3 mg / kg / day for 6 days) was introduced. A prospective audit (AFTER) from April 1, 2015 to March 31, 2016 allowed to compare the two periods.

**Results:** Only 1 patient was supplemented with glutamine in the period BEFORE (n=53) while all patient in the period AFTER (n=49). We noted a declining trend of pneumonia (p=0,1482), of surgical complications (p=0,1378), and mortality (p=0,1981). Optimization of protein intake (p <0.001) was observed. After this supplementation, 22% still had a low glutamine level (< 420 µmol/L), and only 2 had subnormal values.

**Conclusions:** Practice deviations were corrected following the application of a supplementation glutamine protocol. No overdose or adverse effect was identified.

**Keywords :** protein intake - amino acids - glutamine - dipeptide - cancer - infection

## **2. Introduction**

Les récentes controverses, concernant la supplémentation en glutamine ont jeté un doute certain quant à sa prescription large en réanimation. La plupart des études réalisées dans ce domaine, retrouvaient jusqu'à 2013, des effets bénéfiques avec une baisse des complications infectieuses [8,21], de la mortalité [22], de la durée de séjour ainsi qu'un meilleur contrôle glycémique [8,21]. Ces résultats encourageants, ont conduit les experts à recommander une supplémentation en glutamine en pratique courante. Cependant, des études récentes réalisées sur des populations hétérogènes, médicales et chirurgicales, et de gravité variable, ont apporté quelques nuances quant à l'apport large en glutamine qui était préconisé. Leurs conclusions évoquant l'absence d'effet bénéfique de la glutamine [2,23], voir même une augmentation de la mortalité [2,3] ont été largement critiquées par les experts. Néanmoins, il semblerait qu'un apport excessif en glutamine en soit la cause. Aussi la volonté d'administrer la glutamine de manière plus adaptée, ont amené les sociétés savantes [4,5] à réajuster leurs recommandations. Du fait de son instabilité, la glutamine n'est pas présente dans les solutions de nutrition parentérale. Son apport sous forme de dipeptide par voie parentérale est donc nécessaire. Les recommandations publiées conjointement par la société française d'anesthésie réanimation (SFAR), la société de réanimation et de langue française (SRLF) et la société francophone de nutrition clinique et métabolique (SFNEP) proposent d'associer à la nutrition parentérale exclusive, de la glutamine intra veineuse à la posologie de 0,35 g/kg/jour pendant une période minimale de 10 jours en absence de choc ou de défaillance multiviscérale.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les pratiques professionnelles du service concernant la prise en charge nutritionnelle et notamment la supplémentation en glutamine chez les patients admis en réanimation pour la prise en charge post opératoire d'une chirurgie digestive carcinologique programmée et pour laquelle une nutrition parentérale totale d'au moins 5 à 10 jours était prévisible. Les objectifs secondaires étaient la surveillance d'effets indésirables inhérents à cette supplémentation, l'évaluation de la dose cumulée journalière d'insuline, la durée de séjour en réanimation et la mortalité ainsi que la recherche des complications infectieuses et chirurgicales.

### **3. Patients et méthode**

#### Type d'étude

Ce travail était une étude rétrospective de type AVANT – APRES dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP), réalisé au sein du service de réanimation chirurgicale Picard de l'hôpital Brabois du CHRU de Nancy. La période d'inclusion s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 mars 2016.

Une consultation auprès du Comité de protection de la personne Est III n'a pas retenu la nécessité d'un consentement éclairé. Une requête était réalisée auprès du service informatique de l'établissement afin d'obtenir la liste complète des patients. La base de données du service dont sont issus les résultats est déclarée à la CNIL sous le n°1771922 v0.

#### Patients

Etait inclus dans l'étude, les patients admis en réanimation chirurgicale pour la prise en charge post opératoire d'une chirurgie carcinologique et pour laquelle une nutrition parentérale totale de 5 à 10 jours était prévisible. Les chirurgies éligibles étaient donc les oesophagectomies, les duodéno-pancréatectomies céphaliques, les duodéno-pancréatectomies totales et les gastrectomies totales ou partielles.

Les critères d'exclusion étaient : les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les chirurgies non programmées, non carcinologiques, la présence d'une contre-indication à la glutamine (insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les insuffisances hépatocellulaires avec un TP inférieur à 50%, les défaillances multiviscérales), les chirurgies avec reprise d'une alimentation orale précoce et la présence d'une jéjunostomie d'alimentation.

#### Déroulement de l'étude

Un premier audit rétrospectif a été réalisé du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2014 à partir des dossiers des patients, appelé période AVANT. Les différentes données ont été recueillies puis analysées afin d'évaluer les pratiques professionnelles du service par rapport aux recommandations en vigueur. Au décours de cette première phase, suite à l'objectivation d'écarts aux bonnes pratiques en comparaison aux recommandations, une réunion médicale le

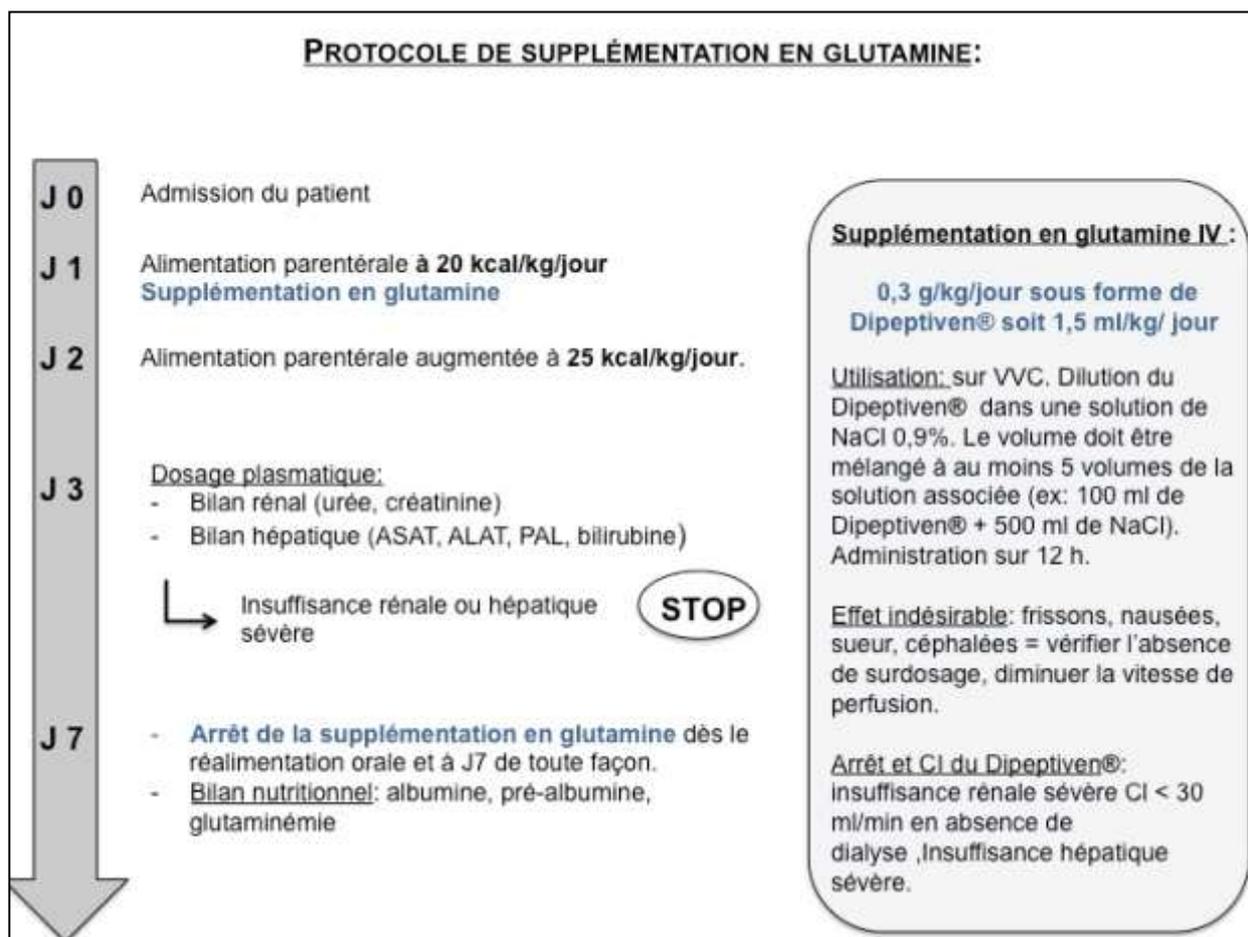
21 janvier 2015 a été réalisée afin de communiquer les résultats, de cibler et de définir les mesures correctrices. Un protocole de supplémentation en glutamine avec surveillance des effets secondaires a été mis en place. Ces mesures ont été communiquées et adoptées par la collectivité médicale et paramédicale du service de réanimation chirurgicale Picard du CHRU de Nancy sur la période allant du 22 janvier au 31 mars 2015. La deuxième partie de l'étude consistait en l'application de la procédure de supplémentation, appelée période APRES. Les patients ont été inclus prospectivement et les données ont été recueillies rétrospectivement sur une période allant du 1<sup>er</sup> avril 2015 au 31 mars 2016. Nous avons ensuite comparé ces données à la période AVANT et analysé les résultats afin de répondre aux objectifs secondaires.

### Protocole

La supplémentation en glutamine (Dipeptiven<sup>®</sup>, Fresenius-Kabi, Bad-Homburg, Germany) était effectuée exclusivement par voie veineuse centrale. Les posologies d'administration retenues étaient de 0,3 g/kg/jour afin de ne pas dépasser un apport maximum à 1,5 g de protéines/kg/jour. Les protéines ne devant pas représenter plus de 30% de l'apport calorique total. Les apports protéiques apportés par la glutamine sont de 0,2 g/ml. La supplémentation était effectuée sur une période de 7 jours maximum, devant la sortie précoce des patients de notre service (**Figure 3**).

L'alimentation parentérale stricte était débutée à J1 à 20 kcal/kg/jour, puis majorée à 25 kcal/kg/jour à J2. Ces apports caloriques étaient calculés sur le poids habituel pour un IMC entre 18 et 30 kg/m<sup>2</sup>, sur le poids ajusté (= poids idéal + 0,25 (poids réel – poids idéal) pour les IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> et sur le poids idéal selon la formule de Lorentz pour les IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>. L'alimentation parentérale était effectuée par Smofkabiven<sup>®</sup> (Fresenius-Kabi, Germany) et comportait 8 g d'azote/L, 127g de glucide/L et 38g de lipide/L. L'alimentation parentérale était la même au cours des deux périodes. Une supplémentation en oligo-éléments (Decan<sup>®</sup>, Aguetant, Lyon, France) et vitamines (Cernevit<sup>®</sup>, Baxter, Guyancourt, France) était effectuée séparément sur une durée de 6h.

L'insuline utilisée au sein de notre service était l'Umuline Rapide<sup>®</sup> (Lilly France Sas) selon le protocole habituel du service mis en place depuis plusieurs années.



**Figure 3 :** Protocole de supplémentation en glutamine

### Recueil des données

Les données démographiques recueillies étaient: l'âge, le sexe, les antécédents cardiovasculaires, respiratoires, carcinologiques, insuffisance rénale chronique, diabète et son traitement (ADO - insuline), les habitudes (tabagisme, exogénose, toxicomanie). La durée de séjour en réanimation, la durée totale du séjour hospitalier, la mortalité en réanimation et le score IGS2 à l'admission étaient recherchés.

Le statut nutritionnel du patient était recueilli et comprenait le poids à l'admission, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'une perte de poids récente et le diagnostic de dénutrition basé sur les recommandations internationales détaillées dans le **tableau 1**. Il était aussi recherché une prise en charge nutritionnelle pré opératoire (renutrition, immunonutrition de type Oral Impact®, jéjunostomie d'alimentation), la valeur du dosage de l'albumine et de la pré-albumine en pré et post opératoire.

<b>DÉNUTRITION</b>	<b>DÉNUTRITION SÉVÈRE</b>
IMC < 19 kg/m <sup>2</sup> (< 21 kg/m <sup>2</sup> pour les plus de 70 ans) <b>et/ou</b> une perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois <b>et/ou</b> albuminémie < 30 g/L (< 35g/L pour âge > 70 ans)	IMC < 16 kg/m <sup>2</sup> (< 18 kg/m <sup>2</sup> pour les plus de 70 ans) <b>et/ou</b> une perte de poids ≥ 10% en 1 mois ou ≥ 15% en 6 mois <b>et/ou</b> albuminémie < 20 g/L (< 30g/L pour âge > 70 ans)

**Tableau 1 :** Critères de dénutrition selon l’HAS 2007 [24] et de l’ATIH 2010 [25]

Le type de chirurgie et les caractéristiques anatomopathologiques de la lésion étaient recueillis. Les complications post opératoires ont été recherchées avec notamment la présence ou non de complications chirurgicales (fistule, péritonite, hémorragie), de complications infectieuses (pneumopathie, infection de cathéter, urinaire). Les complications infectieuses étaient définies selon les recommandations en vigueur issues du Comité Techniques des Infections Nosocomiales et des Infections Liés aux Soins (CTINILS) [26,27] (Annexe 1).

Concernant la prise en charge nutritionnelle, il était relevé pour chaque patient les apports journaliers hydriques (ml/kg), caloriques (kcal/kg), protéiques (g/kg), la consommation en insuline journalière ainsi que la mise en place ou non d’une supplémentation en glutamine.

Une surveillance du traitement par glutamine était effectuée avec notamment la réalisation à J3 d’un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale) et rénal (urée, créatinine plasmatique et urinaire). De même il était réalisé un dosage de la glutamine par aminogramme dès l’arrêt de la supplémentation. L’aminogramme était réalisé par chromatographie 12h après la fin de la perfusion afin de limiter les erreurs de dosage. Il ne nécessitait pas de prélèvement supplémentaire et était réalisé sur un reliquat de sang sur un tube de biochimie utilisé pour le contrôle biologique habituel.

### Analyse statistique

L’analyse statistique a été réalisée à l’aide du logiciel SAS, version 9.3 Elle a comporté une comparaison des caractéristiques des patients, des caractéristiques chirurgicales et nutritionnelles (statut, supplémentation) entre les deux temps de l’observation (dits AVANT-APRES). Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type

les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence. Les caractéristiques sus-citées ont été comparées entre les deux temps, pour les variables quantitatives, par un test de Student, et pour les variables qualitatives par un test du Chi-Deux. Le seuil de signification ( $p$ ) retenu était de 5 %.

#### 4. Résultats

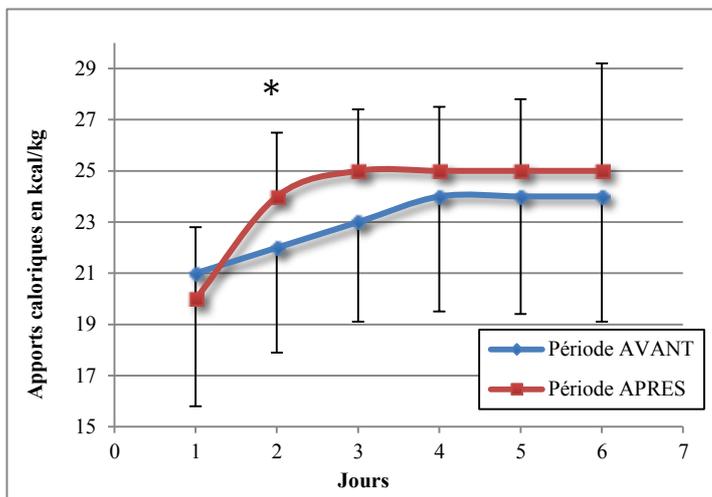
Au cours de la période AVANT, 61 dossiers ont été analysés. Etaient écartés les patients qui bénéficiaient d'une réalimentation orale précoce (n=1), les patients avec une jéjunostomie d'alimentation (n=2), les chirurgies non carcinologique (n=3). Cinquante-cinq patients restaient ainsi éligibles à cette étude. N'étaient pas inclus, 2 patients pour défaut de données. Au total, 53 dossiers ont été exploités au cours de la période AVANT. Au cours de la période APRES, 49 patients répondaient aux critères d'inclusion et bénéficiaient d'une supplémentation en glutamine. Les caractéristiques démographiques n'étaient pas différentes entre les deux populations (**Tableau 2**).

Caractéristiques	Période AVANT	Période APRES	p
	n = 53	n = 49	
Age (années)	66 ± 12	64 ± 10	ns
Sexe masculin	31 (59%)	33 (67%)	ns
IGS2	29 ± 9	29 ± 9	ns
<u>Antécédents</u>			
- Cardio-vasculaire	34 (64%)	26 (53%)	ns
- Insuffisance rénale chronique	5 (9%)	3 (6%)	ns
- Respiratoire (IRC, BPCO)	9 (17%)	3 (6%)	ns
- Carcinologique	10 (19%)	11 (22%)	ns
- Diabète	12 (23%)	16 (32%)	ns
- sous ADO	5 (9%)	7 (14%)	ns
- sous insuline	5 (9%)	11 (22%)	0,0709
<u>Habitudes</u>			
- Tabagisme	8 (15%)	10 (20%)	ns
- Exogénose	6 (11%)	5 (10%)	ns
<u>Statut nutritionnel</u>			
- Poids à l'admission (kg)	73 ± 16	75 ± 18	ns
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 7	26 ± 5	ns
- Dénutrition	29 (55%)	26 (53%)	ns
- Dénutrition sévère	18 (34%)	16 (33%)	ns
- Renutrition pré-opératoire	13 (25%)	13 (27%)	ns
- Immunonutrition pré-opératoire	50 (94%)	47 (96%)	ns
<u>Type de chirurgie</u>			ns
- DPC	41 (76%)	30 (61%)	
- Duodéno-pancréatectomie totale	1 (2%)	3 (6%)	
- Oesophagectomie	8 (15%)	11 (22%)	
- Gastrectomie partielle	0 (0%)	1 (2%)	
- Gastrectomie totale	3 (6%)	4 (8%)	

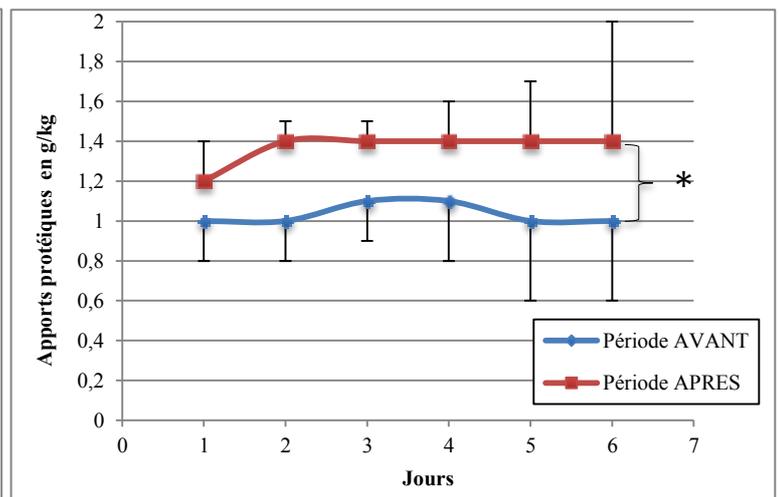
**Tableau 2** : Caractéristique de la population au cours de la période AVANT et APRES  
*(Test du Chi-2 pour les variables qualitatives, Student pour les variables quantitatives)*  
 DPC : duodéno-pancréatectomie-céphalique ; BPCO : broncho-pneumopathie obstructive ; IRC :  
 insuffisance respiratoire chronique ; ADO : antidiabétique oraux

## Statut nutritionnel

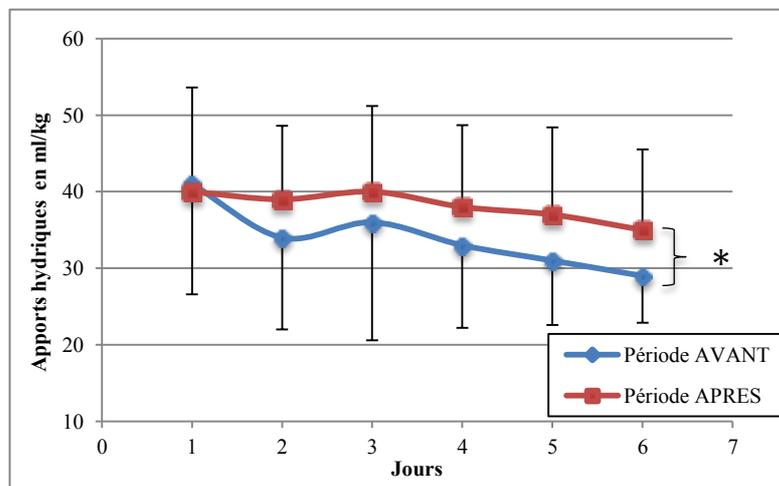
Les apports caloriques à J1 ( $21 \pm 5,2$  kcal/kg/j vs  $20 \pm 2,8$  kcal/kg/j ;  $p = 0,4595$ ) et à J6 ( $24 \pm 4,9$  kcal/kg/j vs  $25 \pm 4,2$  kcal/kg/j ;  $p = 0,9421$  ; **Figure 4a**) n'étaient significativement pas différents. Les apports caloriques optimaux étaient atteints plus rapidement (J2) au cours de la période APRES ( $22 \pm 4,1$  kcal/kg/j vs  $24 \pm 2,5$  kcal/kg/j ;  $p = 0,0032$  ; **Figure 4a**). Les durées moyennes de nutrition parentérale étaient identiques. Une différence significative était retrouvée pour les apports protéiques tout au long du séjour avec une moyenne de  $1 \pm 0,1$  g/kg/jour sur la période AVANT et  $1,4 \pm 0,1$  g/kg/jour sur la période APRES ( $p < 0,0001$  ; **Figure 4b**). Enfin, les apports hydriques étaient supérieurs au cours de la période APRES ( $p < 0,05$  ; **Figure 5**)



**Figure 4a :** Répartition des apports caloriques journaliers entre les deux populations (\*  $p < 0,05$ )



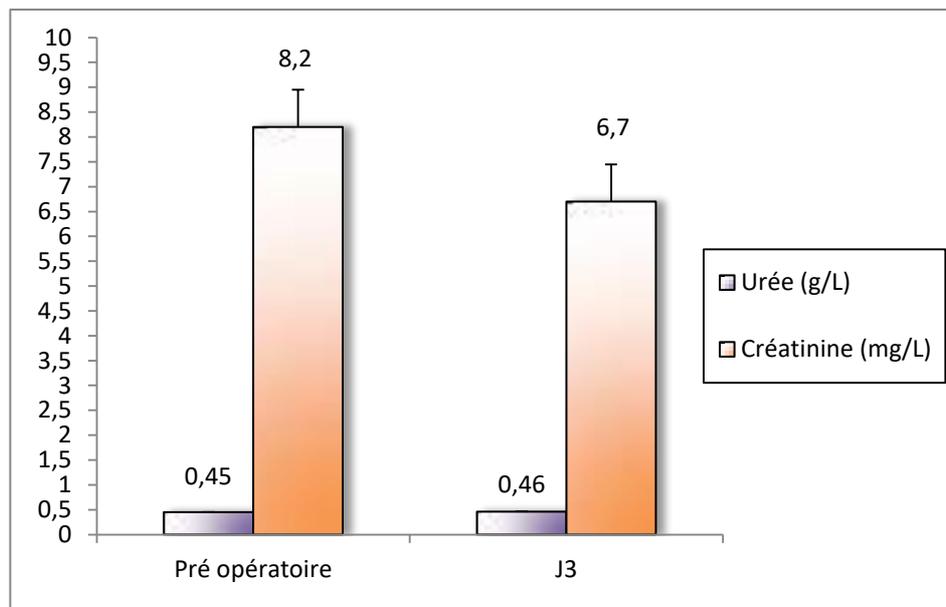
**Figure 4b :** Répartition des apports protéiques journaliers entre les deux populations (\*  $p < 0,05$ )



**Figure 5 :** Répartition des apports hydriques journaliers au cours des deux périodes (\*  $p < 0,05$ )

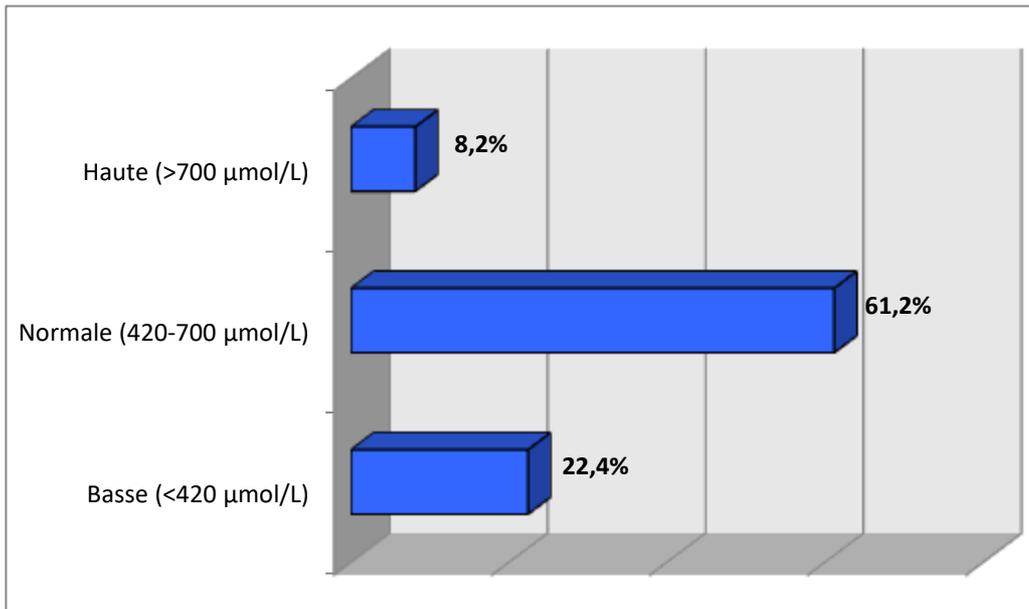
## Supplémentation en glutamine

Un seul patient soit 2% de la population bénéficiait d'une supplémentation en glutamine au cours de la période AVANT. Au cours de la période APRES, 49 patients répondaient aux critères d'inclusion et bénéficiaient d'une supplémentation en glutamine. Les posologies de supplémentation étaient en moyenne de  $0,3 \pm 0,0$  g/kg/jour avec une durée moyenne de  $5,6 \pm 0,9$  jours. Les motifs d'arrêt précoce (avant J7) de la supplémentation étaient une réalimentation entérale par sonde naso-jéjunale (n=3 ; 6%), une réalimentation orale (n = 6 ; 12%), une sortie précoce de réanimation (n=1 ; 2%) et l'apparition d'une cytolyse hépatique au 3<sup>ème</sup> jour (n= 1 ; 2%). La supplémentation en glutamine n'était pas associée à une dégradation de la fonction rénale au cours du séjour (**Figure 6**).



**Figure 6:** Evolution des moyennes de l'urée et de la créatinine au cours de la supplémentation en glutamine

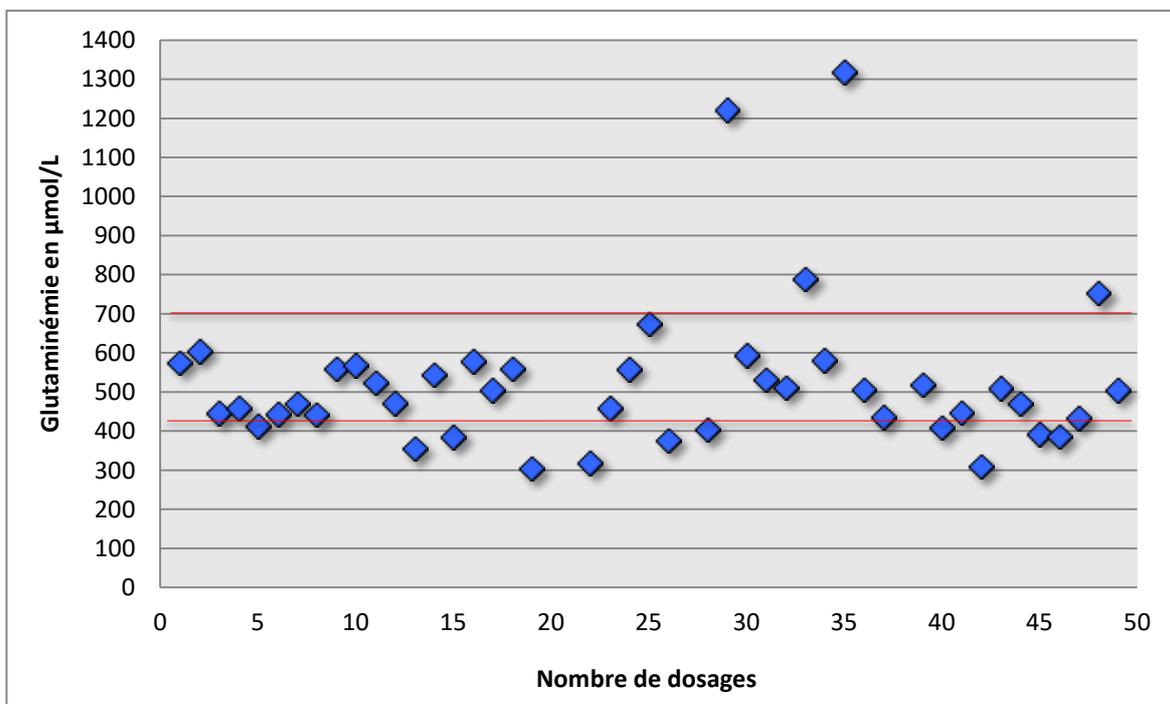
Au décours de la supplémentation, un dosage de la glutamine plasmatique était effectué chez 45 patients (92%). La médiane des dosages était de  $505 \mu\text{mol/L}$  (IQR=126). La répartition montrait 8% (n=4) de dosages hauts ( $> 700 \mu\text{mol/L}$ ), 61% (n=30) de dosages normaux (420 à  $700 \mu\text{mol/L}$ ) et 22% (n=11) de dosages bas ( $< 420 \mu\text{mol/L}$ ) (**Figure 7**).



**Figure 7:** Dosage plasmatique de la glutamine après supplémentation

La répartition des dosages en glutamine est représentée par la **Figure 8**.

Dans la classe glutaminémie haute, 2 étaient liés à des erreurs de prélèvements réalisés pendant la perfusion de glutamine. Les deux autres patients présentaient des dosages dans les limites supérieures à la normale à 790 et 754 µmol/L respectivement.



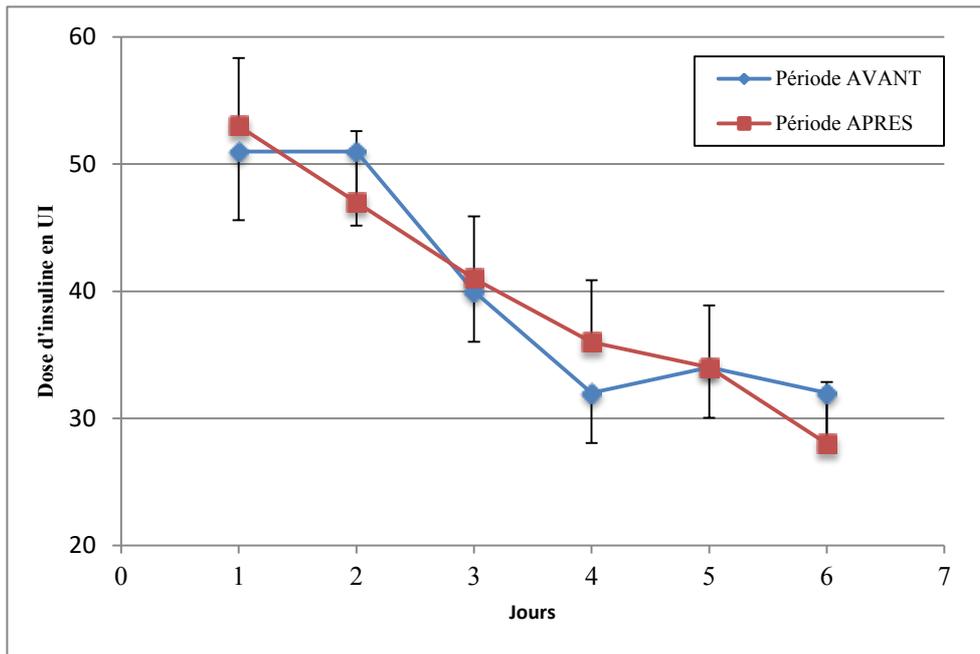
**Figure 8:** Répartition des dosages en glutamine

## Objectifs secondaires

Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les complications infectieuses ou chirurgicales (**Tableau 3**). Il en était de même pour la consommation moyenne journalière en insuline (**Figure 9**) et la consommation moyenne totale en insuline ( $285 \pm 262$  UI vs  $278 \pm 269$  UI). Les durées moyennes de séjour en réanimation ( $9 \pm 6,7$  j vs  $8 \pm 2,4$  j ;  $p = 0,2869$ ) et en post-réanimation ( $13 \pm 11,6$  j vs  $11,6 \pm 8,3$  j ;  $p = 0,4300$ ), n'étaient pas différentes. La mortalité était de 7,5% (n=4) au cours de la période AVANT et 2% (n=1) au cours de la période APRES, cette différence n'étant pas significative ( $p = 0,1981$ ).

	<b>Période AVANT</b> n total = 53	<b>Période APRES</b> n total = 49	<b>p (Chi – 2)</b>
<u>Complications infectieuses :</u>			
- pneumopathies	15 (28%)	8 (16%)	0,1482
- infections urinaires	1 (2%)	1 (2%)	0,9553
- infections de cathéter	0	0	.
<u>Complications chirurgicales :</u>	19 (36%)	11 (22%)	0,1378
- hémorragie	5 (9%)	4 (8%)	
- fistule	6 (11%)	3 (6%)	
- péritonite	2 (4%)	1 (2%)	
- collection intra-abdominale	2 (4%)	2 (4%)	
- autres (chylothorax, sd occlusif, hémothorax)	4 (8%)	2 (4%)	

**Tableau 3 :** Complications infectieuses et chirurgicales au cours des deux périodes



**Figure 9:** Evolution des doses moyennes journalières d'insuline / Erreurs types sur la moyenne

## 5. Discussion

Cette EPP, réalisée au sein de notre service de réanimation chirurgicale, nous a permis de mettre en évidence des écarts de pratique concernant la supplémentation en glutamine lors de la nutrition parentérale exclusive au décours de chirurgies digestives carcinologiques majeures. La mise en place d'un protocole de supplémentation en glutamine conformément aux recommandations a permis de corriger ce défaut. Aucun surdosage, ni effet adverse n'étaient mis en évidence. Une tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité était constatée mais sans atteindre la significativité.

### Intérêt de la supplémentation en glutamine

Notre travail laisse à penser, qu'il y aurait des bénéfices à supplémenter en glutamine des populations ciblées. L'impact clinique positif de la glutamine chez les patients chirurgicaux sous nutrition parentérale exclusive [28,29,30] est maintenant clairement établi et étayé par de nombreuses données expérimentales. Au cours du premier audit, seul un patient bénéficiait d'une supplémentation par glutamine. La mise en évidence de pratiques discordantes au sein de notre service, nous paraît critiquable. Différentes hypothèses peuvent être apportées afin d'expliquer ce constat :

Tout d'abord, les récentes controverses suite à la publication de l'étude REDOX [2] en 2013 ont pu semer le doute quant à son utilisation chez les patients de réanimation. Cette étude, attendue avec impatience par de nombreux experts, retrouvait des résultats inattendus. Il s'agissait d'une étude multicentrique comprenant 1223 patients, ventilés mécaniquement et en défaillance multiviscérale. Les patients étaient tirés au sort pour recevoir une supplémentation en antioxydant, en glutamine, les deux simultanément ou un placebo. La glutamine était administrée par voie parentérale et entérale à des posologies élevées (0,50 g/kg en IV et 30 g en entérale). Les résultats montraient une augmentation de la mortalité à 28 jours chez les patients ayant reçu de la glutamine (32,4% vs 27,2%,  $p=0,05$ ) ainsi qu'une mortalité hospitalière et à 6 mois significativement plus élevées (43,7% vs 37,2%  $p=0,02$ ). Leurs conclusions étaient donc « que l'administration précoce de glutamine chez les patients gravement malades avec défaillance multiviscérale était nuisible », les amenant à remettre en question l'intérêt de la supplémentation en glutamine. Ces conclusions bien qu'éloquentes,

restent néanmoins à interpréter avec prudence. En effets, les doses de glutamine administrées étaient bien supérieures aux doses recommandées (2 à 3 fois) et l'évaluation de la morbi-mortalité était effectuée sur des sous-groupes de patients sévères. De même, on ne retrouvait aucune information concernant le type de nutrition utilisé ou les apports caloriques prodigués. Enfin, cette étude s'intéressait principalement à des patients médicaux sévères. Aussi, la généralisation de ces conclusions à la population chirurgicale et notamment la chirurgie digestive oncologique majeure, semble déraisonnable.

Un autre point à aborder, reste le rôle potentiel de la glutamine dans la prolifération tumorale. La glutamine est le substrat énergétique préférentiel des cellules à renouvellement rapide. Aussi, la crainte que celle-ci puisse stimuler la croissance tumorale a été soulevée par de nombreux auteurs. Certains travaux expérimentaux [31] réalisés sur des modèles de cellules cancéreuses ont montré une dépendance oncogénique des cellules tumorales à la concentration en glutamine. Néanmoins les études cliniques récentes n'ont pas permis de montrer l'augmentation du volume tumoral ou une moindre réponse aux traitement anticancéreux chez des patients supplémentés par glutamine sur une courte période [32,33]. Par ailleurs, d'autres travaux récents suggèrent même une place potentielle de celle-ci comme adjuvant au traitement anti-cancéreux dans le but de réduire la toxicité aigüe induite par la radio-chimiothérapie [34,35].

Enfin son coût moyen, estimé à 35 euros par patient et par jour, peut être un frein à son utilisation dans une société où les restrictions budgétaires sont au premier plan.

Bien que notre étude ne permettait pas de mettre en évidence de significativité, une tendance à la baisse des complications infectieuses et chirurgicales (Tableau 3) ainsi qu'une baisse de la mortalité étaient observées. La diminution des complications infectieuses et notamment des pneumopathies nosocomiales, est conforme aux résultats des différentes études dans ce domaine. Dans une méta-analyse publiée par Novak et al. [29] en 2002, l'analyse du groupe chirurgical, regroupant huit études, dont cinq en chirurgie carcinologique digestive, retrouvait une réduction significative des complications infectieuses. Une méta-analyse plus récente, publiée par Zazzo [36] en 2010, retrouvait des données similaires. Les chirurgies étudiées étaient principalement des chirurgies digestives carcinologiques. Une baisse des complications infectieuses était notée lorsque la glutamine était utilisée par voie parentérale à des posologies supérieures à 0,2 g/kg/jour. L'association d'une supplémentation en glutamine à la nutrition parentérale semble donc associée à une réduction de la morbidité infectieuse

après une chirurgie digestive majeure. Concernant les complications chirurgicales, une baisse était là aussi observée avec notamment une diminution de la survenue de fistule. L'incidence des fistules est variable en fonction des chirurgies étudiées. Elle varie entre 10 et 15% pour les duodéno pancréatectomies céphaliques [37] et 3 à 30% pour les oesophagectomies [38]. Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la survenue des fistules dont la présence d'une dénutrition. Aussi l'amélioration du statut nutritionnel apportée par la glutamine ainsi que son rôle sur le tube digestif pourrait être une explication [11,13].

### Dénutrition et adéquation des apports nutritionnels

Concernant le statut nutritionnel de nos patients, de nombreuses particularités étaient mises en évidence par rapport aux patients standard étudiés dans la littérature. En effet, dans notre travail, plus de la moitié des patients présentaient une dénutrition pré-opératoire (Tableau 1). Cette dénutrition pouvait être qualifiée de sévère dans plus de deux-tiers des cas. La dénutrition chez les patients cancéreux ayant à subir une chirurgie lourde est fréquente [39,40]. Les conséquences médico-économiques qui en découlent, sont non négligeables avec une augmentation de la mortalité à 6 mois [4], de la morbidité et de la durée de séjour responsables d'un surcoût annuel estimé en France à plus de 10 millions d'euros [41]. Ce constat a conduit les experts [42] à recommander la réalisation systématique, d'une analyse du risque nutritionnel pré-opératoire par une stratification du risque en quatre grades. Les patients dénutris devant subir une chirurgie à risque élevé de morbidité sont cotés grade nutritionnel 4 (GN4). En conséquence, la totalité de nos patients dénutris auraient dû recevoir « une assistance nutritionnelle pré-opératoire d'au moins 7 à 10 jours » Or, dans notre travail, seul 25 et 27% des patients présentant une dénutrition, bénéficiaient de cette assistance nutritionnelle pré-opératoire. Cette faible valeur peut s'expliquer de différentes façons :

La première est le diagnostic de dénutrition, pas toujours aisé, lié principalement à une définition certes standardisée [24,25] mais complexe. De plus, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen au sein de notre population était de 26 kg/m<sup>2</sup>. La valeur de cet IMC contraste avec l'IMC attendu d'un patient dénutri. Les critères anthropométriques et biologiques retenus pour dépister une dénutrition, en situation de surpoids ou d'obésité, ont pu être pris à défaut et masquer une dénutrition [43].

Une autre raison possible est l'urgence thérapeutique, notamment chirurgicale, liée au caractère carcinologique des lésions. Le rapport bénéfice-risque d'une renutrition pré-opératoire aux dépens d'une chirurgie précoce, est parfois difficile à appréhender. Néanmoins son intérêt chez les patients dénutris est maintenant clairement établi [44,45], puisqu'elle concourt à une réduction de 10% de la morbidité post-opératoire.

Enfin, l'organisation du parcours de soins du patient et le rôle de chaque intervenant (anesthésistes – chirurgiens) dans l'évaluation du statut nutritionnel reste à déterminer.

La dénutrition protéino-énergétique est associée à une baisse des réserves en glutamine. La modification du métabolisme protéique, induit par le stress opératoire ne fait qu'approfondir ce déficit. Dans notre étude, il persistait pour 22% de nos patients une glutaminémie basse après la supplémentation (Figure 7). Ces données nous laissent penser qu'il existait probablement un déficit profond pré-opératoire pour ces patients. De même que des valeurs plasmatiques basses en glutamine ( $< 420 \mu\text{mol/L}$ ) sont associées à une surmortalité [9], des valeurs plasmatiques hautes ( $> 930 \mu\text{mol/L}$ ) le sont aussi [46]. Aussi l'identification des populations à risque de surdosage est nécessaire. Dans notre étude, deux patients seulement présentaient un dosage subnormal (790 et 754  $\mu\text{mol/L}$ ). Ces valeurs restaient néanmoins inférieures aux doses toxiques retrouvées dans la littérature et n'étaient pas associées dans notre étude à une surmortalité.

Les apports caloriques recommandés [42] au cours de l'alimentation parentérale après une chirurgie carcinologique ne sont pas différents des autres chirurgies. Les apports proposés sont de 25 à 30 kcal/kg/jour dont 1,2 à 1,5 g de protéines/kg. Dans notre travail, les apports caloriques étaient inférieurs aux apports préconisés, avec une moyenne comprise entre 20 et 25 kcal/kg/jour (Figure 4a). La crainte de survenue d'un syndrome de renutrition inappropriée (SRI) chez ces sujets dénutris ou d'une surnutrition en sont probablement la cause. Cependant, ces apports caloriques modérés étaient associés dans notre étude à un apport protéique non optimal au cours de la période AVANT. La mise en place d'un protocole de supplémentation en glutamine a permis de corriger en partie ces défauts. En effet, les cibles caloriques étaient atteintes plus rapidement et la supplémentation en glutamine permettait une optimisation des apports protéiques (Figure 4b).

Concernant les besoins en insuline et contrairement aux études dans ce domaine [8,21], aucune différence significative n'était mise en évidence (Figure 9). Cependant, nous constatons que les besoins en insuline étaient peu différents entre les deux périodes et cela alors même que les cibles caloriques étaient supérieures et qu'une proportion plus importante de patients diabétiques insulino-requérants étaient présents, au cours de la deuxième période. Aussi il semblerait que la glutamine puisse jouer un rôle dans la régulation glycémique des patients en post opératoire de chirurgies lourdes.

### Limites de l'étude

Plusieurs limites existent dans notre étude. En effet, il est possible que nous ayons mal évalué la prise en charge nutritionnelle pré-opératoire des patients préparés hors de notre établissement (nous n'avons pas eu accès à leur dossier). Concernant l'évaluation de la mortalité, seuls les décès survenant au cours du séjour de réanimation ou de chirurgie digestive étaient analysés. L'absence de données à 28 jours ou à 6 mois, rend ces résultats peu comparables aux autres études. Concernant les complications chirurgicales, plusieurs limites sont là aussi à noter : Premièrement, les données ont été recueillies à deux périodes différentes sur une durée de trois ans. La baisse des complications chirurgicales pourrait donc être attribuée à une amélioration des pratiques chirurgicales. Cette explication, bien que possible est néanmoins atténuée par le fait que nos opérateurs étaient toujours les mêmes chirurgiens séniors et expérimentés. Deuxièmement, seules les complications survenant au cours du séjour dans notre service ont été recueillies. Or les fistules surviennent en général dans les dix jours post-opératoires. Ainsi une sous-estimation de ces complications reste possible, puisque nous n'avons pas analysé les complications en dehors de notre service. Enfin, nous n'avons pas utilisé la classification de référence de Clavien et Dindo [47] pour évaluer et classer nos complications chirurgicales. Le dernier point à aborder reste le manque de puissance de notre étude lié principalement à la taille de notre population. Celui-ci est probablement responsable de l'absence de significativité observée dans notre travail.

## **6. Conclusion**

Des écarts de pratique ont été corrigés suite à l'application d'un protocole de supplémentation en glutamine lors de la nutrition parentérale exclusive au décours d'une chirurgie digestive carcinologique. Cette supplémentation n'a pas conduit à un surdosage dans cette population ni d'effet adverse. La tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité devra être confirmée sur une plus large cohorte.

#### IV. PERSPECTIVE ET CONCLUSION

La glutamine apparaît comme un pharmanutrimement intéressant par ses différents effets bénéfiques dans une population ciblée et notamment chez les patients nécessitant une chirurgie oncologique majeure. Sa mise en place doit être codifiée et une surveillance doit être effectuée afin de limiter les effets indésirables. La durée de supplémentation doit rester courte devant l'absence de documentation concernant l'effet de la supplémentation en glutamine sur les cellules cancéreuses sur une période prolongée. Elle doit être interrompue dès la reprise d'une alimentation orale ou entérale. Un dosage de la glutamine en pré-opératoire et une supplémentation adaptée aux besoins des patients pourraient être une piste à envisager, afin de limiter les risques de toxicité. Néanmoins, le délai d'obtention des résultats, estimé à une semaine au sein de notre centre, rend cette possibilité pour l'instant illusoire.

Au cours de notre travail, les autres données de l'aminogramme nous ayant permis de connaître le taux de glutaminémie n'ont pas été analysées. De nombreuses études se sont intéressées à l'étroite relation existant entre l'arginine, la citrulline et la glutamine. Boelens et al. [48,49] ont été les premiers à confirmer l'existence de cette relation chez des souris. Le concept était que la glutamine intestinale conduisait à la libération par le tube digestif de citrulline, elle-même secondairement convertie en arginine par le rein. Des études ultérieures réalisées chez l'homme [50] ont confirmé cette hypothèse et montré que 64% de la glutamine contribuait à la synthèse de l'arginine à partir de la citrulline plasmatique. Aussi, des études récentes [51] ont suggéré la possibilité que l'effet bénéfique de la glutamine pourrait être directement lié à la synthèse d'arginine via la citrulline intestinale. Une étude plus approfondie de ces interactions pourrait peut-être nous aider à appréhender les effets de la supplémentation en glutamine sur les autres AA.

Bien que notre étude ne s'intéressait pas directement à la prise en charge nutritionnelle pré-opératoire, des écarts de pratique ont pu être mis en évidence par rapport aux recommandations de 2010 [42]. Aussi une stratégie de dépistage systématique des patients dénutris et une orientation du patient dans un parcours de soins adapté et simplifié doivent être envisagés. Le rôle de chaque intervenant (chirurgien - anesthésiste - oncologue - médecin traitant) doit être clairement défini afin de répondre au mieux aux besoins du patient. La prise

en charge nutritionnelle pré-opératoire devrait être discutée systématiquement au cours des réunions de concertations pluridisciplinaires.

La prévalence du syndrome de renutrition (SRI) n'est pas bien connue. Néanmoins, un risque existe pour tous sujets dénutris ou dont les apports alimentaires ont été fortement réduits depuis plus de 5 jours. De nombreux facteurs de risques ont été identifiés [52], dont parmi eux, la présence d'une néoplasie, d'une anorexie, un âge avancé (>70 ans). Aucun moyen de dépistage n'existe au sein de notre service. Aussi les critères issus des recommandations de 2006 [53] du *National Institute of Health and Clinical Excellence* pourraient être intéressants à utiliser. Il s'agit de critères simples et précis, permettant d'identifier les patients à haut risque (Annexe 2). Ce dépistage, ainsi que des dosages réguliers de la phosphorémie et de la magnésémie, pourraient nous permettre de mettre en place des stratégies de prévention du SRI par adaptation des apports caloriques post-opératoires. De même, les apports caloriques des patients non à risque pourraient être optimisés.

Cette EPP, s'intégrant dans une volonté de formation médicale continue, nous a permis de mettre en évidence des écarts de pratique concernant la supplémentation en glutamine et d'en corriger les défauts conformément aux recommandations. Un important travail reste cependant à accomplir dans la prise en charge nutritionnelle pré et post-opératoire de ces patients à risque. La mise en place d'une stratégie de dépistage systématique des patients dénutris et une orientation du patient dans un parcours de soins adapté et simplifié ainsi que la détermination de la place de chaque intervenant dans ce parcours conformément aux recommandations, pourrait faire l'objet d'autres travaux.

## ANNEXES

### ANNEXE 1

Définition des infections associées aux soins selon le Comité Techniques des Infections Nosocomiales et des infections Liés aux Soins (CTINILS) de 2007 [26,27].

#### PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

= Pneumopathie survenant dans les 48h après l'admission à l'hôpital. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques **et** radiologiques +/- microbiologiques.

- **Critères radiologiques :**

- image évocatrice de pneumopathie (radiographie ou scanner)

- **Critères cliniques :**

Et au moins un des signes suivants :

- sécrétions bronchiques purulentes
- auscultation évocatrice
- toux ou dyspnée ou tachypnée
- altération des échanges gazeux
- assistance respiratoire

Et au moins 2 des signes suivants:

- hyperthermie  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou hypothermie  $< 36^{\circ}\text{C}$
- leucopénie  $< 4000/\text{mm}^3$  ou hyperleucocytose  $> 12\ 000/\text{mm}^3$

- **Critères microbiologies :**

- Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)  $> 10^6$  UFC/ ml
- Lavage bronchio-alvéolaire (LBA)  $> 10^4$  UFC/ml
- Prélèvement distal protégé (PDP)  $> 10^3$  UFC/ml

## **INFECTIONS CATHÉTERS VEINEUSES CENTRAUX**

- **Colonisation :**

- culture quantitative du cathéter
- sans signe clinique d'infection

- **Infection liée au cathéter sans bactériémie secondaire :**

- culture quantitative du cathéter  $\geq 10^3$  UFC/ml

**et**

- signes cliniques d'infection (purulence de l'orifice du cathéter, tunnelite, sepsis régressant à l'ablation du cathéter)

- **Infection liée au cathéter avec bactériémie secondaire :**

Bactériémie survenant dans les 48h encadrant le retrait du cathéter

**et**

Culture positive avec le même microorganisme :

- culture quantitative sur cathéter  $\geq 10^3$  UFC/ml
- culture du site d'insertion

**ou**

Hémocultures périphériques et centrales positives au même microorganisme :

- avec un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture périphérique  $> 5$
- ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique  $> 2$ h, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale.

## INFECTION URINAIRE NOSOCOMIALE

= Infection urinaire survenant 48h après l'admission à l'hôpital. Elle est caractérisée par l'association de critères cliniques **et** bactériologiques.

- **Signes cliniques :**

Au moins 1 des signes suivants :

- hyperthermie > 38°C
- impériosité
- pollakiurie
- brûlures mictionnelles
- douleurs sus-pubiennes

- **Bactériologie :**

- ECBU  $\geq 10^3$  microorganismes / ml et leucocyturie  $\geq$  ou égale  $10^4$  leucocytes /ml
- Si sondage urinaire ou autres abords urinaires dans les 7 jours précédents : ECBU  $\geq 10^5$  bactéries /ml sans qu'il y ait plus de deux espèces isolées

## ANNEXE 2

### **Critères majeurs** (un seul suffit)

Indice de masse corporelle  $< 16 \text{ kg/m}^2$

Perte non intentionnelle de poids  $> 15\%$  en 3 à 6 mois

Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 10 jours

Hypokaliémie, hypophosphatémie ou hypomagnésémie

### **Critères mineurs** (au moins deux)

Indice de masse corporelle  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$

Perte non intentionnelle de poids  $> 10\%$  en 3 à 6 mois

Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 5 jours

Alcoolisme

Traitements (insuline, chimiothérapie, diurétique)

**Annexe 2 :** Critères issus des recommandations du *National Institute of Health and Clinical Excellence* permettant d'identifier les patients à risque de syndrome de renutrition inappropriée. [53]

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. *Journal Officiel* n° 88.
- [2] D. Heyland, J. Muscedere, P.E. Wischmeyer, D. Cook, G. Jones, M. Albert et al. A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368:1489-97.
- [3] A.R.H. van Zanten, F. Sztark, U.X. Kaisers, S. Zielmann, T.W. Felbinger, A.R. Sablotzki et al. High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 312:514-24.
- [4] J.-Y. Lefrant, D. Hurel, N. J. Cano, C. Ichai, J.-C. Preiser et F. Tamion. Nutrition artificielle en réanimation. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* 2014; 33:202-18.
- [5] Canadian Critical Care Nutrition Clinical Practice Guidelines: 2015, [http://criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=25&Itemid=109](http://criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=25&Itemid=109).
- [6] D. K. Heyland et R. Dhaliwal. Role of Glutamine Supplementation in Critical Illness Given the Results of the REDOXS Study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2013; 37: 442-443.
- [7] J.M. Lacey et D.W. Wilmore. Is Glutamine a Conditionally Essential Amino Acid? *Nutr. Rev.* 1990; 48:297-309.
- [8] P. Déchelotte, M. Hasselmann, L. Cynober, B. Allaouchiche, M. Coëffier, B. Hecketsweiler et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit. Care Med.* 2006; 34:598-604.
- [9] H. M. Oudemans-van Straaten, R. J. Bosman, M. Treskes, H. J. van der Spoel, et D. F. Zandstra. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001; 27:84-90.
- [10] F. Maillot, H. Blasco, B. Lioger, A. Bigot, et C. Douillard. Diagnostic et traitement des déficits du cycle de l'urée à l'âge adulte. *Rev. Médecine Interne.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.02.011>
- [11] H. Tremel, B. Kienle, L.S. Weilemann, P. Stehle et P. Fürst. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994; 107:1595-1601.
- [12] N. Li, P. Lewis, D. Samuelson, K. Liboni et J. Neu. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *Am. J. Physiol.* 2004; 287:G726-G733.

- [13] R.R.W. J. van der Hulst, M.F. von Meyenfeldt, N.E.P. Deutz, P.B. Soeters, R.J.M. Brummer, B.K. von Kreel et al. Glutamine and the preservation of gut integrity, *The Lancet* 1993; 341:1363-1365.
- [14] K.A. Kudsk, Y. Wu, K. Fukatsu, C.D. Johnson, R. Wang et M. K. Hanna. Glutamine-Enriched Total Parenteral Nutrition Maintains Intestinal Interleukin-4 and Mucosal Immunoglobulin A Levels. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2000; 24:270-275.
- [15] R. Marion, M. Coëffier, G. Gargala, P. Ducrotté et P. Déchelotte. Glutamine and CXC chemokines IL-8, Mig, IP-10 and I-TAC in human intestinal epithelial cells. *Clin. Nutr.* 2004; vol. 23, 4:579-585.
- [16] T. R. Ziegler, L. G. Ogden, K. D. Singleton, M. Luo, C. Fernandez-Estivariz, D. P. Griffith et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1079-1086.
- [17] U.B. Fläring, O.E. Rooyackers, J. Wernerman et F. Hammarqvist. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin. Sci.* 2003; 104:275-282.
- [18] P.C. Rodas, O. Rooyackers, C. Hebert, A. Norberg et J. Wernerman. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 2012; 122:591-597.
- [19] J.-C. Preiser, P. Devos et G. Van den Berghe. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002; 5:533-37.
- [20] M. J. Borel, P. E. Williams, K. Jabbour, D. Levenhagen, E. Kaizer et P. J. Flakoll. Parenteral Glutamine Infusion Alters Insulin-Mediated Glucose Metabolism. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1998; 22:280-285.
- [21] T. Grau, A. Bonet, E. Minambres, L. Pineiro, J. A. Irlés, A. Robles et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39.
- [22] R. D. Griffiths, K. D. Allen, F. J. Andrews et C. Jones. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002; 18:546-552.
- [23] P. J. D. Andrews, A. Avenell, D. W. Noble, M. K. Campbell, B. L. Croal, W. G. Simpson et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542.
- [24] Haute Autorité de Santé - Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denuitration-proteino-energetique-chez-la-personne-agee](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denuitration-proteino-energetique-chez-la-personne-agee).

- [25] Consignes de codage de l'ATIH. Fascicule spéciale 2010. [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/Fascicule\\_2010.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/Fascicule_2010.pdf)
- [26] SFAR et SRLF. Prévention des infections nosocomiales en réanimation (transmission croisée et nouveau-né exclus). *Annale Française d'anesthésie et de réanimation*. 2009; 28:912-920.
- [27] Comité technique national des infections nosocomiales et liées aux soins (CTINILS). Définitions des infections associées aux soins. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. 2007. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_complet.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf).
- [28] N. Mertes, C. Schulzki, C. Goeters, G. Winde, S. Benzing, K.S. Kuhn et al. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin. Nutr.* 2000; 19:395-401.
- [29] F. Novak, D.K. Heyland, A. Avenell, J.W. Drover et X. Su. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30:2022-2029.
- [30] C.F. Estívariz, D.P. Griffith, M. Luo, E.E. Szeszycki, N. Bazargan, N. Dave et al. Efficacy of Parenteral Nutrition Supplemented With Glutamine Dipeptide to Decrease Hospital Infections in Critically Ill Surgical Patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2008; 32:389.
- [31] G.A. Turowski, Z. Rashid, F. Hong, J.A. Madri et M.D. Basson. Glutamine Modulates Phenotype and Stimulates Proliferation in Human Colon Cancer Cell Lines. *Cancer Res.* 1994; 54:5974-5980.
- [32] L. Alonso Pérez, A. Fernández Vázquez, M.A. Valero Zanuy, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz et A. Herreros de Tejada. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutr. Hosp.* 2010; 25:49-52.
- [33] X. Hébuterne, R.-J. Bensadoun, et le groupe de travail 1. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la pharmaconutrition en cancérologie. *Nutrition Clinique et Métabolique*. 2012; 26:247-268.
- [34] N.R. Jolfaie, S. Mirzaie, R. Ghiasvand, G. Askari et M. Miraghajani. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *J. Res. Med.* 2015; 20:910.
- [35] L.C.A. Cerchietti, A. H. Navigante, M. A. Lutteral, M.A. Castro, R. Kirchuk, M. Bonomi. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous l-alanyl-l-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2006; 65:1330-7.
- [36] J.-F. Zazzo. Place de la pharmaconutrition en périopératoire. *Nutrition Clinique et Métabolique* 2010; 24:178-192.

- [37] A. Sauvanet. Complications chirurgicales des pancréatectomies. *J. Chir.* 2008; 145:103-114.
- [38] C. Mariette et J. P. Triboulet. Complications following oesophagectomy: mechanism, detection, treatment and prevention. *J. Chir.* 2005; 142:348-354.
- [39] L.I. Bruun, I. Bosaeus, L. Bergstad et K. Nygaard. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin. Nutr.* 1999; 18:141-147.
- [40] D.W. Nixon, S.B. Heymsfield, A. E. Cohen, M. H. Kutner, J. Ansley, D.H. Lawson et al. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am. J. Med.* 1980; 68:683-690.
- [41] M. Jean-Claude, P. Emmanuelle, H. Juliette, B. Michèle, D. Gérard, F. Eric et al. Clinical and economic impact of malnutrition per se on the postoperative course of colorectal cancer patients. *Clin. Nutr.* 2012; 31:896-902.
- [42] C. Chambrier, F. Sztark, et groupe de travail de la S. francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et de la S. française d'anesthésie et réanimation (Sfar). Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » 2011.
- [43] N. Farigon, M. Miolanne, F. Montel, S. Dadet, K. Slim, N. Cano et al. Dénutrition du sujet obèse. *Nutrition Clinique et Métabolique* 2015; 29:50-53.
- [44] F. Bozzetti, C. Gavazzi, R. Miceli, N. Rossi, L. Mariani, L. Cozzaglio et al. Perioperative Total Parenteral Nutrition in Malnourished, Gastrointestinal Cancer Patients: A Randomized, Clinical Trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2000; 24:7-14.
- [45] D. K. Heyland, M. Montalvo, S. MacDonald, L. Keefe, X.Y. Su et J. W. Drover. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* 2001; 44:102-111.
- [46] J.-C. Preiser et J. Wernerman. REDOXs Important Answers, Many More Questions Raised! *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2013; 37:566-567.
- [47] D. Dindo, N. Demartines, et P.-A. Clavien. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann. Surg.* 2004; 240:205-213.
- [48] P.G. Boelens, P.A.M. van Leeuwen, C. H. C. Dejong, et N. E. P. Deutz. Intestinal renal metabolism of l-citrulline and l-arginine following enteral or parenteral infusion of l-alanyl-l-[2,15N]glutamine or l-[2,15N]glutamine in mice. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 289:G679-G685.

- [49] P. G. Boelens, G. C. Melis, P. A. van Leeuwen, G. A. ten Have, et N. E. Deutz. Route of administration (enteral or parenteral) affects the contribution of l-glutamine to de novo l-arginine synthesis in mice: a stable-isotope study. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 2006; 291: E683-E690.
- [50] G. C. Ligthart-Melis, M. C. van de Poll, P. G. Boelens, C. H. Dejong, N. E. Deutz, et P. A. van Leeuwen. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87:1282-1289.
- [51] J. C. Marini. Interrelationships between glutamine and citrulline metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016; 19:62-66.
- [52] M. A. Crook. Refeeding syndrome: Problems with definition and management. *Nutrition* 2014; 30:1448-1455.
- [53] National Institute of Health and Clinical Excellence. Nutrition Support for Adults. *National Collaborating Centre for Acute Care.* 2006. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>



---

**RESUME :**

Les récentes recommandations françaises et européennes sur la nutrition artificielle en réanimation ont précisé les indications de la supplémentation en glutamine intraveineuse.

**Objectifs :** L'objectif principal était d'évaluer les pratiques professionnelles concernant la nutrition et la supplémentation en glutamine en post opératoire de chirurgie digestive carcinologique nécessitant une alimentation parentérale exclusive, avant et après la mise en application des recommandations. Les objectifs secondaires étaient la tolérance de cette supplémentation et l'évaluation des complications infectieuses, chirurgicales, la durée de séjour et la mortalité en réanimation, les besoins en insuline.

**Lieux :** Service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Brabois du CHRU de Nancy.

**Patients :** Tous les patients adultes (pts) admis en post opératoire d'une oesophagectomie, duodéno-pancréatectomie céphalique, pancréatectomie totale, gastrectomie totale ou partielle.

**Méthodes :** Un audit rétrospectif (AVANT) était réalisé du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2014. Les données démographiques et nutritionnelles étaient recueillies afin d'évaluer les pratiques professionnelles du service par rapport aux recommandations en vigueur. Des mesures correctrices ont été mises en place ainsi qu'un protocole de supplémentation en glutamine (0,3 mg/kg/j pendant 7 jours). Un audit prospectif (APRES) du 1<sup>er</sup> avril 2015 au 31 mars 2016 a permis de comparer les 2 périodes.

**Résultats :** Dans la série AVANT, 53 pts âgés de  $66 \pm 12$  ans avec 55% de dénutrition malgré un IMC à  $26 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup> étaient inclus. Un seul patient bénéficiait d'une supplémentation en glutamine. Pour les 49 pts âgés de  $64 \pm 10$  ans avec 53% de dénutrition et un IMC à  $26 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> inclus dans la période APRES, la totalité des patients étaient supplémentés. On retrouvait une tendance à la baisse des pneumopathies (28% vs. 16%), des complications chirurgicales (36% vs. 22%), de la mortalité (7,5% vs. 2%) mais sans atteindre le seuil de significativité. La durée de séjour en réanimation ( $9 \pm 6,7$  j vs.  $8,0 \pm 2,4$  j) était similaire. Alors que la glutamine permettait une optimisation des apports protéiques ( $p < 0,001$ ) et que les cibles caloriques étaient mieux atteintes, les besoins en insuline n'étaient pas différents. Malgré cette supplémentation, 22% avaient encore une glutaminémie inférieure à la limite basse de 420  $\mu\text{mol/L}$ , alors que seuls 2 ont dépassé la valeur maximale de 700  $\mu\text{mol/L}$ .

**Conclusion :** Des écarts de pratique ont été corrigés suite à l'application d'un protocole de supplémentation en glutamine lors de la nutrition parentérale exclusive au décours d'une chirurgie digestive carcinologique. Cette supplémentation n'a pas conduit à un surdosage dans cette population ni d'effet adverse. La tendance à l'amélioration de la morbimortalité devra être confirmée sur une plus large cohorte.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Glutamine supplementation after major cancer surgery requiring prolonged parenteral nutrition: Professional practices evaluation.

---

**THESE :** Médecine spécialisée - Année 2016

---

**MOTS- CLÉS:** apport protéique - acide aminé - glutamine - cancer - infection

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

---