

Master of Science conjoint HES-SO - UNIL
en Sciences de la santé
Orientation Nutrition et diététique

SYNDROME DE RENUTRITION CHEZ
L'ENFANT SÉVÈREMENT MALADE SOUS
NUTRITION ARTIFICIELLE

Stéphanie Blanc
Tajnja Vasileva

Sous la direction de
Dre Corinne Jotterand Chaparro
Haute Ecole Spécialisée de Suisse Occidentale (HES-SO), Département Nutrition et diététique

Sous la co-direction de
Dr Frédéric Valla
Hospices Civils de Lyon, réanimation pédiatrique

[Experte, Mme Clémence Moullet]

Lausanne, HES-SO Master, 2022

Remerciements

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont soutenu et aidé pour l'élaboration de ce travail de master.

Nous remercions chaleureusement notre directrice de travail de Master, Dre Corinne Jotterand Chaparro ainsi que notre co-directeur, Dr Frédéric Valla, pour leur disponibilité, leur soutien dans la conception méthodologique de l'étude, leurs démarches concernant entre autres la soumission au comité d'éthique, leurs précieux conseils et leurs relectures avisées. Nous tenons également à remercier particulièrement le Dr Frédéric Valla pour la mise à disposition des données concernant ses deux cohortes prospectives sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible.

Nous tenons également à remercier Mme Carole Ford Chessel, qui avait recruté et collecté les données au sein des deux cohortes prospectives, ainsi que le Dr Florent Baudin qui a participé à l'extraction automatique des données supplémentaires au sein des dossiers patients informatisés. Nous remercions également la Dre Lyvonne Tume pour la relecture et traduction du résumé en anglais. Merci également à la Dre Luise Marino pour le partage de son expertise concernant les recommandations de prise en charge des enfants présentant un syndrome de renutrition aux soins intensifs pédiatriques.

Nous tenons également à remercier Mmes Evelyne Schorer et Maïte Pugliese, du centre de documentation de la Haute Ecole de Santé de Genève, pour leur aide dans l'accès aux textes intégraux de certaines études scientifiques.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Table des matières

Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Liste des abréviations.....	7
Résumé.....	8
Abstract.....	9
1. Introduction et problématique	10
2. Cadre théorique.....	12
2.1. Recension des écrits du syndrome de renutrition.....	12
2.1.1. Physiopathologie	12
2.1.2. Définition	13
2.1.3. Enfants à risque de syndrome de renutrition	13
2.1.4. Manifestations, signes, symptômes et conséquences	15
2.1.5. Recommandations de prise en charge	17
2.1.6. Troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade.....	20
2.1.7. Incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie	22
2.2. Question de recherche et objectifs	27
3. Méthodologie.....	28
3.1. Type d'étude	28
3.2. Contexte de l'étude	28
3.3. Population.....	29
3.4. Récolte de données et outils de mesure	30
3.4.1. Détermination du syndrome de renutrition.....	30
3.4.1.1. Enfants à risque de syndrome de renutrition	32
3.4.1.2. Troubles électrolytiques significatifs	32
3.4.1.3. Pertes inhabituelles électrolytiques	33
3.4.1.4. Détermination de l'apport énergétique significatif	33
3.4.1.5. Facteurs confondants.....	34
3.5. Analyses statistiques.....	34
3.6. Écarts avec le protocole.....	35
4. Résultats	38
4.1. Incidence du syndrome de renutrition	38
4.2. Caractéristiques des enfants.....	40
4.3. Électrolytes	42
4.4. Apports nutritionnels	44
4.5. Facteurs confondants.....	47

4.6.	Syndrome de renutrition au sein du sous-groupe	48
4.6.1.	Caractéristiques des enfants	50
4.6.2.	Électrolytes.....	51
4.6.3.	Apports nutritionnels.....	52
4.6.4.	Facteurs confondants.....	54
5.	Discussion.....	55
5.1.	Incidence et degrés de sévérité du syndrome de renutrition.....	55
5.2.	Comparaison des enfants avec un syndrome de renutrition	56
5.3.	Limites	58
5.4.	Forces.....	58
6.	Conclusion	60
7.	Liste de références bibliographiques	61
8.	Annexes	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de risque du syndrome de renutrition en pédiatrie.

Tableau 2 : Situations cliniques à risque de syndrome de renutrition aux soins intensifs pédiatriques.

Tableau 3 : Signes et symptômes spécifiques d'un syndrome de renutrition sévère.

Tableau 4 : Recommandations de prise en charge des enfants à risque de syndrome de renutrition.

Tableau 5 : Causes des troubles électrolytiques aux soins intensifs pédiatriques.

Tableau 6 : Synthèse des études calculant l'incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie.

Tableau 7 : Caractéristiques des enfants.

Tableau 8 : Troubles électrolytiques du phosphore, du potassium et du magnésium chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.

Tableau 9 : Support nutritionnel et suppléments électrolytiques au sein des groupes.

Tableau 10 : Facteurs confondants au sein des groupes.

Tableau 11 : Caractéristiques des enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Tableau 12 : Support nutritionnel et suppléments électrolytiques chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Tableau 13 : Facteurs confondants chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Liste des figures

- Figure 1 : Méthodologie de détermination du syndrome de renutrition.
- Figure 2 : Résultats de la détermination du syndrome de renutrition.
- Figure 3 : Troubles électrolytiques significatifs au sein des soins intensifs pédiatriques.
- Figure 4 : Degrés de sévérité des troubles du phosphore (A), du potassium (B) et du magnésium (C) chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.
- Figure 5 : Dosages électrolytiques au sein des groupes.
- Figure 6 : Apport énergétique quotidien via la nutrition artificielle chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.
- Figure 7 : Apport énergétique quotidien significatif et non significatif chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.
- Figure 8 : Résultats de la détermination du syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.
- Figure 9 : Degrés de sévérité des troubles du phosphore (A) et du potassium (B) chez les enfants présentant un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.
- Figure 10 : Apport énergétique quotidien via la nutrition artificielle chez les enfants présentant un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.
- Figure 11 : Apport énergétique quotidien significatif et non significatif chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Liste des abréviations

ASPEN	:	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
DER	:	Dépense Énergétique de Repos
DPI	:	Dossier Patient Informatisé
ESPNIC	:	European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
K	:	Potassium
Mg	:	Magnésium
NA	:	Nutrition Artificielle
NE	:	Nutrition Entérale
NICE	:	National Institute for Health and Clinical Excellence
NP	:	Nutrition Parentérale
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
P	:	Phosphore
PELOD	:	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PIM II	:	Pediatric Index of Mortality Score II
SC	:	Soins Continus
SCCM	:	Society of Critical Care Medicine
SFNCM	:	Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme
SI	:	Soins Intensifs
SIP	:	Soins Intensifs Pédiatriques
SR	:	Syndrome de Renutrition
VI	:	Ventilation Invasive
VNI	:	Ventilation Non Invasive

Résumé

Introduction : Une nutrition entérale précoce est recommandée pour les enfants sévèrement malades, exposant potentiellement les enfants dénutris au syndrome de renutrition. Cependant, les données manquent sur son incidence. L'hétérogénéité des critères diagnostiques et la fréquence élevée des troubles électrolytiques dans cette population rendent son diagnostic complexe. En 2020, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) a élaboré des critères de risque et diagnostiques du syndrome de renutrition. L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence du syndrome de renutrition selon les critères diagnostiques de l'ASPEN chez les enfants sévèrement malades sous nutrition artificielle.

Matériel et méthodes : Une cohorte rétrospective monocentrique a été menée dans une unité de soins intensifs pédiatriques tertiaire en France. Les enfants étaient considérés à risque de syndrome de renutrition s'ils étaient dénutris. Selon l'ASPEN, ceux développant un trouble électrolytique significatif (diminution $\geq 10\%$ du phosphore, potassium et/ou magnésium) dans les cinq premiers jours de nutrition artificielle, combiné à une augmentation significative de l'apport énergétique, étaient considérés avec un probable syndrome de renutrition.

Résultats : Cette étude a inclus 1261 enfants, dont 199 (15,8%) étaient dénutris, soit à risque de syndrome de renutrition. Parmi ceux-ci, 93 enfants ont été identifiés avec un probable syndrome de renutrition, engendrant une incidence totale de 7,4%. L'incidence chez les enfants à risque était de 46,7 %. La plupart des enfants (58,1%) ont présenté un syndrome de renutrition sévère.

Conclusion : Le syndrome de renutrition reste difficile à diagnostiquer chez les enfants sévèrement malades en raison de facteurs confondants fréquents impactant les taux électrolytiques plasmatiques. Ces résultats suggèrent que l'incidence du syndrome de renutrition peut être élevée chez les enfants dénutris et qu'il peut être sévère. D'autres études prospectives utilisant l'entièreté des critères de risque et diagnostiques du syndrome de renutrition selon l'ASPEN sont nécessaires.

Abstract

Introduction: Early enteral nutrition is recommended for critically ill children, potentially exposing those who are undernourished to the risk of refeeding syndrome. However, data on its incidence is lacking, and the heterogeneity of diagnostic criteria and frequent electrolyte disorders in this population make its diagnosis complex. In 2020, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) developed consensus recommendations for identifying patients at risk for refeeding syndrome and for diagnosing them. The aim of this study was to determine the incidence of refeeding syndrome according to the ASPEN definition in critically ill children on nutritional support.

Materials and methods: A single-center retrospective cohort study was conducted in a tertiary pediatric intensive care unit in France. Children were considered at risk of developing refeeding syndrome if they were undernourished. According to the ASPEN, those who developed one significant electrolyte disorder (decrease $\geq 10\%$ of phosphorus, potassium, and/or magnesium) within the first five days of nutritional support, combined with a significant increase in energy intake, were considered to have probable refeeding syndrome.

Results: A total of 1261 children were included in the study, with 199 children (15.8%) classified as undernourished, who were at risk of refeeding syndrome. Of these, 93 children were identified as having probable refeeding syndrome, giving an overall incidence of 7.4%. The incidence rate among at-risk children was 46.7%. Most patients (58.1%) were classified as having severe refeeding syndrome.

Conclusion: Refeeding syndrome remains difficult to diagnose in critically ill children, due to frequent confounding factors impacting electrolyte plasma levels. These findings suggest that refeeding syndrome incidence may be high in undernourished children, and that refeeding syndromes can be severe. Further prospective studies using the ASPEN definition and risk criteria are required.

1. Introduction et problématique

Le syndrome de renutrition (SR) est une perturbation métabolique aiguë, se manifestant lors de la réintroduction de la nutrition par voie orale, entérale ou parentérale après une période de jeûne ou d'alimentation sous-optimale prolongée (1). L'organisme transite d'un état catabolique à un état anabolique (1). Lors de la réintroduction de calories, l'anabolisme entraîne une demande en phosphate (P) inorganique, potassium (K), magnésium (Mg) et thiamine (vitamine B1), les faisant transiter des compartiments extracellulaires aux compartiments intracellulaires (1–3), provoquant une hypokaliémie, une hypomagnésémie et/ou une hypophosphatémie (1). Le SR peut autant se manifester par un trouble électrolytique léger et n'engendrer aucun symptôme clinique, que par une défaillance organique sévère si les troubles électrolytiques sont importants et non corrigés (4). Les signes et symptômes cliniques les plus spécifiques attribués au SR sont des anomalies électrolytiques, une hypoglycémie, des arythmies et insuffisances cardiaques, une insuffisance respiratoire, une anémie, une faiblesse musculosquelettique, un dysfonctionnement immunitaire et une encéphalopathie de Wernicke (4–6). La mortalité associée au SR varie de zéro à 71% (7). Aux soins intensifs pédiatriques (SIP), une mortalité de six pour cent auprès d'enfants souffrant de malnutrition sévère ayant développé un SR a été rapportée (8).

Les enfants les plus à risque de développer un SR sont ceux ayant réduit leurs apports énergétiques durant sept à 10 jours et ceux présentant une dénutrition (4–6,9). D'ailleurs, le risque de dénutrition est élevé aux SIP, sa prévalence étant de 15%-25% (10–14). L'enfant sévèrement malade est également fréquemment sous-alimenté (4). Une nutrition entérale (NE) précoce, débutée dans les 24 heures d'admission, est recommandée avec une cible énergétique ne dépassant pas la dépense énergétique de repos (DER) durant la phase aiguë (15). Ainsi, la population des SIP est exposée au risque de SR au moment d'être réalimentée (4). Toutefois, les troubles électrolytiques de l'enfant sévèrement malade sont fréquents et ne sont pas toujours associés à un SR, rendant son diagnostic complexe (9). En effet, cinq à 50% des enfants présentent une hypophosphatémie à l'admission aux SIP et 30% à 76% en développent une durant les trois à sept jours du séjour (16). La prévalence de l'hypokaliémie aux SIP est quant à elle de 40% à l'admission (17) et celle de l'hypomagnésémie à plus de 50% (18).

Avant 2020, il n'existait ni définition ni critères diagnostiques consensuels du SR. A ceci s'ajoute la complexité de le diagnostiquer chez l'enfant sévèrement malade, et ce, en lien avec la fréquence élevée des troubles électrolytiques au sein de cette population. C'est pourquoi, les données sur son incidence aux SIP manquent. A notre connaissance, seule l'étude américaine de Dunn et al. (1999), menée auprès d'enfants sous nutrition parentérale (NP) aux soins continus (SC) et aux SIP, démontrait que neuf pour cent des enfants inclus étaient à

risque de SR mais n'aboutissait pas à une incidence de SR claire (19). Les auteurs décrivaient une chute électrolytique chez 27% des sujets après un jour de NP ; la plus fréquente étant l'hypophosphatémie (19).

L'intérêt de recenser les cas de SR aux SIP est ainsi important, cette population étant à risque et les conséquences pouvant être sévères.

En mars 2020, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) a publié un consensus au sujet notamment des critères de risque et diagnostiques du SR pour l'adulte et l'enfant (4). Un SR est défini par une réduction mesurable des niveaux d'un ou de plusieurs électrolytes parmi le P, le K et/ou le Mg, ou la manifestation d'une carence en thiamine, se développant peu de temps (heures ou jours) après le début de l'apport énergétique chez un individu qui a été exposé à une période substantielle de sous-alimentation (traduction libre) (4). Les critères diagnostiques proposés par l'ASPEN (4) sont :

- Une réduction des taux sériques d'un ou de plusieurs des électrolytes suivants : P, K ou Mg entre 10% à 20 % (syndrome de renutrition léger), entre 20% à 30 % (syndrome de renutrition modéré) ou supérieur à 30 % (syndrome de renutrition sévère), ou un dysfonctionnement organique résultant d'une diminution de l'un de ces éléments et/ou d'une carence en thiamine (syndrome de renutrition sévère).
- Combiné à cet événement, dans les cinq jours suivant la reprise ou l'augmentation significative de l'apport énergétique.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude était de mesurer l'incidence du SR auprès des enfants sévèrement malades, sous nutrition artificielle (NA), hospitalisés aux SIP, en nous appuyant sur la définition de l'ASPEN (4). Les objectifs secondaires étaient de définir les degrés de sévérité des probables SR ainsi que de décrire et comparer les enfants avec un probable SR aux enfants sans SR et aux enfants à risque de SR.

2. Cadre théorique

2.1. Recension des écrits du syndrome de renutrition

2.1.1. Physiopathologie

Le SR peut se manifester lors de la réintroduction de la nutrition (per os ou via une NA) après une période de jeûne ou d'alimentation sous-optimale prolongée (1). L'individu transite d'un état catabolique utilisant comme substrats énergétiques les protéines et les graisses (jeûne), à un état anabolique utilisant comme substrats énergétiques les hydrates de carbone (renutrition) (1). L'anabolisme entraîne alors une demande soudaine en :

- P inorganique pour la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) favorisant la synthèse protéique (2,3).
- K pour le transport intracellulaire du glucose (2).
- Mg pour les réactions de synthèse (2).
- Thiamine pour l'oxydation des glucides et des acides aminés (2).

De plus, l'hyperglycémie, liée à un débit de perfusion de glucose trop élevé, provoque une réponse insulinaire inadaptée sous la forme de pics insuliniques (1,3). Ceux-ci augmentent l'absorption cellulaire du glucose, K, Mg et P, les faisant transiter des compartiments extracellulaires aux compartiments intracellulaires (1). Ceci peut provoquer une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypophosphatémie (1). L'hypomagnésémie peut également provoquer une hypocalcémie secondaire (3). Ces dysélectrolytémies sont également causées par la déplétion préalable des vitamines et minéraux cités ci-avant en lien avec une carence d'apports durant la phase de sous-alimentation (1). La sécrétion inadaptée d'insuline provoque également une réduction de l'élimination du sodium et de l'eau au niveau rénal, favorisant une rétention hydrosodée extracellulaire (surcharge liquidienne) (1,3). L'hypoalbuminémie ainsi que les apports nutritionnels excessifs favorisent cette rétention hydrosodée qui péjore les troubles électrolytiques par hémodilution (1,3). La déplétion en micronutriments tels que le cuivre, le sélénium, la vitamine B6 et la vitamine B12 a été décrite dans des études de cas au sujet de la famine (2). Il n'est cependant pas établi si ces carences sont cliniquement établies dans le cadre du SR (2).

L'adulte admis aux soins intensifs (SI) présente quant à lui un hypercatabolisme relié aux facteurs de stress (libération de catécholamines et de cortisol) (2). Les hormones anaboliques sont diminuées alors que la sécrétion de glucagon, la résistance à l'insuline et la lipolyse augmentent (2). En effet, en situation de stress métabolique, l'objectif est de mobiliser rapidement de l'énergie provenant de la dégradation des protéines, conduisant à une perte rapide des muscles squelettiques (2). Ce phénomène persiste même lors de l'administration de glucose ou d'insuline conséquente, conduisant à une altération du métabolisme et à un état

de catabolisme persistant (2). Dès lors, la principale différence entre les patients des SI et les autres présentant un SR est l'absence d'anabolisme dans la population de réanimation. Cette particularité métabolique peut dès lors masquer un SR (2).

Chez l'enfant admis aux SIP, il a été démontré que la phase hypercatabolique n'intervenait qu'une fois la phase aigüe précoce passée (20). Peu de données sont disponibles concernant la situation de stress métabolique. Celles-ci démontrent des pertes protéiques augmentées et une perte de masse corporelle, émettant l'hypothèse d'une probable dégradation des muscles squelettiques chez l'enfant plus âgé (20–23).

2.1.2. Définition

Selon l'ASPEN (4), un SR est défini par une réduction mesurable des niveaux d'un ou de plusieurs électrolytes parmi le P, K et/ou Mg, ou la manifestation d'une carence en thiamine, se développant peu de temps (heures ou jours) après le début de l'apport calorique chez un individu qui a été exposé à une période substantielle de sous-alimentation (traduction libre). Les critères diagnostiques proposés par l'ASPEN (4) sont :

- Une réduction des taux sériques d'un ou de plusieurs des électrolytes suivants : P, K ou Mg entre 10% à 20 % (syndrome de renutrition léger), entre 20% à 30 % (syndrome de renutrition modéré) ou supérieur à 30 % (syndrome de renutrition sévère), ou un dysfonctionnement organique résultant d'une diminution de l'un de ces éléments et/ou d'une carence en thiamine (syndrome de renutrition sévère).
- Combiné à cet événement, dans les cinq jours suivant la reprise ou l'augmentation significative¹ de l'apport calorique.

2.1.3. Enfants à risque de syndrome de renutrition

Les enfants à risque de développer un SR sont ceux ayant réduit leurs apports énergétiques durant sept à 10 jours et ceux présentant une dénutrition (5,6). La dénutrition est le reflet d'un déséquilibre entre les apports et les besoins nutritionnels (24). Elle peut dès lors être causée par une baisse des apports alimentaires et/ou par une augmentation des besoins énergétiques due à certaines pathologies (ex : cancer, insuffisance cardiaque etc.) (24). De ce fait, la population des SIP est particulièrement à risque de dénutrition (4). En effet, 15% à 25% des enfants sont déjà dénutris lors de leur admission aux SIP (10–14). C'est pourquoi, le risque de SR est important au sein de cette population.

L'ASPEN a établi des critères de risque du SR pour la population pédiatrique (non précisément pour la population des SIP) (tableau 1) (4). Ceux-ci tiennent compte :

¹ L'ASPEN ne définit pas précisément ce qui est jugé comme « une augmentation significative de l'apport calorique ».

- Du score z du rapport poids/taille pour les enfants âgés d'un mois à 24 mois ou du score z de l'indice de masse corporelle (IMC) pour les enfants âgés de deux ans à 20 ans
- De la perte de poids
- Des apports énergétiques
- Des troubles électrolytiques
- De la perte de masse musculaire et graisseuse sous-cutanée
- Des pathologies

Tableau 1. Critères de risque du syndrome de renutrition en pédiatrie

	Risque léger : 3 critères de risque requis	Risque modéré : 2 critères de risque requis	Risque élevé : 1 critère de risque requis
Score z du rapport poids/taille (1-24 mois) ou score z de l'IMC pour l'âge (2-20 ans)	Différence du score z de -1 à -1.9 par rapport à la référence	Différence du score z de -2 à -2.9 par rapport à la référence	Différence du score z de -3 par rapport à la référence
Perte de poids	<75% de la norme de prise de poids attendue	<50% de la norme de prise de poids attendue	<25% de la norme de prise de poids attendue
Apport énergétique	3-5 jours consécutifs d'apports protéiques ou énergétiques <75% des besoins estimés	5-7 jours consécutifs d'apports protéiques ou énergétiques <75% des besoins estimés	>7 jours consécutifs d'apports protéiques ou énergétiques <75% des besoins estimés
Taux sériques anormaux de potassium, phosphore ou magnésium avant renutrition ^a	Taux anormaux légers ou diminution de 25% en-dessous de la norme inférieure	Taux anormaux modérés/élevés ou diminution de 25%-50% en-dessous de la norme inférieure	Taux anormaux modérés/élevés ou diminution de 25%-50% en-dessous de la norme inférieure
Comorbidités à haut risque (cf. tableau 4 de la référence (4))	Risque léger	Risque modéré	Risque sévère
Perte de graisse sous-cutanée	Evidence d'une perte légère OU Score z de la circonférence brachiale de -1 à -1.9	Evidence d'une perte modérée OU Score z de la circonférence brachiale de -2 à -2.9	Evidence d'une perte sévère OU Score z de la circonférence brachiale de -3 et plus
Perte de masse musculaire		Evidence d'une perte légère ou modérée OU Score z de la circonférence brachiale de -2 à -2.9	Evidence d'une perte sévère OU Score z de la circonférence brachiale de -3 et plus

Traduit et adapté de da Silva et al.(4).

^aVeuillez prendre en considération que les taux électrolytiques peuvent être normaux malgré des déficits corporels globaux, ce qui peut augmenter le risque de syndrome de renutrition

NB : Ces critères ne peuvent pas être utilisés chez les patients de ≤ 28 jours ou de ≤ 44 semaines d'âge gestationnel corrigé

IMC=Indice de Masse Corporelle

Ces critères permettent de classer les enfants selon s'ils présentent un risque léger, modéré ou sévère de SR (4). Les situations cliniques listées par l'ASPEN ont été reprises au sein de la revue narrative de Marino et al. (6) afin de mettre en évidence celles spécifiques à l'enfant sévèrement malade. Parmi celles-ci figurent l'anorexie nerveuse, les pathologies favorisant une malabsorption digestive ou encore les complications post-opératoires (tableau 2) (6).

Tableau 2. Situations cliniques à risque de syndrome de renutrition aux soins intensifs pédiatriques

<ol style="list-style-type: none">1. Principaux facteurs de stress ou chirurgie sans nutrition durant une période prolongée2. Oncologie – tumeurs solides/cancers hématologiques3. Patients post-opératoires avec complications4. Malabsorption ex. syndrome de l'intestin court, pancréatite, sténose du pylore5. Réfugiés ou patients provenant de pays défavorisés – incluant ceux avec un diagnostic tardif de pathologies chroniques ex. maladie cardiaque congénitale6. Enfant prématuré ou petit pour l'âge gestationnel/retard de croissance intra-utérine7. Anorexie nerveuse
--

Traduit et adapté de Marino et al.(6)

2.1.4. Manifestations, signes, symptômes et conséquences

La sévérité des symptômes provoqués par un SR varie de manière importante. En effet, un SR peut autant se manifester par un trouble électrolytique léger n'engendrant aucun symptôme clinique, que par une défaillance organique sévère si les troubles électrolytiques sont importants et non corrigés (4). Les signes et symptômes cliniques sont variés et multiples (4,6). Les plus spécifiques attribués au SR sont des anomalies électrolytiques, une hypoglycémie, des arythmies et insuffisances cardiaques, une insuffisance respiratoire, une anémie, une faiblesse musculosquelettique, un dysfonctionnement immunitaire et une encéphalopathie de Wernicke (4–6). Les signes et symptômes spécifiques d'un SR sévère sont recensés par l'ASPEN et présentés au sein du tableau 3 (4).

Tableau 3. Signes et symptômes spécifiques d'un syndrome de renutrition sévère

Hypophosphatémie	Hypokaliémie	Hypomagnésémie	Déficit en thiamine	Rétention sodée
Neurologiques	Neurologiques	Neurologiques	Encéphalopathie	Surcharge liquidienne
Paresthésies	Paralysies	Faiblesse	Acidose lactique	Œdème pulmonaire
Faiblesse	Faiblesse	Tremblements	Nystagmus	Décompensation cardiaque
Délirium	Cardiaques	Contractions musculaires	Neuropathie	
Désorientation	Arythmies	Changement état cognitif	Démence	
Encéphalopathie	Altération des contractions	Tétanie	Syndrome de Wernicke	
Aréflexie	Insuffisance respiratoire	Convulsions	Psychose de Korsakoff	
Crises d'épilepsie	Gastrointestinaux	Crises d'épilepsie	Béribéri humide et sec	
Coma	Nausées	Coma		
Tétanie	Vomissements	Cardiaque		
Cardiaques	Constipation	Arythmies		
Hypotension	Autre	Gastrointestinaux		
Choc	Rhabdomyolyse	Anorexie		
Diminution du volume d'éjection systolique	Nécrose musculaire	Nausées		
Diminution de la pression artérielle		Vomissements		
Augmentation de la pression artérielle pulmonaire		Constipation		
Faiblesse diaphragmatique				
Insuffisance respiratoire				
Dyspnée				
Hématologiques				
Hémolyse				
Thrombocytopénie				
Dysfonction leucocytaire				

Traduit et adapté de da Silva et al.(4).

NB. Au sein de la population pédiatrique, les manifestations de l'atteinte organique causent plus communément une bradycardie, des anomalies de la température corporelle et une atteinte du système respiratoire.

Selon la revue systématique de Friedli et al. (7) (incluant les adultes et les adolescents), la mortalité associée au SR varie de zéro à 71%. Cette différence est reliée à la variété des critères diagnostiques ainsi qu'aux méthodes d'analyses des facteurs confondants utilisées au sein des études (7). La mortalité spécifique aux adultes avec une anorexie mentale présentant un SR pendant le séjour aux SI est de 10% (25). Aux SIP, une mortalité de six pour cent a été recensée auprès d'enfants souffrant de malnutrition sévère ayant développé un SR dans un hôpital d'Afrique du Sud (8).

2.1.5. Recommandations de prise en charge

L'ASPEN a également édité des recommandations de prise en charge pour les enfants à risque de SR (tableau 4) (4).

Tableau 4. Recommandations de prise en charge des enfants à risque de syndrome de renutrition.

Aspects de la prise en charge	Recommandations
Initiation de la nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Débuter la nutrition au maximum à 40-50% de la cible, mais en général, le débit initial de perfusion de glucose est de 4-6 mg/kg/min et est augmenté de 1 à 2 mg/kg/min par jour en fonction de la glycémie jusqu'à atteindre un maximum de 14-18 mg/kg/min. Ceci inclut le glucose administré par voie entérale et parentérale. • Les calories provenant des solutions IV de dextrose et de médicaments perfusés dans du dextrose doivent être prises en compte dans les limites ci-dessus et/ou initiées avec prudence chez les patients présentant un risque modéré à sévère de SR. Si le patient reçoit déjà du dextrose en IV depuis plusieurs jours et/ou des médicaments dans du dextrose et qu'il est asymptomatique avec des électrolytes stables, les calories provenant de l'alimentation peuvent être réintroduites à une quantité plus élevée que celle recommandée ci-dessus.
Restriction hydrique	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de recommandations
Restriction sodée	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de recommandations
Restriction protéique	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de recommandations
Électrolytes	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier les niveaux sériques de potassium, magnésium et phosphore avant de débiter la nutrition. • Surveillez toutes les 12 heures pendant les 3 premiers jours chez les patients à haut risque. La surveillance peut être plus fréquente en fonction du tableau clinique. • Supplémenter les faibles taux électrolytiques selon les normes de soins établies. • Aucune recommandation ne peut être faite quant à la nécessité d'administrer des électrolytiques de manière prophylactique si les niveaux précédents sont normaux. • Si les électrolytes deviennent difficiles à corriger ou chutent précipitamment pendant l'initiation de la nutrition, diminuer les calories/gramme de dextrose de 50 % et augmenter le dextrose/calorie d'environ 33 % de l'objectif tous les 1 à 2 jours en fonction de la présentation clinique. Les recommandations peuvent être modifiées en fonction du jugement du praticien et de la présentation clinique, et l'arrêt du soutien nutritionnel peut être envisagé lorsque les taux d'électrolytes sont sévèrement et/ou dangereusement bas ou chutent précipitamment.
Thiamine et multivitaminés	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la thiamine à hauteur de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 100-200 mg/j avant le début de l'alimentation ou avant l'introduction de liquides IV contenant du dextrose chez les patients à haut risque. • Poursuivre la supplémentation en thiamine pendant 5 à 7 jours ou plus chez les patients souffrant de famine sévère, d'alcoolisme chronique, ou présentant un autre risque élevé de carence et/ou des signes de carence en thiamine. • Il est peu probable que le dosage systématique de la thiamine soit utile. • Une solution multivitaminée injectable est ajoutée quotidiennement à la NP, sauf en cas de contre-indication, tant que la NP est poursuivie. Pour les patients recevant une alimentation orale/entérale, ajouter une solution multivitaminée complète orale/entérale une fois par jour pendant 10 jours ou plus, selon l'état clinique et le mode de traitement. • Une fois que le patient se situe dans la fourchette de poids adulte, reportez-vous aux recommandations concernant les multivitaminés pour les adultes.
Suivi et prise en charge à long terme	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandez le suivi des signes vitaux toutes les 4 heures pendant les 24 premières heures après le début du traitement chez les personnes à risque. • La surveillance cardiorespiratoire est recommandée pour les patients instables ou présentant des déficiences graves, selon les normes de soins établies. • Prise de poids quotidiens avec contrôle des entrées et sorties. • Estimation des besoins énergétiques tels que définis pour les patients s'alimentant per os. • Évaluez quotidiennement les objectifs à court et à long terme de la prise en charge nutritionnelle pendant les premiers jours jusqu'à ce que le patient soit considéré comme stabilisé (par exemple, aucun besoin de supplémentation en électrolytes pendant 2 jours) et ensuite en fonction des normes de soins de l'établissement.

Traduit et adapté de da Silva et al. (4). IV = intraveineuse, NP = nutrition parentérale, SR = syndrome de renutrition.

D'une manière générale, les recommandations concernant la progression de l'alimentation restent vagues : l'apport nutritionnel initial doit être au maximum à 40% à 50% de la cible énergétique, en tenant compte des calories apportées par les solutions de glucose intraveineuses (iv) et la médication (4). L'ASPEN ne mentionne pas de recommandations sur la manière dont la progression de la nutrition doit être réalisée. En effet, il n'existe actuellement pas de consensus sur la cible énergétique à atteindre durant les premiers jours de renutrition d'un enfant à risque de SR (5). Cependant, le consensus préconise une réalimentation graduelle et progressive (5). Un apport calorique de 20% à 75% de la cible énergétique administré durant les premiers jours de réalimentation a été décrit comme prudent (1,5). En s'appuyant sur la littérature, Marino et Meyer (9) recommandent un apport calorique de 60% à 75% de la cible énergétique durant les cinq premiers jours de réalimentation. A noter que pour les enfants sévèrement malades, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) (26), l'European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) (15), l'ASPEN (4) ainsi que la Society of Critical Care Medicine (SCCM) (27) recommandent que la cible énergétique journalière n'excède pas la DER durant la phase aiguë de la maladie. Plusieurs facteurs tels que la ventilation mécanique, la sédation, l'arrêt de la croissance, etc. peuvent expliquer la diminution de la dépense énergétique en phase aiguë (21). Selon Marino et al. (6), cette cible étant nettement inférieure à la cible recommandée pour les enfants hospitalisés hors des SIP, l'incidence du SR chez les enfants sévèrement malades pourrait être réduite. Toutefois, des études prospectives sont nécessaires pour le confirmer (6).

Quant aux électrolytes (P, K, Mg), ils doivent être dosés avant le début de la réalimentation (4). Ces derniers doivent être supplémentés si nécessaire selon les standards de soins (4). Le monitoring des électrolytes doit être réalisé chaque 12 heures durant les trois premiers jours de réalimentation chez les patients à haut risque de SR, voire davantage selon la situation clinique (4). Il n'y a aucune recommandation concernant une éventuelle restriction hydrique (4). La thiamine doit être substituée à hauteur de deux milligrammes par kilo (kg) jusqu'à un maximum de 100 à 200 milligrammes par jour avant le début de la réalimentation ou d'un apport en glucose iv chez les patients à haut risque de SR (4). Cette supplémentation doit être administrée durant cinq à sept jours, voire davantage chez les patients à haut risque de carence en thiamine (jeûne prolongé etc.) (4). Une substitution multivitaminée doit être administrée une fois par jour durant 10 jours voire davantage selon le statut clinique (4).

Cependant, ces recommandations peuvent ne pas s'appliquer à des populations spécifiques telles que celles souffrant d'insuffisance rénale (4). L'ASPEN précise que ces recommandations sont conçues comme des directives générales et n'ont pas été testées au sein d'études randomisées (4). Elles doivent être adaptées à chaque patient et institution (4).

2.1.6. Troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade

Les troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade sont fréquents et multifactoriels (6,28). Selon la revue systématique de Reintam et al. (16), la prévalence de l'hypophosphatémie aux SI semble significative mais fluctuante. Ceci est relié à la variabilité des protocoles de supplémentation en P, des normes de références et de la spécificité clinique des populations sévèrement malades étudiées (16). Ainsi, cinq à 50% des enfants présentent une hypophosphatémie à l'admission aux SIP et 30% à 76% en développent une durant les trois à sept jours du séjour (16). L'hypophosphatémie est associée à une augmentation de la mortalité (2). Celle-ci est causée par une déplétion chronique en P, une redistribution cellulaire et des pertes rénales (16). Différents facteurs de risque exposent le sujet sévèrement malade à une hypophosphatémie : l'anorexie, l'intolérance alimentaire, la malnutrition et les déficits nutritionnels préexistants, l'insulinothérapie, l'alcalose respiratoire aiguë, l'acidocétose diabétique, l'augmentation des pertes par un traitement diurétique, la dialyse, les catécholamines et les antacides (16). Étant donné que l'hypophosphatémie a souvent été utilisée comme critère diagnostique du SR au sein des études, il semble important de tenir compte de ses causes multifactorielles.

La prévalence de l'hypokaliémie aux SIP est de 40% à l'admission (17) et celle de l'hypomagnésémie à plus de 50% (18). Ces troubles sont également associés à une augmentation de la mortalité (17,28). Comme l'hypophosphatémie, ces troubles électrolytiques ne sont pas nécessairement causés par un SR mais peuvent l'être notamment par certains traitements (diurétiques, insuline, cytotoxiques, antacides, catécholamines, etc.), ou certaines pathologies/situations cliniques telles que l'anorexie, l'alcalose respiratoire, l'acidocétose diabétique ou les brûlures sévères (6). Les causes d'hypophosphatémie, d'hypomagnésémie et d'hypokaliémie aux SIP ont été répertoriées par Marino et al. (tableau 5) (6).

Tableau 5. Causes des troubles électrolytiques aux soins intensifs pédiatriques.

Hypophosphatémie	Hypomagnésémie	Hypokaliémie
<p>Redistribution du phosphate dans les cellules</p> <p>Administration d'insuline</p> <p>Alcalose métabolique ou respiratoire</p> <p>Glucose par voie intraveineuse (IV)</p> <p>Pertes accrues ou faible consommation</p> <p>Alimentation inappropriée ou apport insuffisant</p> <p>Stomie à haut débit</p> <p>Diarrhées</p> <p>Médicaments liant le phosphate, par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons</p> <p>Prématurité</p> <p>Pertes tubulaires rénales de phosphate</p> <p>Post-traumatisme</p> <p>Syndrome de Fanconi</p> <p>Ostéopénie</p> <p>hypophosphatémique de la prématurité</p> <p>Utilisation chronique de diurétiques</p> <p>Hypophosphatémie oncogène</p> <p>Autres</p> <p>Hyperparathyroïdie ou libération de peptides liée à l'hormone parathyroïdienne</p> <p>Maladie du foie</p> <p>Septicémie</p>	<p>Redistribution du magnésium dans les cellules</p> <p>Inotropes</p> <p>Syndrome de l'os « affamé »</p> <p>Médicaments</p> <p>Aminoglycosides</p> <p>Agonistes b2-adrénergiques</p> <p>Cyclosporine et tacrolimus</p> <p>Cytotoxiques</p> <p>Diurétiques</p> <p>Pamidronate, pentamidine, amphotéricine B, foscarnet</p> <p>Inhibiteurs de la pompe à protons</p> <p>Augmentation des pertes rénales de magnésium</p> <p>Transplantation post-rénale</p> <p>Chirurgie cardiaque</p> <p>Traitements de substitution rénale continus</p> <p>Prématurité</p> <p>Faible apport en magnésium</p> <p>Alimentation inappropriée ou apport insuffisant</p> <p>Stomie à haut débit</p> <p>Diarrhées</p> <p>Divers</p> <p>Diabète sucré</p> <p>Hyperaldostéronisme</p> <p>Hypercalcémie</p> <p>Hyperthyroïdie</p>	<p>Redistribution du potassium dans les cellules</p> <p>Inotropes</p> <p>Glucose et insuline</p> <p>Traitement de vitamine B12</p> <p>Tumeurs à croissance rapide</p> <p>Pertes gastro-intestinales de potassium</p> <p>Alimentation inappropriée ou apport insuffisant</p> <p>Stomie à haut débit</p> <p>Diarrhées</p> <p>Sténose du pylore</p> <p>Vomissements</p> <p>Pertes rénales de potassium</p> <p>Affections liées à l'excès de minéralocorticoïdes</p> <p>Syndrome de Cushing</p> <p>Mécanismes des tubules rénaux</p> <p>Alcalose</p> <p>Inhibiteurs de la déshydratase carbonique</p> <p>Syndrome de Fanconi</p> <p>Hypomagnésémie sévère</p> <p>Diurétiques</p> <p>Acidose tubulaire rénale</p>

Traduit et adapté de Marino et al.(6)

2.1.7. Incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie

Les études s'intéressant à l'incidence du SR en pédiatrie sont peu nombreuses et hétérogènes, incluant des populations diverses et utilisant des critères diagnostiques de SR différents. Ces études sont présentées au sein du tableau 6.

D'une manière générale, certaines études décrivaient un syndrome de renutrition nommé tel quel et aboutissaient à des incidences du SR en pédiatrie de zéro pour cent (29), 15% (8), 19% (30) et 23% (31). D'autres décrivaient une hypophosphatémie de renutrition (refeeding hypophosphataemia (RH)), utilisant l'hypophosphatémie comme seul marqueur du SR, recensant des incidences de 60% (32), zéro à 38% (33) et de 86% à 93% (34). Une dernière étude décrivait une hypophosphatémie, une hypokaliémie et une hypomagnésémie avec une incidence de 78.5% (35).

Plus récemment, l'étude rétrospective de Schlapfer et al. (2022) (36) est la seule, à notre connaissance, à avoir utilisé la définition de l'ASPEN pour définir le degré de sévérité du SR auprès de patients (12 à 21 ans) souffrant de troubles alimentaires dans une organisation de soins pédiatriques. Les auteurs n'ont pas calculé d'incidence générale du SR mais ont présenté les résultats suivants : 10 patients sur 291 présentaient une diminution du P >30% et cinq patients sur 291 présentaient une diminution du Mg >30% durant les cinq premiers jours de renutrition, correspondant à un SR sévère (36).

Concernant plus précisément les SIP, la revue de littérature américaine de Bradford et al. (2021) (37) a recensé les études mesurant l'incidence du SR auprès d'enfants prématurés ou présentant un poids à la naissance extrêmement bas. Elle relatait cependant l'hétérogénéité des définitions utilisées afin de mesurer le SR (37). Elle concluait que l'incidence du SR en néonatalogie, basée sur les troubles électrolytiques du P, K et Mg était inconnue, la plupart des études ayant seulement évalué l'hypophosphatémie (37).

A notre connaissance, seule l'étude américaine de Dunn et al. (19) a mesuré l'incidence du SR chez l'enfant sévèrement malade au sens large (non uniquement auprès des enfants prématurés et/ou avec un poids de naissance extrêmement bas). Les auteurs ont mené cette étude en 1999 dans une unité pédiatrique de soins tertiaires, équivalent aux SC et aux SIP, afin de déterminer l'incidence du SR lors de réalimentation par NP. Les auteurs déclaraient que neuf pour cent des enfants inclus étaient à risque de SR mais n'aboutissaient pas à une incidence de SR claire (19). Ils décrivaient une chute électrolytique chez 27% des sujets après un jour de NP ; la plus fréquente étant l'hypophosphatémie (19).

L'incidence du SR a également été étudiée au sein de la population adulte. En 2021, la revue systématique et méta-analyse de Cioffi et al. (38), utilisant la définition de l'ASPEN pour mesurer l'incidence du SR (4), a démontré, par analyse en sous-groupes, que les patients des SI présentaient une incidence moyenne de 44% du SR. Cette incidence était statistiquement

plus élevée qu'au sein des autres unités de soins (zéro à 62%). L'étude de Rio et al. (39) démontrait une prévalence de deux pour cent du SR auprès des patients dépistés avec les critères du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), admis aux SI et dans d'autres unités. L'étude de Buitendag et al. (40), menée auprès de patients chirurgicaux admis aux SI et dépistés avec les critères de NICE, a démontré que 25 patients sur 200 présentaient un SR selon les critères de l'ASPEN versus trois patients sur 200 selon les critères du King's College. Les études suivantes, spécifiques aux SI adultes, démontraient une incidence de 17% selon l'étude chinoise de Xiong et al. (2021) (41), de 34% selon l'étude américaine de Marik et Bedigian (1996) (42), 36.3% d'après les résultats de Ribeiro et al. (Brésil, 2020) (43), de 40.4% selon l'étude malaisienne de Md Ralib et mat Nor (2018) (44) et de 52.14% d'après l'étude turque de Coşkun et al. (2014) (45). Ces études ont utilisé l'hypophosphatémie comme critère diagnostique du SR et le support nutritionnel était variable.

Tableau 6. Synthèse des études calculant l'incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie.

Auteurs	Date	Pays	Design	Unités	Population (N = total participants)	Critères diagnostiques SR	Nutrition	Incidence du SR
Schlapfer et al. (36)	2022	Etats-Unis	Analyse rétrospective de dossiers (2013-2018)	Organisation de soins de santé pédiatrique	Patients (12-21 ans) avec une anorexie nerveuse, boulimie nerveuse, un trouble alimentaire non spécifié ou une anorexie mentale atypique, hospitalisés pour stabilisation médicale. (n=291)	Selon définition ASPEN (4) (exceptés critères concernant un dysfonctionnement organique et une carence en thiamine).	Per os et NE	Incidence SR non calculée mais : -10 patients/291 avec diminution P >30% durant 5j renutrition -9 patients/291 avec une diminution K >30% durant 5j renutrition. Cependant, ces 9 patients présentaient un niveau de K élevé à J1 en lien avec échantillon de sang hémolysé, si tient compte de J2 comme baseline, aucun ne présentait de troubles >30% en K. -5 patients/291 avec une diminution Mg >30% durant 5j renutrition
Gonzales et al. (30)	2021	Frontière Etats-Unis et Mexique	Analyse rétrospective de dossiers (2012-2019)	Toutes unités pédiatriques d'un hôpital universitaire de soins tertiaires	Patients (10-19 ans) avec un trouble alimentaire (n=26)	Critères non clairement définis. Hypophosphorémie : <2.5 mg/dl Hypokaliémie <3.5 mEq/L ou hypomagnésémie <1.6 mEq/L durant leurs traitements	Non décrit	19%
Bradford et al. (37)	2021	Etats-Unis	Revue littérature (16 études incluses entre 1946-2020)	Unités de néonatalogie	Nouveau-nés prématurés ou présentant un poids de naissance extrêmement bas (n=3688)	Variables selon les études incluses	NP	Pas possible de définir incidence SR car trop d'hétérogénéité. -Incidence hypophosphatémie (définition : de <2.5 mg/dl à <5 mg/dl) : 20%-90% -Incidence hypokaliémie (définition : de <3mEq/L à <3.5 mEq/L) : 8.8%- 66.7% -Incidence hypomagnésémie (<1.5mg/dl) : 1%- 8.3%

Perse et al. (31)	2021	Croatie	Cohorte rétrospective unicentrique (2014-2018)	Centre de traitement des troubles alimentaires pour enfants - adolescents	Patients (6-20 ans) avec anorexie nerveuse, boulimie/purgation, trouble alimentaire non spécifié ou restriction alimentaire (n=256)	Hypophosphatémie	Per os et NE	23%
Coe et al. (29)	2020	Etats-Unis	Cohorte rétrospective multicentrique (2011-2016)	Toutes unités pédiatriques, SIP exclus	Enfants ≤3 ans dénutris, admis pour retard de croissance (N=179)	Au moins une valeur équivalente à : K<3.0mmol/L, Mg<1.7mmol/L ou P<0.81mmol/L	Tous types SAUF NP et gastrostomie	0%
Chanchal et al. (32)	2018	Inde	Cohorte prospective (2014-2015)	Toutes unités pédiatriques d'un hôpital universitaire de soins tertiaires	Enfants (6-59 mois) avec malnutrition aigüe sévère (N=65)	Hypophosphatémie mesurée à l'admission et jusqu'à 5j après renutrition	Tous types	60% d'hypophosphatémie (avant et 5j post-renutrition)
Mbethe et Mda (8)	2017	Afrique du Sud	Cohorte prospective (2014-2015)	Unité pédiatrique hôpital universitaire	Enfants <5 ans avec malnutrition aigüe sévère (N=104)	Troubles électrolytiques (Na, K, Ca, Mg, P) non décrits précisément, hypophosphatémie comme critère	Tous types	15%
Hortencio et al. (35)	2016	Brésil	Cohorte rétrospective (2008-2013)	Unités dont SIP d'un hôpital de soins tertiaires	Enfants <19 ans sous NP exclusive durant min. 24h ou jusqu'à ce qu'ils reçoivent une NE ou per os. (N=119)	Troubles électrolytiques (P, K, Mg inf. aux normes) durant les 7j post renutrition par NP.	NP	Troubles électrolytiques : -Jusqu'à 48h avant la NP : 45.4% -J1-J4 renutrition : 31.8% -J5-J7 renutrition : 3.6%
O'Connor et Nicholls (33)	2013	Angleterre	Revue Systématique (17 études incluses 1980-2012)	Variable selon les études incluses	Adolescents anorexiques < 20ans (N=1039)	Variable selon les études incluses	Variable selon les études incluses	0-38% Incidence moyenne de 14%
Kimutai et al. (34)	2009	Kenya	Enquête longitudinale (2005-2006)	Unité de pédiatrie dans hôpital soins tertiaires	Enfants <5 ans, présentant un kwashiorkor ou kwashiorkor marasmique (N=165)	Hypophosphatémie durant les jours de renutrition.	Solution de lait per os	Hypophosphatémie : 86% admission, 90% J1 renutrition 93% J2 renutrition, 90% J4 renutrition

Dunn et al. (19)	2003	Etats-Unis	Cohorte prospective (1999)	Unités de soins pédiatriques tertiaires (équivalents pour cette étude aux SC et aux SIP)	Enfants débutant une NP durant le séjour (N = 164)	Variation de 25% de ≥ 2 des paramètres suivants : P, K, Mg, glycémie Signes cliniques répertoriés découlant des troubles électrolytiques : arythmies, insuffisance cardiaque congestive, confusion, coma, léthargie, convulsions, faiblesse, insuffisance respiratoire, compromis hémodynamique	NP	Pas d'incidence décrite clairement 9% (15 enfants) à risque de SR, dont 53% (8 enfants) avec variations de laboratoires, dont 20% (3 enfants) avec signes cliniques 27% du n total avec variations de laboratoires (Majoritairement hypophosphorémie)
------------------	------	------------	----------------------------	--	--	---	----	---

ASPEN = American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CA= Calcium, J= Jour, K= Potassium, Mg= Magnésium, NA= Sodium, NE = Nutrition Entérale, NP= Nutrition Parentérale, P= Phosphore, SC= Soins Continus, SIP= Soins Intensifs Pédiatriques, SR= Syndrome de renutrition.

2.2. Question de recherche et objectifs

Notre question de recherche était la suivante :

- Quelle est l'incidence du syndrome de renutrition chez les enfants sévèrement malades, sous nutrition artificielle durant leur séjour aux soins intensifs pédiatriques des Hospices Civils de Lyon ?

Les éléments PICO (Population, Intervention/Exposition, Comparaison, Outcome) de notre question de recherche étaient les suivants² :

- Population : enfants de zéro à 18 ans, admis aux SIP des Hospices Civils de Lyon, bénéficiant d'une NA (NE et/ou NP) durant leur séjour.
- Outcome : probable SR.

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

1. Identifier les enfants sous NA avec un probable SR.
 - 1.1. Identifier les enfants sous NA à risque de SR.
 - 1.2. Parmi les enfants à risque, identifier ceux ayant présenté des troubles électrolytiques et une augmentation significative des apports énergétiques via la NA durant les cinq premiers jours de renutrition.
2. Calculer l'incidence du SR parmi l'échantillon de départ ainsi que parmi les enfants à risque.
3. Définir les degrés de sévérité des probables SR.
4. Décrire et comparer les enfants ayant un probable SR aux enfants sans SR et aux enfants à risque qui n'ont pas développé de SR.

En considérant l'hétérogénéité des données de la littérature, il n'a pas été possible de formuler d'hypothèse de départ concernant l'incidence du SR, les degrés de sévérité ni les situations cliniques de ces enfants.

² Notre question de recherche ne comportait ni intervention/exposition (I) ni comparaison (C).

3. Méthodologie

Le protocole de recherche, défini au préalable, est présenté en annexe I. Les écarts entre la méthodologie présentée ci-dessous et le protocole sont discutés dans le chapitre 3.6.

3.1. Type d'étude

Cette étude était une cohorte monocentrique rétrospective (soit quantitative, longitudinale et descriptive), menée d'octobre 2020 à mai 2022 aux SIP des Hospices Civils de Lyon (unité de 23 lits), en France. Plus précisément, il s'agissait d'une analyse secondaire de deux cohortes prospectives (Valla et al. (10,46)). Le protocole de recherche a été soumis au registre de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés de France (CNIL) ainsi qu'au Comité Scientifique et Ethique des Hospices Civils de Lyon (CSE-HCL), via une procédure simplifiée pour le traitement de données d'un essai clinique non interventionnel. Le protocole a été approuvé le 02 septembre 2021 (N° 21_433, 02/09/2021) (annexe II). Un courrier d'informations a été envoyé à l'attention des enfants ainsi qu'à leurs parents ou représentant légal (courriers différenciés pour les enfants de ≤ 12 ans et de > 12 ans et pour les parents). Les données ont été traitées de manière anonymisée. Aucun financement n'a été octroyé pour cette étude. Nous ne déclarons aucun conflit d'intérêts.

3.2. Contexte de l'étude

Les SIP des Hospices Civils de Lyon accueillent les enfants (zéro à 18 ans) avec une large variété de pathologies (traumatologie, maladies infectieuses, maladies hématologiques, chirurgies, transplantations hépatiques et rénales), excepté les enfants avec des pathologies cardiaques et les prématurés.

La gestion de la NA suivait des recommandations locales écrites, basées sur les guidelines de l'ASPEN de 2009 et sur un consensus international d'experts (46–48). Les recommandations locales étaient également conformes aux guidelines actualisées de l'ASPEN, publiées en 2017 (27), notamment en ce qui concernait les cibles énergétiques et protéiques (46). Elles préconisaient une NE précoce comme soutien nutritionnel de première intention, de préférence en site gastrique et de manière continue (46). Si nécessaire, une NP était introduite entre le deuxième et le quatrième jour suivant l'admission (46).

La gestion du SR suivait également des recommandations locales écrites, basées sur les guidelines de Melchior (2007) (49). Ces recommandations préconisaient d'identifier les enfants à risque selon les critères suivants :

- Dénutrition sévère (perte de poids $> 20\%$, rapport poids/taille $< 79\%$, rapport taille/âge $< 84\%$).

- Dénutrition modérée à sévère (perte de poids > 10%, rapport poids/taille < 89%, rapport taille/âge < 94%) associée à un stress métabolique (situations de réanimation, infections graves, traumatisme, etc.).
- Jeûne récent et prolongé (> sept à 10 jours).

Il était ensuite recommandé de débiter la renutrition de manière progressive, c'est-à-dire en atteignant la cible énergétique calculée sur la base du poids sec actuel en sept à 10 jours. Chez l'enfant de moins de 20 kg, il était recommandé de débiter la nutrition en visant 10 calories par kilo par jour (kcal/kg/j) et d'augmenter selon la tolérance de 10 kcal/kg/j jusqu'au septième jour puis de 100 calories par jour (kcal/j) jusqu'à atteindre la cible calorique. Chez l'enfant de plus de 20 kg, il en était de même mais la progression dès le septième jour était de 200 kcal/j jusqu'à atteindre la cible énergétique. Il était recommandé d'instaurer une substitution en P dès le début de la renutrition, dont la posologie était à adapter en fonction de la phosphorémie initiale, et de la maintenir jusqu'à l'atteinte de la cible calorique. Toute hypophosphorémie < 0,6 millimoles par litre (mmol/l) (ou < 0,9 mmol/l chez l'enfant de moins de deux ans) devait conduire à l'arrêt immédiat de la NA. Une substitution en K et en Mg était également instaurée dès le début de la renutrition, dont la posologie était également à adapter en fonction des valeurs initiales, sauf en cas de taux élevés³. Une supplémentation en thiamine (deux milligrammes par kilo par jour (mg/kg/j) durant cinq jours chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson) et en acide folique (50 milligrammes par jour (mg/j) durant trois jours chez l'adolescent, un mg/kg/j durant trois jours chez l'enfant et le nourrisson) était préconisée. Une supplémentation en vitamines et éléments traces était recommandée chez les enfants modérément et sévèrement dénutris durant cinq jours, dont la posologie était à adapter en fonction du stade de la dénutrition et de l'âge de l'enfant. La surveillance clinique consistait à rechercher de manière quotidienne les manifestations du SR. La surveillance biologique consistait à réaliser un ionogramme sanguin complet de manière rapprochée durant les trois premiers jours de renutrition en fonction des dysélectrolytémies. Entre le quatrième et le huitième jour, un ionogramme sanguin complet était réalisé quotidiennement.

Finalement, une diététicienne était présente tous les jours pour vérifier l'administration de la NA de chaque patient et le respect du protocole relatif au SR. Ceci faisait partie de l'organisation usuelle de l'unité.

3.3. Population

Les enfants éligibles pour cette étude étaient ceux inclus au sein de deux cohortes prospectives menées aux SIP des Hospices Civils de Lyon (Valla et al. (10,46)), respectivement de septembre 2012 à août 2013 et de septembre 2013 à décembre 2015. Ces

³ Il n'était pas précisé dans le protocole les valeurs définies pour un « taux élevé ».

études s'étaient notamment intéressées au retard de croissance et à l'évolution du statut nutritionnel des enfants aux SIP.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfants (zéro à 18 ans) admis dès leur premier jour aux SIP (jour 0)
- Minimum un dosage de P, K et/ou Mg, les critères diagnostiques de l'ASPEN se basant sur leurs troubles pour définir le SR (4).
- Une NA (NE et/ou NP) exclusive ou complémentaire durant leur séjour, une NE précoce étant recommandée aux SIP (15) et les apports per os n'étant pas répertoriés.

Les enfants ne répondant pas à ces critères, soit, les enfants admis aux SC, sans dosage de P, K ni Mg ou sans NA durant leur séjour, ont été exclus.

3.4. Récolte de données et outils de mesure

3.4.1. Détermination du syndrome de renutrition

Les critères suivants, basés sur les recommandations de l'ASPEN (4), ont été utilisés chronologiquement afin de déterminer les enfants avec un probable SR :

- 1) Être à risque de SR (= dénutris)
- 2) Avoir présenté au minimum un trouble électrolytique significatif (diminution $\geq 10\%$ du P, K et/ou Mg) durant les cinq premiers jours de renutrition (jours 1-5)
- 3) Avoir présenté une augmentation significative de l'apport énergétique (jours 1-5).

La méthode d'évaluation du SR est illustrée au sein de la figure 1.

Les degrés de sévérité des probables SR ont été ensuite déterminés selon les critères de l'ASPEN (4) : une réduction des taux sériques de P, K et/ou Mg entre 10% et 20% correspondait à un SR léger ; entre 20% et 30% à un SR modéré ; et plus de 30% à un SR sévère.

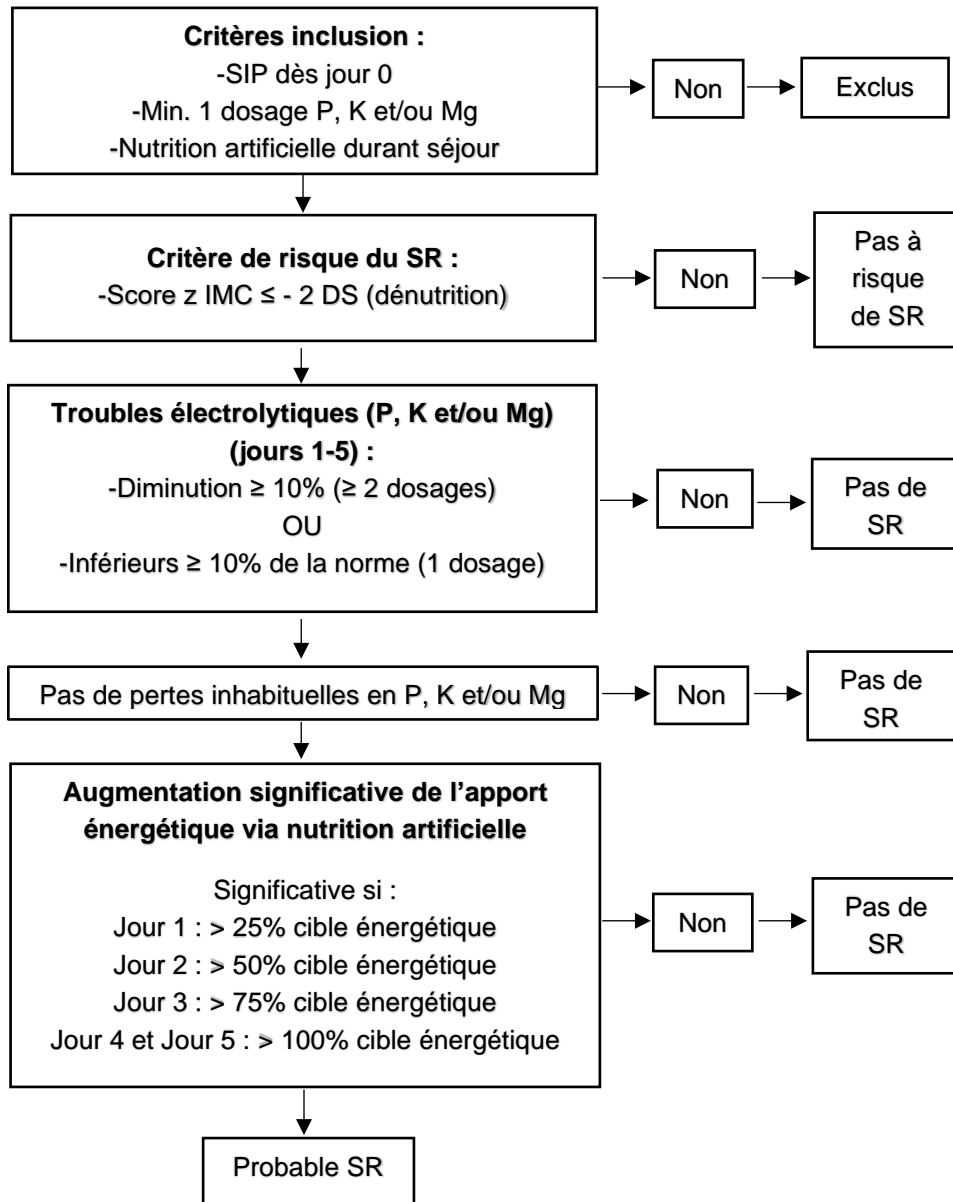


Figure 1 : Méthodologie de détermination du syndrome de renutrition.
DS = Déviation Standard, IMC = Indice de Masse Corporelle, K = Potassium, Mg = Magnésium, P = Phosphore, SIP = Soins Intensifs Pédiatriques, SR = Syndrome de renutrition.

3.4.1.1. Enfants à risque de syndrome de renutrition

Les enfants dénutris à l'admission ont été considérés à risque de SR (4). Une dénutrition était avérée lorsque le score z de l'IMC était ≤ -2 déviations standard (DS) (évaluation statique) (50). Le score z de l'IMC n'étant pas le gold standard pour évaluer le statut nutritionnel des enfants de moins de deux ans (51), il était cependant le seul indice nutritionnel disponible pour l'entièreté des enfants inclus dans l'étude. De plus, il est le seul indice nutritionnel pour lequel il existe une valeur en DS selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour tous les âges de la vie ; l'OMS ne fournissant pas de données pour le score z du rapport poids/taille pour les enfants de plus de cinq ans (52). En outre, les données anthropométriques avaient été récoltées prospectivement au sein des études de Valla et al. (10,46), grâce à des protocoles préétablis utilisant des outils de mesure recommandés, au sein d'une équipe entraînée collaborant avec le service de nutrition en tenant compte des situations cliniques pour les mesures et interprétations des indices nutritionnels (voir annexe III pour les détails quant aux outils de mesure des données anthropométriques).

Une des deux cohortes prospectives de Valla et al. (2012-2013) (10) avait défini le statut nutritionnel à l'admission de manière prospective (évaluation statique et dynamique) (voir annexe IV pour les détails quant aux outils de mesure de la cinétique pondérale et du statut nutritionnel d'admission). Une évaluation statique et dynamique du statut nutritionnel est alors davantage valide qu'une évaluation statique reposant sur le critère du score z de l'IMC. C'est pourquoi, nous avons décidé d'exploiter ces données dans la détermination des enfants à risque de SR au sein d'un sous-groupe. Pour ce faire, les enfants évalués dénutris à l'admission selon l'évaluation statique et dynamique qui auraient, soit été classifiés non dénutris sur la base de l'évaluation statique du score z de l'IMC (score z IMC > -2 DS), soit pour lesquels le score z de l'IMC n'était pas disponible (poids et/ou taille manquant), ont été analysés en sous-groupe.

3.4.1.2. Troubles électrolytiques significatifs

Les troubles électrolytiques (P, K et/ou Mg) ont été calculés selon la différence entre la première valeur et la valeur minimale aux SIP, exportées automatiquement du dossier patient informatisé (DPI). En cas de valeur unique durant le séjour, celle-ci a été soustraite à la valeur inférieure de la norme selon l'âge (normes K : 3.5-5 mmol/l, P(≤ 18 mois) : 1.3-1.9 mmol/l, P(> 18 mois) : 0.8-1.3 mmol/l, Mg : 0.75-1,1 mmol/l). Une diminution était considérée significative à partir de 10% selon l'ASPEN (4). Le jour et l'heure des valeurs extraites ont ensuite été vérifiés afin qu'ils coïncident à la dernière valeur avant le début de la NA et la valeur minimale durant les cinq premiers jours de renutrition. Dans le cas inverse, les valeurs correspondantes ont été extraites manuellement (si disponibles) et utilisées afin de calculer les troubles électrolytiques.

3.4.1.3. Pertes inhabituelles électrolytiques

Les enfants diagnostiqués avec des pertes inhabituelles en P, K et/ou Mg n'ont pas été considérés avec un probable SR, celles-ci faussant l'attribution du trouble électrolytique à un probable SR (6,16). Ces diagnostics incluaient la tubulopathie, l'insuffisance rénale chronique, la dialyse, la greffe rénale, les brûlures étendues, l'épidermolyse bulleuse, le syndrome de Lyell, l'entéropathie chronique, les vomissements significatifs (ex : sténose du pylore), la gastroentérite aiguë, l'acidocétose diabétique, le dysparathyroïdisme et l'hyper/hypovitaminose D (6,16). Ces données, ayant dû être extraites manuellement du DPI, ont été récoltées à cette étape pour des raisons de faisabilité.

3.4.1.4. Détermination de l'apport énergétique significatif

▪ Calcul de l'apport énergétique

Les apports énergétiques journaliers durant les cinq premiers jours de renutrition ont été récoltés via le DPI. Ceux-ci comprenaient le lait maternel et les laits infantiles administrés par voie entérale, les solutions de NE (industrielles ou métaboliques) ou de NP (industrielles ou individualisées), l'enrichissement éventuel ainsi que les perfusions de glucose et de propofol. Les quantités répertoriées dans le DPI correspondaient aux quantités administrées et non prescrites. Le volume de chaque solution reçue au quotidien et les compositions nutritionnelles indiquées par les industriels sur les produits ont permis de calculer l'apport énergétique journalier. L'apport énergétique du lait maternel a été défini à 0.7 calorie par millilitre (43). Pour les NP individualisées, nous avons considéré un apport de quatre calories par gramme (kcal/g) pour les acides aminés et le glucose et de 10 kcal/g pour les lipides fournis par le Smoflipid® (44). Les compositions nutritionnelles des NE métaboliques et des NP individualisées ont été obtenues via les archives du DPI et l'aide de la pharmacie et du service de nutrition des Hospices Civils de Lyon. Les apports per os n'ont pas pu être comptabilisés car non répertoriés.

▪ Calcul des besoins énergétiques

Les besoins énergétiques ont été estimés à l'aide de l'équation de prédiction de Schofield utilisant le poids en kilos de l'enfant à l'admission (53). Comme recommandé par la SFNCM (26), aucun facteur de correction n'a été appliqué pour les enfants ventilés (ventilation invasive (VI)), leur dépense énergétique aux SIP correspondant à leur DER (26). Pour les enfants non ventilés (sans ventilation ou avec une ventilation non invasive (VNI)), un facteur de correction de 1.3 a été appliqué conformément aux recommandations de l'ESPNIC (15,54).

- Définition de l'augmentation significative de l'apport énergétique

L'ASPEN ne définit pas ce qu'est une augmentation significative de l'apport énergétique (4). En référence à l'étude de Van Zanten et al. (55) et en considérant que la cible énergétique devait être atteinte entre sept à 10 jours aux Hospices Civils de Lyon, les apports énergétiques ont été jugés significatifs s'ils étaient supérieurs à : 25% de la cible énergétique au premier jour, 50% de la cible énergétique au deuxième jour, 75% de la cible énergétique au troisième jour et 100% de la cible énergétique aux quatrièmes et cinquièmes jours.

3.4.1.5. Facteurs confondants

Les facteurs confondants, pouvant influencer la phosphatémie, la kaliémie et/ou la magnésémie (6,16) ont été extraits du DPI. Ceux-ci incluaient les vomissements (jours 1-5) et les médicaments (jours 1-5) tels que l'insuline, les diurétiques, le salbutamol[®], les chélateurs, les antacides, les catécholamines, les stéroïdes et les immunosuppresseurs.

3.5. Analyses statistiques

L'outcome principal de cette étude était l'incidence du SR chez les enfants sévèrement malades avec une NA aux SIP. Pour ce faire, nous avons mesuré deux incidences : celle parmi l'échantillon de départ et celle parmi les enfants à risque de SR (= enfants dénutris, score z de l'IMC \leq -2 DS). Le nombre d'enfants à chaque étape chronologique de détermination du SR a été exprimé en fréquences absolues (n) et relatives (%). L'incidence du SR a été calculée à l'aide des formules suivantes, les résultats étant exprimés en fréquences relatives (%) :

- Nombre d'enfants présentant un SR probable divisé par le nombre d'enfants de l'échantillon de départ.
- Nombre d'enfants présentant un SR probable divisé par le nombre d'enfants à risque de SR (= enfants dénutris, score z de l'IMC \leq -2 DS).

Les outcomes secondaires consistaient à décrire les enfants présentant un SR probable et à les comparer à tous les enfants sans SR et aux enfants à risque qui n'ont pas développé de SR. Pour ce faire, les données suivantes ont été extraites des études de Valla et al. (10,46) ou du DPI :

- Caractéristiques des enfants (âge, sexe, type et diagnostic d'admission, scores de gravité Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) et Pediatric Index of Mortality Score II (PIM II), assistance respiratoire (VI, VNI et leur durée), durée de séjour, infections acquises telles que définies par le centre de contrôle des maladies (10) et mortalité

- Fréquence des dosages électrolytiques
- Type de support nutritionnel et suppléments en P, K et/ou Mg
- Facteurs confondants.

Pour décrire les enfants présentant un SR probable, les variables catégorielles (y compris les degrés de sévérité du SR) ont été exprimées en fréquences absolues (n) et relatives (%). La distribution des variables quantitatives a été évaluée au moyen de leur moyenne, de leur écart-type, de leur médiane, de leur intervalle interquartile, de leur skewness, de leur kurtosis, de leur histogramme et de leur box-plot. Les variables quantitatives n'étant pas normalement distribuées, elles ont été décrites par leur médiane (p50) et leur intervalle interquartile (Q1-Q3).

Pour comparer les enfants présentant un SR probable aux enfants sans SR et aux enfants à risque qui n'ont pas développé de SR, le test statistique d'homogénéité du chi-carré a été utilisé pour les variables catégorielles. Cependant, aucune inférence n'a pu être effectuée sur les variables catégorielles présentant des effectifs trop faibles pour remplir les conditions d'application de ce test statistique. Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes à l'aide du test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon Mann-Whitney. Concernant l'analyse en sous-groupe, constitué des enfants non dénutris selon le critère statique de cette étude (= score z de l'IMC > -2 DS) mais dénutris selon l'évaluation statique et dynamique de l'étude de Valla et al (2012-2013) (10)), seules des analyses descriptives, identiques à celles effectuées pour les enfants avec un probable SR ci-dessus, ont été effectuées pour les enfants identifiés avec un probable SR parmi ce sous-groupe. Aucune incidence de SR n'a été calculée au sein du sous-groupe.

Les tests statistiques ont été réalisés de manière bilatérale et le niveau de significativité a été fixé à cinq pour cent ($p < 0.05$).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel StataIC® version 16 (StataCorp, College Station, TX, USA).

3.6. Écarts avec le protocole

Ce chapitre fait références aux écarts entre le travail de master effectué et le protocole préétabli, présenté au sein de l'annexe I.

- Question de recherche :

La question de recherche initialement prévue était : « quelle est l'incidence du syndrome de renutrition chez les enfants sévèrement malades durant leur séjour aux SIP des Hospices Civils de Lyon ? ». Celle-ci a été modifiée en précisant qu'il s'agissait de l'incidence chez les enfants sévèrement malades sous NA. En effet, il n'était pas correct de calculer l'incidence du

SR sur l'entièreté des enfants éligibles provenant des cohortes de Valla et al. (10,46), seuls les enfants sous NA étant inclus dans cette étude. C'est pourquoi, le choix du dénominateur pour le calcul de l'incidence a été le nombre d'enfants sous NA.

- Objectifs secondaires :

Parmi les objectifs secondaires définis initialement figurait le calcul de l'incidence des troubles électrolytiques au sein de l'échantillon de départ. A des fins descriptives, seule la fréquence des troubles électrolytiques parmi les enfants inclus a été calculée et n'a plus constitué un objectif secondaire de cette étude à proprement parlé. De plus, il était prévu de parcourir les lettres de sortie des enfants identifiés avec un probable SR dans le but d'évaluer s'ils avaient été diagnostiqués comme tels lors de leur séjour. Malheureusement, au vu du nombre d'enfants identifiés avec un probable SR, cet objectif a dû être abandonné par manque de temps.

- Critères d'exclusion :

Il était initialement prévu d'exclure les enfants présentant des pertes inhabituelles en P, K et/ou Mg. Le but était d'écarter les enfants pour lesquels l'attribution du trouble électrolytique à un probable SR était faussée par leur(s) pathologie(s). Les pathologies causant des pertes inhabituelles avaient été listées comme telles :

- Origine rénale : tubulopathie, insuffisance rénale chronique, dialyse, greffes rénales.
- Origine cutanée : brûlure étendue, épidermolyse bulleuse, syndrome de Lyell.
- Origine digestive : entéropathie chronique, vomissements significatifs sur sténose du pylore, hospitalisation pour gastroentérite aiguë.
- Autres origines : acidocétose diabétique, dysparathyroïdisme, hyper/hypovitaminose D.

Cependant, ces données devaient être extraites manuellement du DPI. Ceci n'était pas réalisable au vu du nombre d'enfants éligibles au sein de cette étude. De plus, quelle était la pertinence d'extraire ces informations pour des enfants qui n'étaient ni à risque de SR, ni ne présentaient des troubles électrolytiques significatifs ? C'est pourquoi, ces pathologies n'ont finalement pas été traitées comme des critères d'exclusion. Elles ont été relevées uniquement pour les enfants identifiés à risque de SR et avec un trouble électrolytique significatif. Ces derniers ont alors été écartés des enfants avec un probable SR (cf. chapitre 3.4.1.3. Pertes inhabituelles en P, K et/ou Mg).

- Variables :

Le protocole prévoyait l'utilisation des variables suivantes : score z de la taille, certains diagnostics (complications chirurgicales, oncologie, anorexie, maladie de Crohn et pancréatite), glycémie, urée, créatinine et la prise en considération des diarrhées.

La taille a été présentée uniquement en centimètre. Les diagnostics devant être également extraits manuellement du DPI, les motifs et diagnostics d'admission déjà recueillis au sein des études prospectives de Valla et al. (10,46), ont été utilisés afin de décrire les caractéristiques des différents groupes d'enfants.

Il était également prévu d'analyser les valeurs d'urée et de créatinine afin de décrire la fonction rénale des enfants en cours de séjour, celle-ci pouvant impacter les troubles électrolytiques. Il en était de même concernant les valeurs glycémiques afin de pouvoir interpréter la physiopathologie du SR. Cependant, ces données étaient difficiles à exploiter de manière rétrospective et ce, lié à la complexité d'interpréter la fonction rénale ainsi que la glycémie sans un contexte clinique global (exemple pour la fonction rénale : état d'hydratation, exemple pour la glycémie : moment du repas, etc.).

Finalement, les données relatives à la description des selles des enfants avaient été récoltées prospectivement et ont été extraites automatiquement. Cependant, ces données n'étaient pas répertoriées de manière standardisée et étaient ainsi soumises à une forte subjectivité. C'est pourquoi, il n'a pas été possible d'en tenir compte. Nous avons ainsi retenu uniquement la notion de diarrhées en lien avec une situation clinique objectivée (gastroentérite aigue, malabsorption digestive, entéropathie chronique) comme critère d'exclusion.

- Méthode de mesure du syndrome de renutrition :

La méthodologie initiale prévoyait de d'abord mettre en évidence les enfants présentant un trouble électrolytique significatif puis, parmi ceux-ci, d'identifier les enfants à risque de SR. La raison de ce choix était liée à l'objectif secondaire de calculer l'incidence des troubles électrolytiques significatifs au sein de notre échantillon de départ. Cependant, il semblait plus pertinent cliniquement d'identifier d'abord les enfants à risque de SR parmi l'échantillon de départ et ensuite, parmi ceux-ci, d'identifier ceux présentant les critères diagnostiques du SR selon l'ASPEN (4).

De plus, comme expliqué au sein du protocole, la prise de lait était définie d'office comme de la NA lors de l'extraction automatique. Il a ainsi été nécessaire d'ouvrir manuellement les DPIs pour connaître la modalité de prise de lait. Aucun enfant n'ayant dû être exclu en raison de la prise de lait exclusivement per os, cette précision n'a pas été répertoriée au sein de la méthodologie du travail de master afin d'en faciliter la lecture et compréhension.

- Planification :

Il était initialement prévu de terminer cette étude en janvier 2022. Cependant, l'extraction des données au sein des DPIs a été conséquente, nous obligeant à prolonger l'étude de cinq mois supplémentaires.

4. Résultats

4.1. Incidence du syndrome de renutrition

Les critères d'inclusion ont été remplis par 1261 enfants qui ont ainsi constitué l'échantillon de départ. Au total, 199 enfants (15.8%) ont été identifiés comme dénutris (score z IMC \leq -2 DS) et par conséquent à risque de SR. Parmi ceux-ci, 93 enfants ont probablement développé un SR. L'intégralité des résultats concernant le flux des enfants au sein de l'étude est illustrée au sein de la figure 2.

L'incidence du SR chez les enfants sévèrement malades avec une NA admis aux SIP des Hospices Civils de Lyon était ainsi de 7.4 %. L'incidence du SR parmi les enfants à risque était de 46.7%. Parmi les 93 enfants avec probable SR, 54 enfants (58.1%) ont présenté un SR sévère, 21 enfants (22.6%) un SR léger et 18 enfants (19.3%) un SR modéré.

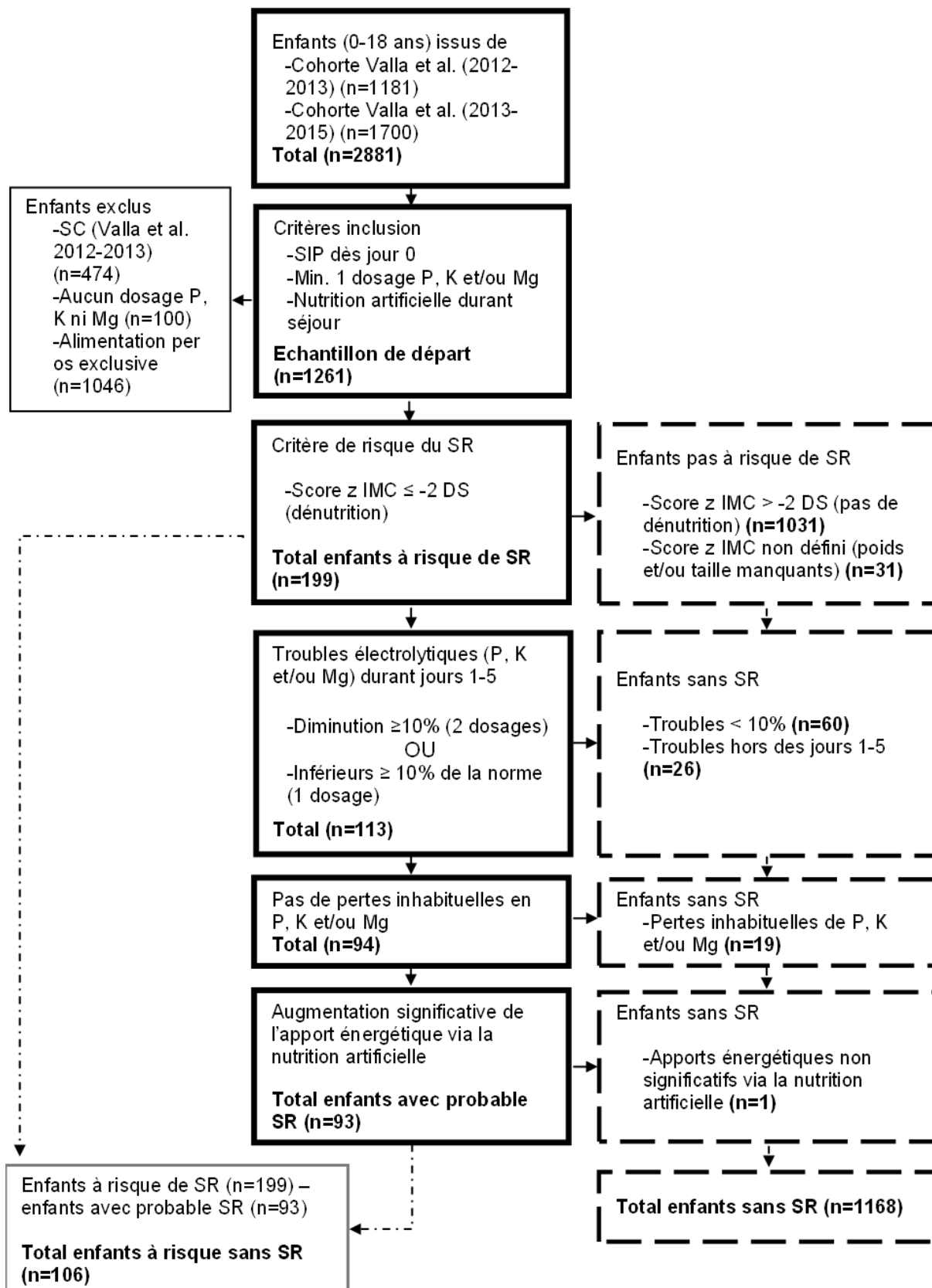


Figure 2. Résultats de la détermination du syndrome de renutrition.

DS= Déviation Standard, IMC= Indice de Masse Corporelle, K= Potassium, Mg= Magnésium, P = Phosphore, SC= Soins Continus, SIP= Soins Intensifs Pédiatriques, SR= Syndrome de Renutrition.

4.2. Caractéristiques des enfants

Les caractéristiques des enfants sont décrites dans le tableau 7. Les enfants ont été classés en trois groupes : ceux qui ont probablement développé un SR (« probable SR »), ceux qui n'ont pas développé de SR (« sans SR ») et ceux qui étaient à risque de SR mais qui n'ont pas développé de SR (« à risque SR »).

Les scores PELOD et PIM II étaient significativement plus élevés dans le groupe des « probable SR » que les autres (« sans SR » : $p=0.005$ et $p<0.001$; « à risque SR » : $p=0.003$ et $p=0.011$). La durée de séjour était plus longue pour les « probable SR » (« sans SR » et « à risque SR » : $p<0.001$). Il en est de même pour la fréquence des infections acquises en cours de séjour qui était également plus importante (« sans SR » : $p=0.027$; « à risque SR » : $p=0.002$). En comparaison au groupe « sans SR », les enfants « probable SR » étaient plus fréquemment ventilés de manière invasive ($p=0.004$) et non invasive ($p=0.010$). Comparé au groupe « à risque SR », les enfants « probable SR » étaient plus fréquemment ventilés de manière invasive ($p=0.001$).

Tableau 7. Caractéristiques des enfants.

Caractéristiques	«probable SR» Groupe 1	«sans SR» Groupe 2	Groupe 1 VS 2 Valeur p*	«à risque SR» Groupe 3	Groupe 1 VS 3 Valeur p*
Enfants (n)	93	1168		106	
Âge (mois)	5.9 (2–59)	7.7 (1.5–58.5)	0.499	5.1 (2.1–46.9)	0.520
Sexe			0.926		0.718
Fille	38 (40.9%)	483 (41.3%)		46 (43.4%)	
Garçon	55 (59.1%)	685 (58.7%)		60 (56.6%)	
Admission			0.353		0.360
Chirurgie	17 (18.3%)	262 (22.4%)		25 (23.6%)	
Médecine	76 (81.7%)	906 (77.6%)		81 (76.4%)	
Diagnostic			–		–
Insuffisance respiratoire	59 (63.4%)	683 (58.5%)		66 (62.3%)	
Neurologie	15 (16.1%)	161 (13.8%)		8 (7.6%)	
Digestif	10 (10.8%)	106 (9.1%)		11 (10.3%)	
Sepsis	4 (4.3%)	63 (5.4%)		3 (2.8%)	
Hémodynamique	1 (1.1%)	39 (3.3%)		3 (2.8%)	
Néphrologie	0 (0%)	43 (3.7%)		8 (7.6%)	
Traumatologie	1 (1.1%)	38 (3.2%)		0 (0%)	
Autre	3 (3.2%)	35 (3%)		7 (6.6%)	
Score PELOD	11 (11–13)	11 (8–12)	0.005	11 (10–11)	0.003
Score PIM II	5.8 (2–12.4)	4 (1.3–7.9)	<0.001	3.1 (1.2–8.2)	0.011
Durée de séjour (jours)	9 (5.8–15.2)	6 (3.6–10.8)	<0.001	4.6 (2.9–9.4)	<0.001
Ventilation invasive (VI)	63 (67.7%)	612 (52.4%)	0.004	46 (43.4%)	0.001
Durée VI (jours)	5 (2–12)	4 (2–9)	0.291	2 (1–9)	0.010
Ventilation non-invasive (VNI)	68 (73.1%)	696 (59.6%)	0.010	66 (62.3%)	0.103
Durée VNI (jours)	4 (1.5–11.5)	3 (2–7)	0.193	3 (2–7)	0.419
Sans ventilation (VI, VNI)	3 (3.2%)	115 (9.9%)	–	15 (14.2%)	–
Infections acquises	30 (32.3%)	260 (22.3%)	0.027	15 (14.2%)	0.002
Décès	6 (6.5%)	51 (4.4%)	0.355	2 (1.9%)	–
Poids admission (kg)	6 (3.3–15)	7.6 (4–18)	0.002	4.7 (3.2–11)	0.845
Taille admission (cm)	65.5 (51–115)	66 (52.5–104)	0.313	60.5 (51.5–100)	0.905
Score z IMC	-2.8 (-3.4– -2.3)	-0.3 (-1.2–0.8)	<0.001	-2.6 (-3.4– -2.3)	0.353
Score z taille/âge	-1.5 (-4– -0.1)	-0.7 (-2–0.6)	<0.001	-1 (-2.6–0.6)	0.123

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%) ou en médiane et IQR (Q1-Q3).

*Les valeurs p significatives <0.05 sont indiquées en gras. « – » signifie qu'aucun test statistique n'a pu être appliqué.

« Probable SR » = enfants avec probable syndrome de renutrition, « sans SR » = enfants sans syndrome de renutrition, « à risque SR » = enfants à risque de syndrome de renutrition mais qui ne l'ont pas développé.

DS=Déviat ion standard, IMC=Indice de masse corporelle, PELOD= Pediatric Logistic Organ Dysfunction, PIM II= Paediatric Index of Mortality II.

4.3. Électrolytes

Au sein de l'échantillon de départ, 849 enfants ont présenté au moins un trouble électrolytique significatif, correspondant à une fréquence de 67.3% des troubles électrolytiques significatifs au sein de la population des SIP (figure 3).

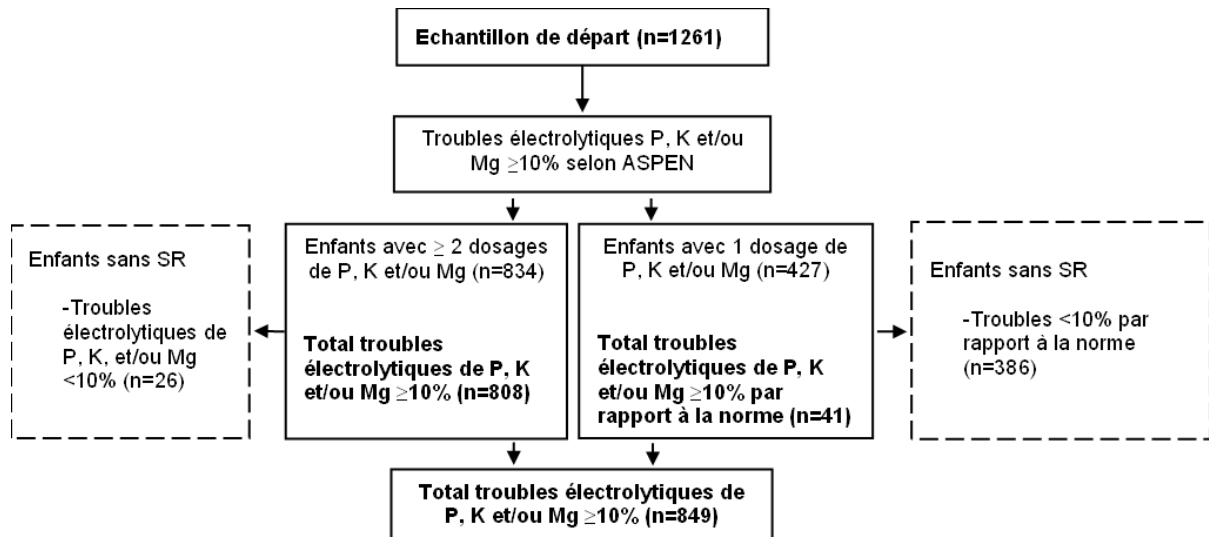


Figure 3 : Troubles électrolytiques significatifs au sein des soins intensifs pédiatriques.

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n).

ASPEN= American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, K= Potassium, Mg= Magnésium, P= Phosphore, SR= Syndrome de Renutrition.

Parmi les enfants avec probable SR, 44 enfants (47.3%) ont présenté un trouble significatif pour l'un de ces trois électrolytes (P, K ou Mg), 42 (45.1%) pour deux électrolytes et sept (7.6%) pour les trois. 74 enfants (79.6%) ont présenté un trouble significatif en P, dont la majorité était sévère (55.4%) (figure 4A). 61 enfants (65.6%) ont présenté un trouble significatif en K, dont la majorité était sévère (39.3%) (figure 4B). 14 enfants (15.1%) ont présenté un trouble significatif en Mg, dont la majorité était léger (64.3%) (figure 4C).

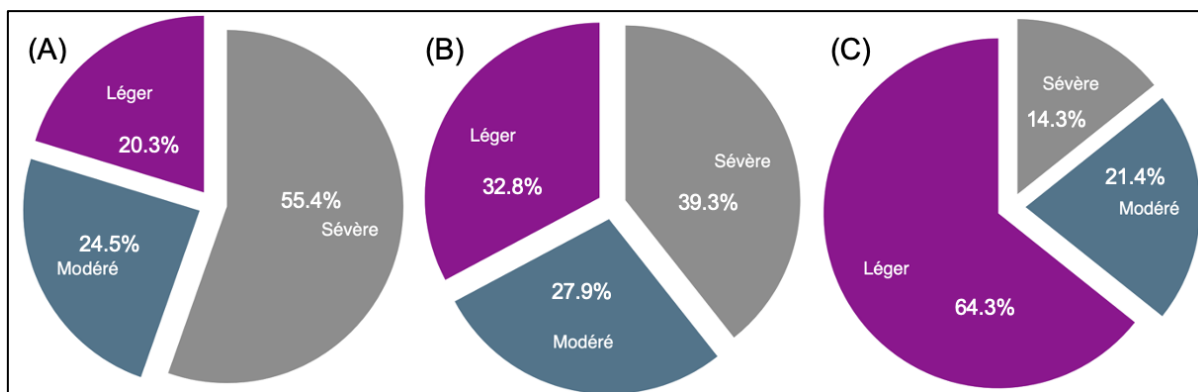


Figure 4. Degrés de sévérité des troubles du phosphore (A), du potassium (B) et du magnésium (C) chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.

Les valeurs sont présentées en fréquences relatives (%).

(A) Total (n=74), Léger (n=15), Modéré (n=18), Sévère (n=41) ; (B) : Total (n=61), Léger (n=20), Modéré (n=17), Sévère (n=24) ; (C) : Total (n=14), Léger (n=9), Modéré (n=3), Sévère (n=2).

Le pourcentage des troubles électrolytiques en fonction du nombre de dosages chez les enfants avec un probable SR est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8. Troubles électrolytiques du phosphore, du potassium et du magnésium chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition.

Troubles Électrolytiques	« probable SR » n (%)	p50 (Q1 – Q3)
Chute significative entre 2 dosages (jours 1-5)		
Phosphore	71 (76.3%)	31.6% (21.8 – 44.1)
Magnésium	10 (10.8%)	17.8% (13.4 – 21.5)
Potassium	61 (65.6%)	25.6% (17.5 – 34)
Trouble significatif par rapport à la norme (1 dosage) (jours 1-5)		
P	3 (3.2%)	26.3% (21.5 – 33.8)
Mg	4 (4.3%)	23.3% (16 – 33.3)
K	0 (0%)	-

Les fréquences absolues (n) et relatives (%) des troubles significatifs par électrolyte sont présentées. La médiane (p50) et l'IQR présentent le pourcentage de diminution par électrolyte.

« Probable SR » = enfants avec probable syndrome de renutrition.

La figure 5 présente la fréquence des dosages électrolytiques pour chaque groupe. Au sein du groupe « probable SR », le Mg a été mesuré plus souvent ("sans SR" : $p=0,014$; "à risque RS" : $p=0,005$).

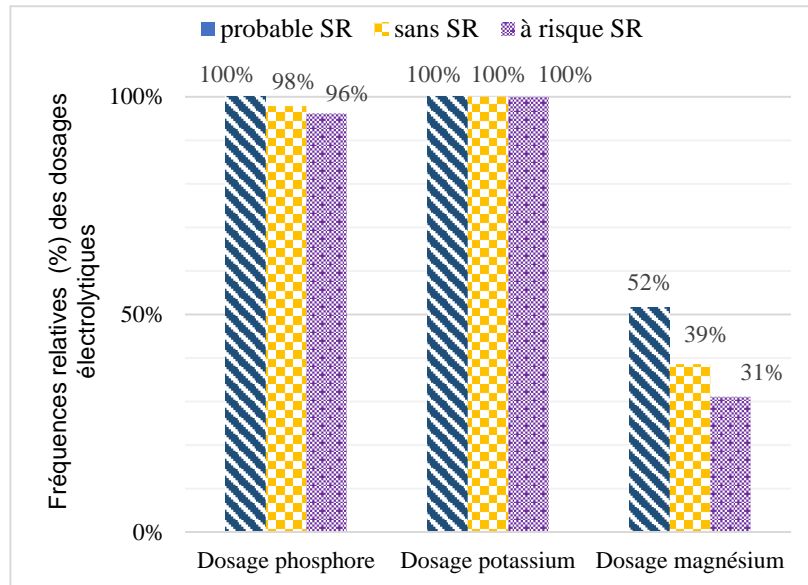


Figure 5. Dosages électrolytiques au sein des groupes.
 Les valeurs sont exprimées en fréquences relatives (%).
 « Probable SR » = enfants avec probable syndrome de renutrition,
 « sans SR » = enfants sans syndrome de renutrition, « à risque SR » = enfants à risque de syndrome de renutrition mais qui ne l'ont pas développé.

4.4. Apports nutritionnels

Le type de support nutritionnel et les supplémentations en P, K et Mg sont décrits dans le tableau 9 pour chaque groupe. Les enfants avec « probable SR » ont reçu plus fréquemment une NP que les enfants « à risque SR » ($p=0.019$). Ils ont également plus fréquemment bénéficié d'une combinaison de NE et NP durant leur séjour que les autres groupes (« sans SR » : $p=0.040$; « à risque SR » : $p=0.023$). Ils ont finalement été plus supplémentés en électrolytes (« sans SR » : $p<0.001$; « à risque SR » : $p=0.001$) et ce, principalement en P (« sans SR » : $p<0.001$; « à risque SR » : $p=0.001$).

Tableau 9. Support nutritionnel et suppléments électrolytiques au sein des groupes.

Support nutritionnel et suppléments	« probable SR » Groupe 1	« sans SR » Groupe 2	Groupe 1 VS 2 Valeur p*	« à risque SR » Groupe 3	Group e 1 VS 3 Valeur p*
Enfants (n)	93	1168		106	
Nutrition entérale	85 (91.4%)	1081 (92.6%)	0.874	100 (94.3%)	0.418
NE	72 (77.4%)	989 (84.8%)		95 (89.6%)	
NE + NP	13 (14%)	92 (7.8%)	0.040	5 (4.7%)	0.023
Nutrition parentérale	21 (22.6%)	179 (15.2%)	0.062	11 (10.4%)	0.019
NP	8 (8.6%)	87 (7.4%)		6 (5.7%)	
NP + NE	13 (14%)	92 (7.8%)	0.040	5 (4.7%)	0.023
Supplémentation (P, K, Mg) (jours 1-5)	30 (32%)	166 (14.2%)	<0.001	9 (8.5%)	<0.001
Nombre de suppléments (P, K ou Mg)			–		–
1 supplémentation	28 (30.1%)	139 (11.9%)		9 (8.5%)	
2 suppléments	2 (2.1%)	25 (2.1%)		0 (0%)	
3 suppléments	0 (0%)	2 (0.2%)		0 (0%)	
Supplémentation P (jours 1-5)	24 (25.8%)	126 (10.8%)	<0.001	9 (8.5%)	0.001
Supplémentation K (jours 1-5)	8 (8.6%)	56 (4.8%)	0.107	0 (0%)	–
Supplémentation Mg (jours 1-5)	0 (0%)	13 (1.1%)	–	0 (0%)	–

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%).

*Les valeurs p significatives <0.05 sont indiquées en gras. « – » signifie qu'aucun test statistique n'a pu être appliqué.

« Probable SR » = enfants avec probable syndrome de renutrition, « sans SR » = enfants sans syndrome de renutrition, « à risque SR » = enfants à risque de syndrome de renutrition mais qui ne l'ont pas développé.

K=Potassium, Mg=Magnésium, NE=Nutrition entérale, NP=Nutrition parentérale, P=Phosphore.

L'apport énergétique via la NA, exprimé en pourcentages de la cible énergétique, est représenté pour chaque jour (jours 1-5) pour les enfants avec un probable SR dans la figure 6. La cible énergétique était couverte à partir du deuxième jour de renutrition (101.2%; Q1-Q3: 58.9-142.5).

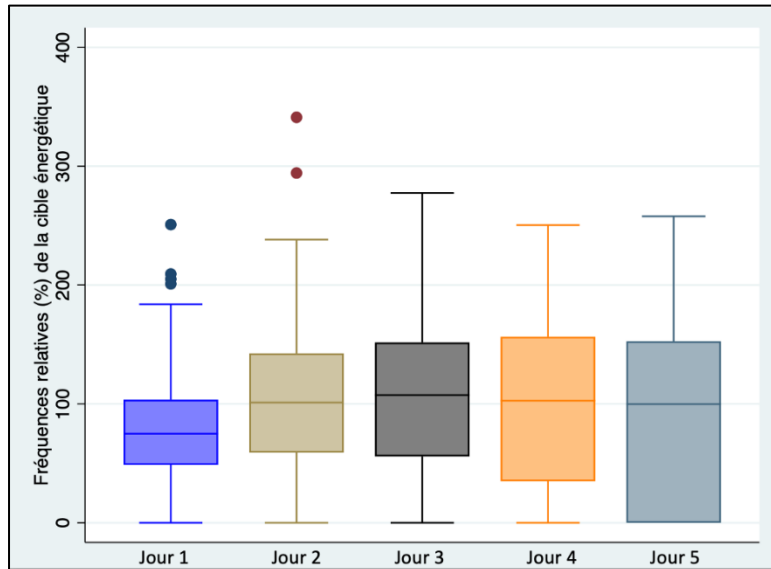


Figure 6. Apport énergétique quotidien via la nutrition artificielle chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition. Les valeurs sont exprimées en fréquences relatives (%) de la cible énergétique.

Les apports énergétiques significatifs sont décrits dans la figure 7.

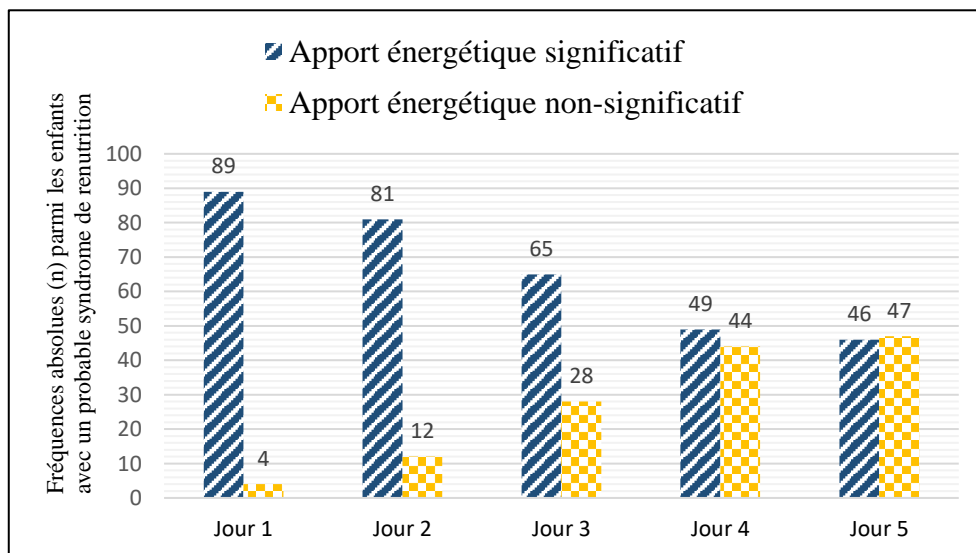


Figure 7. Apport énergétique quotidien significatif et non significatif chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition. Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n). Les apports énergétiques étaient considérés comme significatifs si : jour 1 : apports >25% de la cible énergétique, jour 2 : apports > 50% de la cible énergétique, jour 3 : apports >75% de la cible énergétique, jours 4 et 5 : apports >100% de la cible énergétique.

4.5. Facteurs confondants

La fréquence des facteurs confondants au sein des différents groupes est décrite dans le tableau 10. Parmi les enfants du groupe « probable SR », une majorité présentait ≥ 2 facteurs confondants par rapport aux autres groupes (« sans SR » : $p=0.010$) ; « à risque SR » : $p=0.041$). La fréquence de diurétiques était plus importante au sein du groupe « probable SR » (« sans SR » : $p<0.001$; « à risque SR » $p<0.001$).

Tableau 10. Facteurs confondants au sein des groupes.

Facteurs confondants (jours 1-5)	« probable SR » Groupe 1	« sans SR » Groupe 2	Groupe 1 VS 2 Valeur p*	« à risque SR » Groupe 3	Groupe 1 VS 3 Valeur p*
Enfants (n)	93	1168		106	
Fréquence facteurs confondants			0.010		0.041
Aucun	23 (24.7%)	358 (30.6%)		29 (27%)	
1	18 (19.4%)	342 (29.3%)		35 (33%)	
≥ 2	52 (55.9%)	468 (40.1%)		42 (40%)	
Vomissements	30 (32.3%)	365 (31.3%)	0.840	41 (38.7%)	0.345
Insuline	3 (3.2%)	18 (1.5%)	–	2 (1.9%)	–
Chélateurs	1 (1.1%)	14 (1.2%)	–	1 (0.9%)	–
Diurétiques	46 (49.5%)	308 (26.4%)	<0.001	18 (17%)	<0.001
Immunosuppresseurs	3 (3.3%)	52 (4.5%)	–	2 (1.9%)	–
Salbutamol	17 (18.3%)	163 (14%)	0.251	15 (14.2%)	0.429
Stéroïdes	22 (23.7%)	236 (20.2%)	0.427	22 (20.8%)	0.623
Antacides	21 (22.6%)	285 (24.4%)	0.694	30 (28.3%)	0.356
Catécholamines	24 (25.8%)	219 (18.8%)	0.097	17 (16%)	0.089

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%).

*Les valeurs p significatives <0.05 sont indiquées en gras. « – » signifie qu'aucun test statistique n'a pu être appliqué.

« Probable SR » = enfants avec probable syndrome de renutrition, « sans SR » = enfants sans syndrome de renutrition, « à risque SR » = enfants à risque de syndrome de renutrition mais qui ne l'ont pas développé.

4.6. Syndrome de renutrition au sein du sous-groupe

Parmi les 1261 enfants inclus dans l'étude, 1062 enfants n'étaient pas considérés à risque de SR selon le critère de dénutrition statique du score z de l'IMC utilisé au sein de cette étude (score z de l'IMC > -2 DS). Cependant, parmi ces 1062 enfants, 390 présentaient une dénutrition selon l'évaluation statique et dynamique de l'étude de Valla et al. (10) et ont ainsi été également considérés à risque de SR.

Parmi ces 390 enfants à risque de SR, 26 enfants ont probablement développé un SR en présentant un trouble électrolytique dans les cinq premiers jours de renutrition ainsi qu'une augmentation significative de leur apport énergétique. La figure 8 illustre le flux de ces enfants. Parmi ceux-ci, 13 enfants (50%) ont présenté un SR sévère, neuf enfants (34.6%) ont présenté un SR léger et quatre enfants (15.4%) un SR modéré.

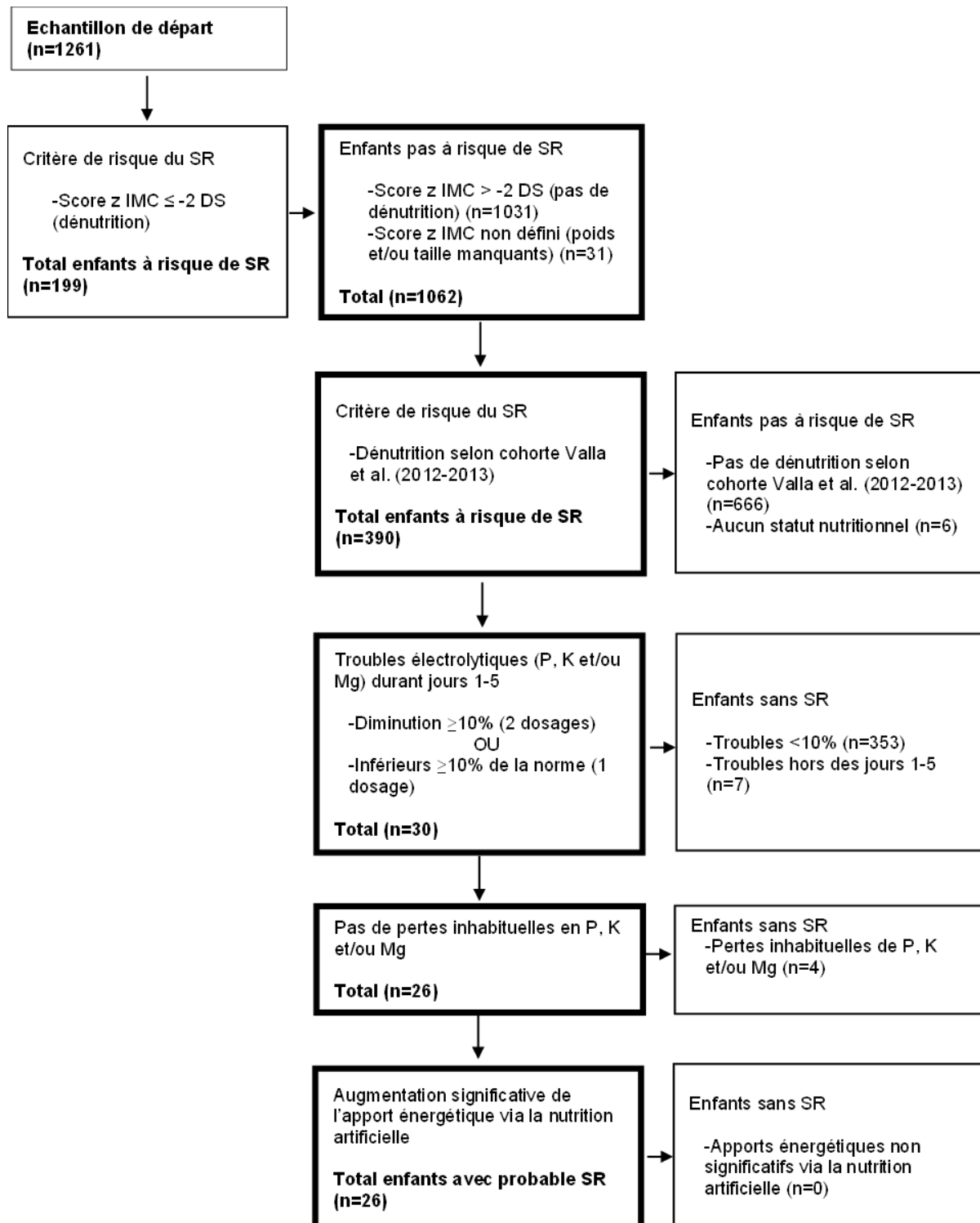


Figure 8. Résultats de la détermination du syndrome de renutrition au sein du sous-groupe. DS= Déviation Standard, IMC= Indice de Masse Corporelle, K= Potassium, Mg= Magnésium, P = Phosphore, SR= Syndrome de Renutrition.

4.6.1. Caractéristiques des enfants

Les caractéristiques des enfants du sous-groupe avec un probable SR (n=26) sont décrites au sein du tableau 11.

Tableau 11. Caractéristiques des enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Caractéristiques	Sous-groupe, n=26	
	n (%)	p50 (Q1 – Q3)
Âge (mois)		5.1 (2 – 57.7)
Sexe		
Fille	13 (50%)	
Garçon	13 (50%)	
Admission		
Chirurgie	6 (23.1%)	
Médecine	20 (76.9%)	
Diagnostic		
Insuffisance respiratoire	15 (57.7%)	
Neurologie	6 (23%)	
Digestif	3 (11.5%)	
Hémodynamique	1 (3.9%)	
Autre	1 (3.9%)	
Score Pelod		11 (1 – 11)
Score PIM II		3.8 (1.3 – 6.3)
Durée de séjour (jour)		7.5 (6 – 11)
Ventilation invasive (VI)	20 (76.9%)	
Durée VI (jour)		5 (2.7 – 10.9)
Ventilation non-invasive (VNI)	17 (65.4%)	
Durée VNI (jour)		3.8 (2 – 7.9)
Sans ventilation (VI, VNI)	0 (0%)	
Infections acquises	4 (15.4%)	
Décès	3 (11.5%)	
Poids admission (kg)		5.5 (3.3 – 14.5)
Taille admission (cm)		58 (52 – 86)
Score z IMC		-0.6 (-1.4 – -0.1)
Score z taille/âge		0.5 (-0.9 – 0.9)
Cassure courbe	12 (46.1%)	
Perte de poids 5%	4 (15.4%)	
Statut nutritionnel		
Dénutrition aigüe	14 (53.9%)	
Dénutrition aigüe/chronique	3 (11.5%)	
Dénutrition chronique	9 (34.6%)	

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%) ou en médiane et IQR (Q1-Q3).

DS=Déviat ion standard, IMC=Indice de masse corporelle, PELOD= Pediatric Logistic Organ Dysfunction, PIM II= Paediatric Index of Mortality II.

4.6.2. Électrolytes

Durant les cinq premiers jours de renutrition, un dosage en P et en K a été réalisé pour les 26 enfants du sous-groupe avec un probable SR (100%) et un dosage en Mg pour 12 enfants (46.1%). 16 enfants (61.5%) ont présenté un trouble significatif pour l'un des trois électrolytes (P, K ou Mg), 9 enfants (34.6%) pour deux électrolytes et 1 enfant (3.8%) pour les trois. L'entièreté des troubles électrolytiques correspondaient à une chute entre deux dosages. Le trouble électrolytique majoritaire était en K, avec 21 enfants (80.8%) qui ont présenté une chute de 23.1% (IQR : 14.7-31.9). La majorité de ces troubles était légère (figure 9A). 15 enfants (15.7%) ont présenté une chute significative du P de 30.3% par rapport à la valeur initiale (IQR : 20.9-44.5). La majorité des troubles en P était sévère (figure 9B). Concernant le Mg, uniquement 1 enfant (3.8%) a présenté une chute sévère de 35.5% par rapport à la valeur initiale.

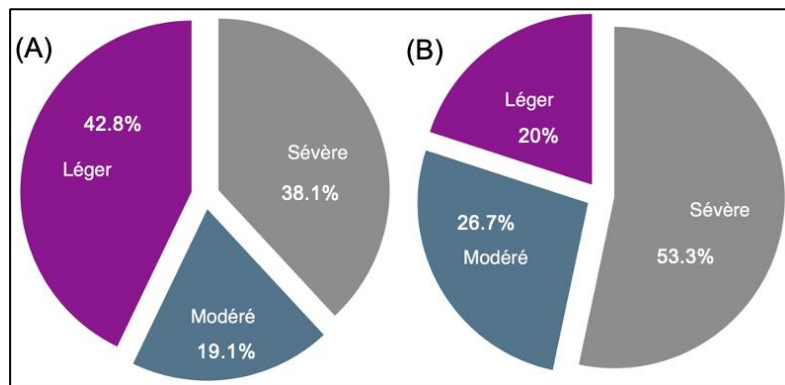


Figure 9. Degrés de sévérité des troubles du phosphore (A) et du potassium (B) chez les enfants présentant un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe. Les valeurs sont présentées en fréquences relatives (%). (A) Total (n=21), Léger (n=9), Modéré (n=4), Sévère (n=8) ; (B) Total (n=15), Léger (n=3), Modéré (n=4), Sévère (n=8).

4.6.3. Apports nutritionnels

Le type de support nutritionnel et les suppléments en P, K et Mg administrés aux enfants du sous-groupe avec un probable SR sont décrits dans le tableau 12. Aucun enfant n'a été supplémenté en K, Mg ou K.

Tableau 12. Support nutritionnel et suppléments électrolytiques chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Support nutritionnel et suppléments	Sous-groupe, n=26 n (%)
Nutrition entérale	24 (92.3%)
NE	20 (76.9%)
NE + NP	4(15.4%)
Nutrition parentérale	6 (23.1%)
NP	2 (7.7%)
NP + NE	4 (15.4%)
Supplémentation (P, K ou Mg) (jours 1-5)	0 (0%)

*Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%).
K=Potassium, Mg=Magnésium, NE=Nutrition Entérale, NP=Nutrition parentérale P=Phosphore.*

L'apport énergétique via la NA, exprimé en pourcentages de la cible énergétique, est représenté pour chaque jour (jours 1-5) dans la figure 10. La cible énergétique était atteinte à partir du troisième jour de renutrition (102.7%, IQR : 66.8- 139.2).

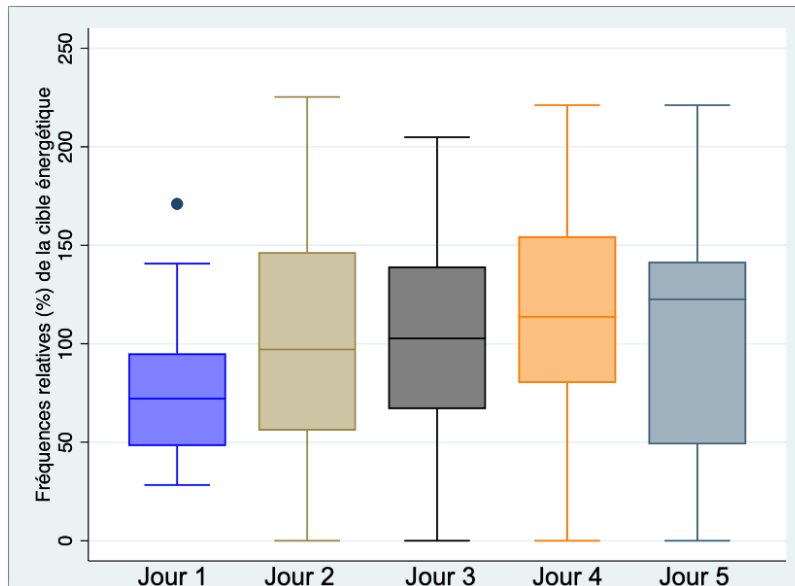


Figure 10. Apport énergétique quotidien via la nutrition artificielle chez les enfants présentant un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.
 Les valeurs sont exprimées en fréquences relatives (%) de la cible énergétique.

Les apports énergétiques significatifs sont décrits dans la figure 11.

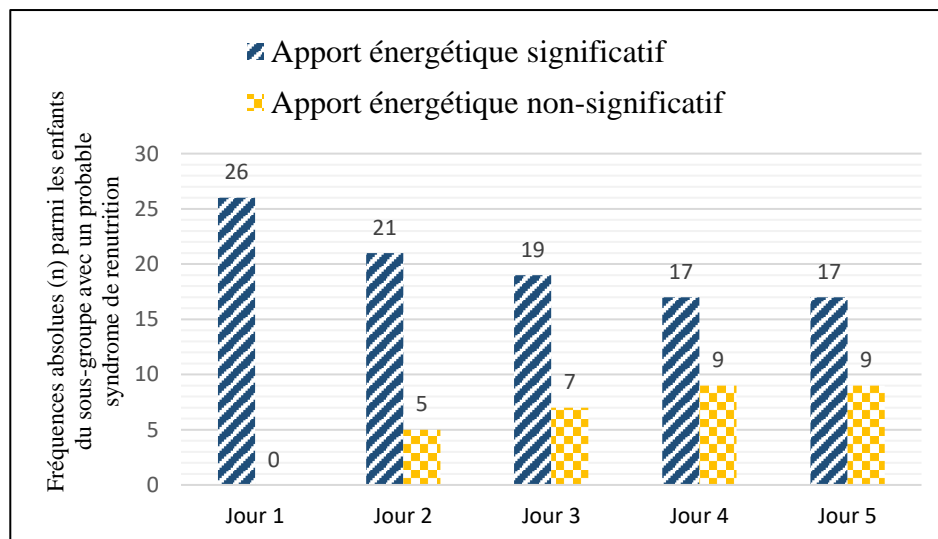


Figure 11. Apport énergétique quotidien significatif et non significatif chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.
 Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n).
 Les apports énergétiques étaient considérés comme significatifs si : jour 1 : apports >25% de la cible énergétique, jour 2 : apports > 50% de la cible énergétique, jour 3 : apports >75% de la cible énergétique, jours 4 et 5 : apports >100% de la cible énergétique.

4.6.4. Facteurs confondants

La fréquence des facteurs confondants parmi les enfants avec un probable SR au sein du sous-groupe est décrite dans le tableau 13.

Tableau 13. Facteurs confondants chez les enfants avec un probable syndrome de renutrition au sein du sous-groupe.

Facteurs confondants (jours 1-5)	Sous-groupe, n=26 n(%)
Fréquence facteurs confondants	
Aucun	24 (92.3%)
1	0 (0%)
≥ 2	2 (7.7%)
Vomissements	0 (0%)
Insuline	0 (0%)
Chélateurs	0 (0%)
Diurétiques	1 (3.8%)
Immunosuppresseurs	0 (0%)
Salbutamol	1 (3.8 %)
Stéroïdes	0 (0%)
Antacides	2 (7.7%)
Catécholamines	2 (7.7%)

Les valeurs sont présentées en fréquences absolues (n) et relatives (%).

5. Discussion

5.1. Incidence et degrés de sévérité du syndrome de renutrition

L'incidence du SR était de 7.4 % chez les enfants sous NA admis aux SIP et de 46.7 % chez les enfants à risque (score z IMC \leq -2 DS). Ces résultats sont difficilement comparables aux résultats des autres études, la population (notamment les unités de soins, l'âge, les pathologies et le type de support nutritionnel) ainsi que les critères utilisés pour définir le SR étant hétérogènes au sein de la littérature. En 1999, Dunn et al. ont démontré que neuf pour cent des enfants recevant une NP aux SC et aux SIP étaient à risque de SR mais n'ont pas calculé d'incidence claire (19). Récemment, la revue systématique de Bradford et al. (37) a conclu que l'incidence du SR en néonatalogie, basée sur les troubles électrolytiques de P, K et Mg est inconnue, la plupart des études évaluant uniquement l'hypophosphatémie. D'autres études ont rapporté des incidences respectives de zéro pour cent (29), 15% (8), 19% (30), 23% (31) et 60% (32), mais aucune de ces études n'a été menée aux SIP. Ces résultats soulignent de ce fait la complexité d'identifier le SR chez les enfants sévèrement malades.

Au sein de l'échantillon de départ, la fréquence des troubles électrolytiques significatifs (P, K et/ou Mg) était de 67.3%. Ce taux semble cohérent avec les données antérieures respectives à chaque électrolyte aux SIP, soit cinq à 50% d'hypophosphatémie (16), 40% d'hypokaliémie (17) et >50% d'hypomagnésémie (18). En outre, les enfants présentant un probable SR avaient davantage de facteurs confondants que les autres, notamment davantage de diurétiques. Il est donc possible que les troubles électrolytiques identifiés aient été davantage associés aux diurétiques qu'à l'apport énergétique administré, ce qui a pu surestimer l'incidence du SR. Il en est de même concernant l'évaluation de la cible énergétique pour les enfants non ventilés. Un facteur de correction de 1.3 a été utilisé uniformément dans ces cas-ci, ne pouvant évaluer rétrospectivement les situations cliniques de manière plus précise. Les recommandations se situant entre 1.3 et 1.5 (15,54), il est alors possible que la cible énergétique ait pu être sous-estimée pour certains enfants, engendrant un biais de mesure. Ceci a pu avoir pour conséquences de surestimer les apports énergétiques jugés significatifs par la NA en fonction de la cible énergétique et ainsi surestimer le nombre d'enfants avec un probable SR.

A l'inverse, d'autres facteurs peuvent avoir sous-estimé l'incidence du SR. Au sein de cette étude, le critère d'évaluation du risque de SR reposait sur le score z de l'IMC, disponible pour tous les enfants inclus, correspondant à une évaluation statique de l'état nutritionnel. Cependant, les enfants présentant une perte de poids récente (évaluation dynamique de l'état nutritionnel) pouvaient également être à risque de SR. De plus, en raison de la nature rétrospective de cette étude, certains critères diagnostiques de l'ASPEN (4), à savoir un dysfonctionnement organique résultant d'une diminution du P, K ou Mg et/ou d'une carence

en thiamine (SR grave), n'ont pas pu être pris en considération. Il est probable que la prise en compte de ces critères de risque et diagnostiques aurait pu conduire à une incidence plus élevée du SR. En outre, l'absence de dosage systématique des électrolytes (P, K et Mg non inclus dans l'ionogramme sanguin d'entrée) avant le début de la NA, puis quotidiennement durant les cinq premiers jours de renutrition, a également diminué la probabilité de diagnostiquer un SR. Finalement, les enfants présentant des pertes inhabituelles en P, K et/ou Mg ont été écartés des enfants avec un probable SR alors qu'ils pouvaient également en développer un.

La plupart des SR identifiés dans cette étude étaient sévères. L'apport énergétique significatif durant les premiers jours de renutrition peut expliquer cette sévérité. Ce résultat semble également cohérent avec l'étude récente de Schlapfer et al. (36), démontrant que les enfants présentaient un SR sévère selon les critères de l'ASPEN.

5.2. Comparaison des enfants avec un syndrome de renutrition

Les enfants avec un probable SR ne présentaient pas de différence significative en termes d'âge, de sexe ou de motif d'admission aux SIP en comparaison aux deux autres groupes. Cependant, leur durée de séjour était plus longue. Celle-ci était supérieure de 30% à celle des enfants sans SR et de près de 50% à celle des enfants à risque de SR. Ces résultats sont cohérents avec la présence de facteurs susceptibles d'avoir augmenté la durée de séjour aux SIP des enfants avec un probable SR. En effet, ces derniers avaient des scores de gravité significativement plus élevés, étaient plus fréquemment sous ventilation mécanique et présentaient des taux plus élevés d'infections acquises. Ce dernier facteur est d'ailleurs cohérent avec l'ASPEN (4), définissant le syndrome d'immunodéficience acquise comme une situation clinique associée à un risque accru de SR.

Le taux de mortalité chez les enfants présentant un probable SR était de 6.5%. Ce résultat rejoint celui de l'étude de Mbethe et Mda (8), présentant un taux de mortalité de six pour cent chez les enfants sévèrement dénutris ayant développé un SR. Cependant, au sein de cette étude, le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre les enfants avec un probable SR et les enfants sans SR. Il n'a pas été possible de réaliser une comparaison statistique avec les enfants à risque de SR en raison de la taille d'échantillon trop faible. Le taux de mortalité ne différant pas entre les enfants avec un probable SR et les autres semble ainsi cohérent avec les mesures prises dans cette unité de SIP pour prévenir et gérer le SR, notamment grâce à l'utilisation d'un protocole nutritionnel et à la collaboration avec l'équipe de nutrition.

La plupart des enfants de cette étude étaient alimentés par voie entérale (91,4% - 94,3%). Ceci est conforme aux recommandations privilégiant la NE chez les enfants sévèrement malades (15). Concernant la gestion de la NA chez les enfants avec un probable SR, l'apport énergétique médian au premier jour de renutrition était élevé (75% de la cible énergétique) et la cible énergétique était déjà couverte au deuxième jour de renutrition (101.2%). Pour la quasi-totalité des enfants (95.7%), l'apport énergétique au premier jour était considéré comme significatif selon nos critères (>25% de la cible énergétique). Ces résultats pourraient expliquer en partie l'incidence du SR et la sévérité des cas. Cependant, le protocole de prise en charge du SR des Hospices Civils de Lyon préconisait l'atteinte de la cible énergétique après sept à 10 jours de renutrition. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette divergence. Les enfants avec un probable SR étaient plus susceptibles de recevoir une combinaison de NE et de NP que les autres. L'ajout de la NP au cours des premiers jours augmente significativement l'apport énergétique et peut accroître le risque de suralimentation (56). Toutefois, il n'existe pas de consensus concernant la cible énergétique à atteindre pour les premiers jours de renutrition (5). L'ASPEN recommande que l'apport énergétique ne dépasse pas 40%-50% de la cible énergétique (4). D'autres ont décrit un apport énergétique compris entre 20%-75% (soit une fourchette du simple à plus du triple) de la cible énergétique comme « sûr » durant les premiers jours de renutrition (1,5). Par conséquent, les critères choisis dans cette étude pour définir un apport énergétique significatif étaient stricts. Enfin, les enfants présentant un probable SR ont été plus supplémentés que les autres en P, K et/ou Mg, ce qui est conforme au protocole d'identification et de correction des troubles électrolytiques des Hospices Civils de Lyon.

Concernant le sous-groupe d'enfants avec un probable SR (enfants non dénutris selon le score z de l'IMC (> -2 DS) et dénutris selon l'étude de Valla et al (2012-2013) (10)), l'évaluation nutritionnelle réalisée prospectivement et comprenant les données dynamiques anthropométriques (perte de poids et cassure de la courbe) s'approchait davantage des critères de classification de risque du SR selon l'ASPEN (4). C'est pourquoi, il était intéressant de décrire ces enfants. Contrairement aux 93 autres enfants avec un probable SR, ceux du sous-groupe n'ont bénéficié d'aucune supplémentation en électrolytes (P, K ou Mg). Pourtant, ils avaient tous bénéficié d'au minimum deux dosages durant les cinq jours de renutrition pour le P et le K. En parallèle, tous les enfants avaient reçu des apports jugés significatifs (>25% de la cible énergétique) au premier jour de renutrition et leur cible énergétique était atteinte au troisième jour. Finalement, il était intéressant d'observer que la grande majorité de ces enfants (92.3%) ne présentaient aucun facteurs confondants. Ils avaient ainsi très probablement développé un SR au vu de tous ces éléments.

5.3. Limites

Le design rétrospectif de cette étude ne permettait pas de recueillir les apports énergétiques per os, ni d'utiliser les critères de risque et diagnostiques de l'ASPEN (notamment le dysfonctionnement organique résultant d'une carence en électrolytes et/ou en thiamine) (4). L'utilisation seule du score z de l'IMC (évaluation statique) pour définir les enfants dénutris a pu entraîner un biais de mauvaise classification impactant la détermination des enfants avec un probable SR. Cependant, la prévalence de la dénutrition, définie par le score z de l'IMC, était de 15.8% au sein de cette étude, ce qui est cohérent avec les données antérieures aux SIP, à savoir 15%-25 % (10–14).

Pour éviter d'exclure les enfants n'ayant qu'un seul dosage électrolyte pendant leur séjour aux SIP, la norme inférieure de l'âge a été utilisée pour calculer la réduction du taux sérique. Ce choix a autant pu sous-évaluer le trouble électrolytique (la valeur réelle avant le début de la NA pouvant être supérieure à la norme inférieure selon l'âge) mais également surévaluer le trouble (l'enfant ayant pu être admis avec une valeur déjà déplétée). Ceci a également représenté un biais de mauvaise classification des enfants présentant un trouble électrolytique significatifs. Toutefois, ce biais ne concernait qu'une minorité d'enfants parmi ceux identifiés avec des troubles électrolytiques significatifs au sein de l'échantillon de départ (41 enfants sur les 849 enfants évalués avec un trouble électrolytique significatif).

De plus, il aurait été pertinent de calculer les apports énergétiques via la NA de tous les enfants inclus afin de les comparer entre les groupes. Cependant, par manque de temps et de ressources, cela n'a pas été possible.

Finalement, la comparaison statistique des groupes « probable SR » (n=93) et « sans SR » (n=1168) est discutable. Bien qu'il paraissait intéressant de les comparer, la taille des groupes était très différente. C'est pourquoi, il aurait été probablement préférable de présenter des analyses descriptives uniquement.

5.4. Forces

À notre connaissance, il s'agissait de la première étude à mesurer l'incidence du SR auprès des enfants des SIP, incluant tous les types de supports nutritionnels, sur la base de la définition consensuelle de l'ASPEN (4). Cette étude a également différencié l'incidence du SR entre tous les enfants inclus et ceux à risque. Grâce à la définition de l'ASPEN, cette étude était la première à générer des données concernant les différents degrés de sévérité du SR. De plus, la taille d'échantillon était importante et comprenait des enfants de deux cohortes prospectives admises aux SIP pendant plus de deux ans. Ceci a favorisé la validité externe de cette étude. Les données anthropométriques ont été recueillies d'une manière qui favorisait également leur validité et leur fiabilité (voir annexes III et IV). Bien que l'évaluation

nutritionnelle statique et dynamique à l'admission n'ait été réalisée qu'au sein d'une des deux cohortes prospectives (10), l'analyse en sous-groupe de cette étude a permis d'exploiter ces données, étant davantage valides que l'évaluation statique via le score z de l'IMC. En outre, l'utilisation du DPI concernant l'apport énergétique quotidien (NA, glucose et propofol), les suppléments (P, K et/ou Mg) et les facteurs confondants était fiable, reflétant les quantités administrées. La temporalité entre les perturbations électrolytiques et les cinq premiers jours de renutrition a également pu être contrôlée à l'heure près dans le DPI. De plus, cette étude ne comportait que très peu de données manquantes. Finalement, le design rétrospectif de cette cohorte a permis un gain de temps et de dépenses en comparaison avec une cohorte prospective, ce qui semblait pertinent dans le cadre d'un travail de master.

6. Conclusion

À notre connaissance, il s'agissait de la première étude à mesurer l'incidence du SR auprès des enfants sévèrement malades sous NA, en utilisant les critères diagnostiques et les degrés de sévérité du SR selon l'ASPEN (4). Cette étude a permis de générer des données concernant l'incidence totale du SR aux SIP ainsi que l'incidence du SR parmi les enfants à risque. L'incidence du SR chez les enfants à risque était d'ailleurs élevée (46.7 %) et grave la plupart du temps. La durée du séjour aux SIP et les infections acquises étaient plus importantes chez les enfants qui avaient développé un SR que chez ceux qui n'en avaient pas développé. Cela souligne l'importance du dépistage du SR chez les enfants sévèrement malades et en particulier chez les enfants présentant des scores de gravité plus élevés. Le but est ainsi de diagnostiquer, prévenir, traiter (notamment par une supplémentation en thiamine) et surveiller (par des dosages systématiques de P, Mg et K) le SR de manière adéquate.

Notre étude a également révélé que l'absence de consensus concernant des recommandations en matière de renutrition peut conduire à un apport énergétique excessif et favoriser un SR. Cette constatation soutient l'importance de mener des études permettant d'établir des recommandations plus précises concernant les cibles énergétiques durant les premiers jours de renutrition en cas de risque de SR aux SIP. Cette étude ouvre d'ailleurs des possibilités en ce sens. Il serait en effet possible d'utiliser la base de données de cette étude afin de calculer les apports énergétiques des enfants sans SR et à risque, afin de les comparer à ceux ayant développé un SR.

En définitive, le SR est difficile à évaluer aux SIP et des études prospectives utilisant tous les critères de risques et diagnostiques de l'ASPEN sont nécessaires.

Afin de rendre accessible ces résultats à la communauté scientifique, une soumission de publication est en cours au sein d'un journal scientifique. Une communication en congrès scientifique dans le courant de l'année est également envisagée.

7. Liste de références bibliographiques

1. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1201-10.
2. Koekkoek WAC, Van Zanten ARH. Is refeeding syndrome relevant for critically ill patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(2):130-7.
3. Guimber D. Stratégie de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent (nutrition orale, entérale, parentérale). *Nutr Clin Metab.* 2005;19(4):223-8.
4. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):178-95.
5. Byrnes MC, Stangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(2):186-92.
6. Marino LV, Jotterand Chaparro C, Moullet C. Refeeding syndrome and other related issues in the paediatric intensive care unit. *Pediatr Med.* 2020;3:15-15.
7. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutr J.* 2017;35:151-60.
8. Mbethe AP, Mda S. Incidence of Refeeding Syndrome and Its Associated Factors in South African Children Hospitalized with Severe Acute Malnutrition. *Iran J Pediatr.* 2017;27(3):e8297. doi:10.5812/ijp.8297.
9. Meyer R, Marino L. Chapter 6: Nutrition in Critically Ill Children. In: Vanessa Shaw, *Clinical Paediatric Dietetics, Fifth Edition* [Internet]. John Wiley & Sons Ltd.; 2020. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Clinical+Paediatric+Dietetics,+5th+Edition-p-9781119467281>
10. Valla FV, Berthiller J, Gaillard-Le-Roux B, Ford-Chessel C, Ginhoux T, Rooze S, et al. Faltering growth in the critically ill child: prevalence, risk factors, and impaired outcome. *Eur J Pediatr.* 2018;177(3):345-53.
11. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition.* 2001;17(7-8):548-57.
12. Hubert A, Ford-Chessel C, Berthiller J, Peretti N, Javouhey E, Valla FV. [Nutritional status in pediatric intermediate care: Assessment at admission, progression during the stay and after discharge]. *ArchPediatr.* 2016;23(4):333-9.
13. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, van Buuren S, Büller H, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2004;23(2):223-32.
14. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study*. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2204-11.
15. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):411-25.
16. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, et al.

Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1744-54.

17. Cummings BM, Macklin EA, Yager PH, Sharma A, Noviski N. Potassium abnormalities in a pediatric intensive care unit: frequency and severity. *J Intensive Care Med.* 2014;29(5):269-74.

18. Besunder JB, Smith PG. Toxic effects of electrolyte and trace mineral administration in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 1991;7(3):659-93.

19. Dunn RL, Stettler N, Mascarenhas MR. Refeeding Syndrome in Hospitalized Pediatric Patients. *Nutr Clin Pract.* 2003;18(4):327-32.

20. Jotterand Chaparro C, Laure Depeyre J, Longchamp D, Perez MH, Taffé P, Cotting J. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? *Clin Nutr.* 2016;35(2):460-7.

21. Moullet C, Roux BGL, Chaparro CJ, Valla FV. Nutrition chez l'enfant : ce qui est important en réanimation pédiatrique. *MédIntensiveRéa.* 2020;29(3):217-28.

22. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:e354047.doi:10.1155/2010/354047.

23. Fitrolaki MD, Dimitriou H, Venihaki M, Katrinaki M, Iliá S, Briassoulis G. Increased extracellular heat shock protein 90 α in severe sepsis and SIRS associated with multiple organ failure and related to acute inflammatory-metabolic stress response in children. *Medicine.* 2016;95(35):e4651.

24. Haute Autorité de Santé (HAS) et Fédération Française de Nutrition (FFN). Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte : méthode recommandations pour la pratique clinique [Internet]. 2019 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf

25. Vignaud M, Constantin JM, Ruivard M, Villemeyre-Plane M, Futier E, Bazin JE, et al. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(5):R172.

26. Chessel CF, Chaparro CJ, Moullet C, Rooze S, Perez MH, Valla FV, et al. Chapitre 19 : Nutrition de l'enfant en réanimation ou soins intensifs pédiatriques. In: *Questions de Nutrition Clinique (QNC) en réanimation et soins intensifs.* SFNCM; 2021. p. 225-35.

27. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706-42.

28. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press E BP.* 2010;8(2):72-81.

29. Coe ME, Castellano L, Elliott M, Reyes J, Mendoza J, Cheney D, et al. Incidence of Refeeding Syndrome in Children With Failure to Thrive. *Hosp Pediatr.* 2020;10(12):1096-101.

30. Gonzales V, Lodeiro C, Macias A, Francis D, Gutierrez F, Pathak I. Incidence of Refeeding Syndrome in Pediatric Inpatients at the US-Mexico Border. *South Med J.*

2021;114(6):351-5.

31. Perše B, Kovačević A, Kološa A, Ćuk MC, Špiljak B, Šimunović L, et al. Refeeding syndrome in hospitalized children and adolescents with eating disorders- experience of tertiary center. *Arch Dis Child*. 2021;106(SUPPL 2):A108-A108.
32. Chanchal R, Gupta S, Kanta C, Singh K, Koonwar S. Hypophosphataemia in severe acute malnutrition: a prospective observational study. *Br J Nutr*. 2018;121(3):1-6.
33. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):358-64.
34. Kimutai D, Maleche-Obimbo E, Kamenwa R, Murila F. Hypo-phosphataemia in children under five years with kwashiorkor and marasmic kwashiorkor. *East Afr Med J*. 2009;86(7):330-6.
35. Hortencio TDR, Nogueira RJN, de Lima Marson FA, Ribeiro AF. Hypophosphatemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(2):223-8.
36. Schlapfer L, Fujimoto A, Gettis M. Impact of caloric prescriptions and degree of malnutrition on incidence of refeeding syndrome and clinical outcomes in patients with eating disorders: A retrospective review. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(2):459-69.
37. Bradford CV, Cober MP, Miller JL. Refeeding Syndrome in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2021;26(8):771-82.
38. Cioffi I, Ponzo V, Pellegrini M, Evangelista A, Bioletto F, Ciccone G, et al. The incidence of the refeeding syndrome. A systematic review and meta-analyses of literature. *CLIN NUTR*. 2021;40(6):3688-701.
39. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(1):e002173. doi:10.1136/bmjopen-2012-002173.
40. Buitendag J, Variawa S, Davids R, Ahmed N. Refeeding syndrome in surgical patients post initiation of artificial feeding, a prospective cohort study in a low-income country. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:210-5.
41. Xiong R, Huang H, Wu Y, Wang S, Wang D, Ji Z, et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(3):1071-6.
42. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1996;131(10):1043-7.
43. Ribeiro AC, Dock-Nascimento DB, Silva JM, Caporossi C, de Aguilar-Nascimento JE. Hypophosphatemia and risk of refeeding syndrome in critically ill patients before and after nutritional therapy. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(9):1241-6.
44. Md Ralib A, Mat Nor MB. Refeeding hypophosphataemia after enteral nutrition in a Malaysian intensive care unit: risk factors and outcome. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(2):329-35.
45. Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, Güven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):369-74.

46. Valla FV, Baudin F, Gaillard Le Roux B, Ford-Chessel C, Gervet E, Giraud C, et al. Nutritional Status Deterioration Occurs Frequently During Children's ICU Stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):714-21.
47. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3):260-76.
48. Goday PS, Mehta NM. *Pediatric Critical Care Nutrition*. New-York: McGraw-Hill Education; 2015.
49. Melchior JC. Syndrome de renutrition. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* [En ligne]. In Paris: Springer; 2007 [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-33475-7_49
50. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2013;37(4):460-81.
51. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007;335:194.
52. Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et Fonds des Nations Unies pour l'Enfance. Normes de croissance OMS et identification de la malnutrition aiguë sévère chez l'enfant [Internet]. 2009 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44130/9789242598162_fre.pdf
53. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.
54. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2309-14.
55. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. 2019;23(1):1-10.
56. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9864):385-93.
57. Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF. Prediction of childhood pulmonary function using ulna length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):804-9.
58. Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF. Height prediction from ulna length. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(7):475-80.
59. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
60. World Health Organization (WHO). WHO Anthro (Version 3.2.2, January 2011) and Macros [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
61. World Health Organization (WHO). WHO Child Growth Standards and the Identification of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children: A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund [Internet]. Geneva: World Health

Organization; 2009 [cité 19 mai 2022]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200775/>

8. Annexes

Annexe I : Protocole de recherche

Annexe II : Approbation éthique

Annexe III : Outils de mesure des données anthropométriques

Annexe IV : Outils de mesure de la cinétique pondérale et du statut nutritionnel d'admission

Master of Science conjoint HES-SO – UNIL en
Sciences de la Santé (MScSa)
Nutrition et diététique



Protocole de recherche
Syndrome de renutrition chez l'enfant
sévèrement malade

Travail de Master

Blanc Stéphanie, Vasileva Tajnja

Sous la direction de : Dre Jotterand Chaparro Corinne
Professeure HES assistante,
Diététicienne

Sous la co-direction de : Dr Valla Frédéric
Médecin en réanimation pédiatrique
Hospices Civils de Lyon

Septembre 2021

Liste des abréviations

ASPEN :	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ESPNIC :	European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care
IMC :	Indice de Masse Corporelle
K :	Potassium
Mg :	Magnésium
NA :	Nutrition Artificielle
NE :	Nutrition Entérale
NP :	Nutrition Parentérale
P :	Phosphore
SCCM :	Society of Critical Care Medicine
SFNCM :	Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme
SIP :	Soins Intensifs Pédiatriques
SR :	Syndrome de Renutrition

Table des matières

1. Introduction	4
2. Recension des écrits sur le syndrome de renutrition.....	5
2.1. Définition	5
2.2. Classification des enfants à risque.....	5
2.3. Recommandations de réalimentation.....	5
2.4. Troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade	6
2.5. Incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie	6
3. Question de recherche, objectifs et hypothèse	7
4. Méthodologie	8
4.1. Type d'étude	8
4.2. Contexte de l'étude	8
4.3. Population	9
4.4. Variables et méthodes de recueil de données	10
4.4.1. Variables	10
4.4.2. Méthode de recueil de données des cohortes prospectives	11
4.4.3. Méthode de mesure du syndrome de renutrition.....	12
4.4.4. Facteurs confondants.....	14
4.5. Analyses.....	14
5. Ethique et financement.....	15
6. Calendrier	15
7. Perspectives	15
8. Liste de références bibliographiques.....	16
9. Annexes.....	19

1. Introduction

Le syndrome de renutrition (SR) est une perturbation métabolique aigüe qui peut entraîner une morbidité importante et être potentiellement fatale (1). Il a été décrit pour la première fois auprès des prisonniers libérés des camps de concentration durant la Seconde Guerre mondiale (1). Ces derniers présentaient une insuffisance cardiaque, des complications neurologiques avec convulsions voire un coma suite à leur réalimentation (1). Bien que ce syndrome ait été décrit il y a maintenant plus de 70 ans, il reste sous-étudié en raison de l'absence de définition standardisée et de recommandations de traitement (2).

Actuellement, les études à ce sujet sont principalement menées auprès d'individus souffrant d'anorexie mentale, de malnutrition sévère en raison de conditions médicales sous-jacentes ou des personnes âgées présentant une diminution chronique de leurs apports oraux (3). Le SR est également étudié en pédiatrie auprès notamment des enfants prématurés, nés petits par rapport à leur âge gestationnel, avec un poids bas voire extrêmement bas à la naissance, présentant une malnutrition aigüe sévère, un kwashiorkor ou un kwashiorkor marasmique, des adolescents présentant un trouble alimentaire ainsi que des enfants admis aux soins intensifs pédiatriques¹ (SIP) (4). Cependant, les données concernant son incidence aux SIP manquent. Ceci s'explique d'une part, par un manque de définition consensuelle du SR, un faible nombre d'études à ce sujet et la difficulté de les comparer entre elles, étant hétérogènes. D'autre part, ce syndrome est complexe à diagnostiquer auprès d'une population présentant des perturbations métaboliques aigües fréquentes et multifactorielles.

En mars 2020, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) a publié un consensus de la définition et des recommandations nutritionnelles du SR pour l'adulte et l'enfant (3). Seule une étude analysant l'incidence du SR en pédiatrie y est citée (5). Bien que plusieurs articles décrivent la manière de prévenir un SR en définissant les patients à risque et en utilisant un protocole de renutrition (6) (7), il est clairement défini que les données manquent sur son incidence.

L'intérêt clinique de recenser les cas de SR aux SIP est particulièrement important, les conséquences de ce syndrome pouvant être cliniquement sévères voire fatales (arythmies et insuffisances cardiaques, insuffisance respiratoire, encéphalopathie de Wernicke etc.) (3)(7)(8).

Ce travail vise à décrire l'incidence du SR ainsi que les degrés de sévérité selon la définition de l'ASPEN (3). Ceci permettra de mettre en évidence les situations cliniques à risque ainsi

¹ Le terme « soins intensifs pédiatriques (SIP) » est l'équivalent en Suisse du terme « unités de réanimations pédiatriques » en France. Dans ce travail, le terme SIP sera utilisé.

que le devenir des patients concernés et de les comparer aux enfants n'ayant pas développé de SR.

2. Recension des écrits sur le syndrome de renutrition

2.1. Définition

Selon l'ASPEN (2020) (3), un SR est défini par une réduction mesurable des niveaux d'un ou de plusieurs électrolytes parmi le phosphore (P), le potassium (K) et/ou le magnésium (Mg), ou la manifestation d'une carence en thiamine, se développant peu de temps (heures ou jours) après le début de l'apport calorique chez un individu qui a été exposé à une période substantielle de sous-alimentation (traduction libre). Les critères de diagnostic proposés par l'ASPEN (3) sont :

- Une réduction des taux sériques d'un ou de plusieurs des électrolytes suivants : P, K ou Mg entre 10% à 20 % (syndrome de réalimentation léger), entre 20% à 30 % (syndrome de réalimentation modéré) ou supérieur à 30 % (syndrome de réalimentation grave), ou un dysfonctionnement organique résultant d'une diminution de l'un de ces éléments et/ou d'une carence en thiamine (syndrome de réalimentation grave).
- Combiné à cet événement, dans les cinq jours suivant la reprise ou l'augmentation significative² de l'apport calorique.

2.2. Classification des enfants à risque

L'ASPEN a établi des critères d'identification du risque de SR pour la population pédiatrique (3). Ces critères ont été repris au sein de la revue narrative de Marino et al. afin de mettre en évidence les facteurs de risque en lien avec la survenue du SR (8). Ceux-ci sont présentés en annexe I. Les enfants les plus à risque de développer un SR sont ceux ayant réduit leurs apports énergétiques durant sept à dix jours et ceux présentant une dénutrition (7) (8). La dénutrition est le reflet d'un déséquilibre entre les apports et les besoins nutritionnels (9). Elle peut dès lors être causée par une baisse des apports alimentaires et/ou par une augmentation des besoins énergétiques dus à certaines pathologies (ex : cancer, insuffisance cardiaque etc.) (9). De ce fait, la population des SIP est particulièrement à risque de dénutrition (3). En effet, 15 à 25% des enfants sont déjà dénutris lors de leur admission aux SIP (10). C'est pourquoi, le risque de SR est important au sein de cette population.

2.3. Recommandations de réalimentation

² L'ASPEN ne définit pas précisément ce qui est jugé comme « augmentation significative de l'apport calorique ».

Les recommandations de prise en charge pour les enfants à risque de SR éditées par l'ASPEN sont présentées en annexe II (3). La progression de l'alimentation et la cible calorique recommandées sont vagues : l'apport nutritionnel initial doit être au maximum à 40%-50% de la cible nutritionnelle, en tenant compte des calories apportées par les solutions de glucose intra-veineuses (iv) et la médication (3). L'ASPEN ne mentionne pas de recommandations sur la manière dont la progression de la nutrition doit être réalisée. En effet, il n'existe actuellement pas de consensus sur la cible calorique à atteindre durant les premiers jours de réalimentation d'un enfant à risque de SR (7). Cependant, le consensus est de réalimenter graduellement et progressivement (7). Un apport calorique de 20% à 75% de la cible énergétique, administré durant les premiers jours de réalimentation, a été décrit comme prudent (7,11). En s'appuyant sur la littérature, Marino et Meyer recommandent un apport calorique de 60%-75% de la cible énergétique durant les cinq premiers jours de réalimentation (12). A noter que pour les enfants sévèrement malades, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) (13), l'European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) (14), l'ASPEN ainsi que la Society of Critical Care Medicine (SCCM) (15) recommandent que la cible calorique journalière n'excède pas la dépense énergétique de repos durant la phase aigüe de la maladie. Plusieurs facteurs tels que la ventilation mécanique, la sédation, l'arrêt de la croissance, etc. peuvent expliquer la diminution de la dépense énergétique en phase aigüe (16). Les électrolytes (P, K, Mg) doivent être dosés avant le début de la réalimentation et être substitués si nécessaire selon les standards de soins (3). Le monitoring des électrolytes doit être réalisé chaque 12 heures durant les trois premiers jours de réalimentation chez les patients à haut risque de SR, voire davantage selon la situation clinique (3).

2.4. Troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade

Les troubles électrolytiques chez l'enfant sévèrement malade sont fréquents et multifactoriels et ne sont pas toujours reliés à un SR (8,17). Les facteurs induisant une perturbation électrolytique sont notamment certains traitements (diurétiques, insuline, cytotoxiques, antacides, catécholamines, etc.), certaines pathologies ou situations cliniques telles que l'anorexie, l'alcalose respiratoire, l'acidocétose diabétique ou les brûlures sévères (8). Les causes d'hypophosphatémie, d'hypomagnésémie et d'hypokaliémie aux SIP ont été répertoriées par Marino et al. (8) et sont présentées en annexe III.

2.5. Incidence du syndrome de renutrition en pédiatrie

Les études s'intéressant à l'incidence du SR en pédiatrie sont peu nombreuses et les résultats hétérogènes. Certaines études décrivent un syndrome de renutrition nommé tel quel (4)(5)(18)(19) alors que d'autres parlent d'hypophosphatémie de réalimentation (refeeding

hypophosphataemia (RH)), utilisant l'hypophosphatémie comme marqueur du SR (20)(21)(22).

A notre connaissance, seule l'étude américaine de Dunn et al. a calculé l'incidence du SR chez l'enfant sévèrement malade (5). Les auteurs ont déclaré que 9% des enfants inclus étaient à risque de SR mais n'ont pas abouti à une incidence de SR précise (5). Ils décrivent une chute électrolytique chez 27% des sujets après un jour de nutrition parentérale (NP) ; la plus fréquente étant l'hypophosphatémie (5). L'incidence du SR ou d'hypophosphatémie non spécifique aux SIP a été rapportée à 0% (4), 15% (18), 0-38% (23), 60% (20), 78,5% (24) et 86% (25) dans différentes populations pédiatriques. Les différences de résultats entre les études s'expliquent par la variété des critères diagnostiques du SR, du support nutritionnel et des protocoles de réalimentation. Les méthodes et résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau présenté en annexe IV.

3. Question de recherche, objectifs et hypothèse

Notre question de recherche est la suivante : quelle est l'incidence du syndrome de renutrition chez les enfants sévèrement malades durant leur séjour aux SIP aux Hospices Civils de Lyon ?

Les éléments PICO (Population, Intervention/Exposition, Comparaison, Outcome) de notre question de recherche sont les suivants :

- Population : enfants de 0 à 18 ans aux SIP des Hospices Civils de Lyon, bénéficiant d'une nutrition artificielle (NA) exclusive ou partielle (NE ou NP) durant leur séjour.
- Outcome : probable SR.

L'objectif principal de cette recherche est de décrire l'incidence du SR chez les enfants sévèrement malades admis aux SIP des Hospices Civils de Lyon.

Pour ce faire, les objectifs secondaires consistent à :

- Identifier les enfants sous NA ayant présenté des troubles électrolytiques. A des fins descriptives, calculer l'incidence des troubles électrolytiques au sein de l'échantillon total.
- Identifier les enfants à risque de SR. A des fins descriptives, calculer l'incidence du SR au sein des enfants à risque de SR.
- Définir la fréquence des degrés de sévérité du SR.
- Décrire et comparer les enfants ayant un probable SR au reste de l'échantillon.
- Parmi les enfants identifiés avec un SR, rechercher au sein des lettres de sortie la fréquence des enfants ayant été diagnostiqués tels quels durant leur séjour.

En considérant l'hétérogénéité de la littérature décrite dans les chapitres précédents, il nous semble difficile de formuler une hypothèse de départ concernant l'incidence du SR et les degrés de sévérité en découlant, les situations cliniques ainsi que le devenir de ces patients.

4. Méthodologie

4.1. Type d'étude

Le design de cette étude est une cohorte unicentrique rétrospective. Elle sera menée entre octobre 2020 et mai 2022. Les enfants éligibles proviennent des échantillons de deux études de cohortes prospectives (Valla et al. (26,27)) menées de septembre 2012 à décembre 2015. Cette étude est quantitative, descriptive et observationnelle.

4.2. Contexte de l'étude

Notre étude sera menée avec la collaboration du Dr. Frédéric Valla, médecin aux SIP des Hospices Civils de Lyon. Ce dernier a mené deux cohortes prospectives s'intéressant notamment au retard de croissance et à l'évolution du statut nutritionnel aux SIP, respectivement de septembre 2012 à août 2013 (26) et de septembre 2013 à décembre 2015 (27). Ainsi, notre étude inclura les participants de ces deux cohortes prospectives et utilisera une partie des données déjà récoltées.

La gestion du support nutritionnel au sein des deux cohortes prospectives a suivi des recommandations locales écrites, basées sur les guidelines de l'ASPEN de 2009 et sur un consensus international d'experts (27)(28)(29). Les recommandations locales étaient également conformes aux guidelines actualisées de l'ASPEN publiées en 2017 (15), notamment en ce qui concerne les cibles énergétiques et protéiques (27). Elles préconisaient une nutrition entérale (NE) précoce comme soutien nutritionnel de première intention, de préférence en site gastrique et de manière continue (27). Si nécessaire, une NP était introduite entre le deuxième et le quatrième jour suivant l'admission (27).

La gestion du SR a également suivi des recommandations locales écrites, basées sur les guidelines de Melchior 2007 (30). Ces recommandations préconisaient d'identifier les enfants à risque selon les critères suivants :

- Dénutrition sévère (perte de poids > 20%, rapport poids/taille < 79%, rapport taille/âge < 84%).
- Dénutrition modérée à sévère (perte de poids > 10%, rapport poids/taille < 89%, rapport taille/âge < 94%) associée à un stress métabolique (situations de réanimation, infections graves, traumatisme, ...).
- Jeûne récent et prolongé (> sept à dix jours).

Il était ensuite recommandé de débiter la renutrition de manière progressive, c'est-à-dire en atteignant la cible calorique calculée sur la base du poids sec actuel en sept à dix jours. Chez l'enfant de moins de 20 kg, il était recommandé de débiter la nutrition en visant 10 kcal/kg/j et d'augmenter selon la tolérance de 10 kcal/kg/j jusqu'à J7 puis de 100 kcal/j jusqu'à atteindre la cible calorique. Chez l'enfant de plus de 20 kg, il en était de même sauf que la progression dès J7 était de 200 kcal/j jusqu'à atteindre la cible calorique. Il était recommandé d'instaurer une substitution en P dès le début de la renutrition, dont la posologie était à adapter en fonction de la phosphorémie initiale, et de la maintenir jusqu'à l'atteinte de la cible calorique. Toute hypophosphorémie < 0,6 mmol/l (ou < 0,9 mmol/l chez l'enfant de moins de deux ans) devait conduire à l'arrêt immédiat de la NA. Une substitution en K et en Mg était également instaurée dès le début de la renutrition, dont la posologie était également à adapter en fonction des valeurs initiales, sauf en cas de taux élevés³. Une supplémentation en vitamine B1 (thiamine) (2 mg/kg/j durant cinq jours chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson) et en acide folique (50mg/j durant trois jours chez l'adolescent, 1 mg/kg/j durant trois jours chez l'enfant et le nourrisson) était préconisée. Une supplémentation en vitamines et éléments traces était recommandée chez les enfants modérément dénutris et sévèrement dénutris durant cinq jours, dont la posologie était à adapter en fonction du stade de la dénutrition et de l'âge de l'enfant. La surveillance clinique consistait à rechercher de manière quotidienne les manifestations du SR. La surveillance biologique consistait à réaliser un ionogramme sanguin complet de manière rapprochée entre J1 à J3 de renutrition en fonction des dysélectrolytémies. Entre J4 et J8, un ionogramme sanguin complet était réalisé quotidiennement. Finalement, une diététicienne des Hospices Civils vérifiait quotidiennement l'administration de la NA de chaque patient et le respect du protocole relatif au SR. Ceci faisait partie de l'organisation usuelle de l'unité.

4.3. Population

Les critères d'inclusion sont :

- Les enfants (0-18 ans) admis aux SIP aux Hospices Civils de Lyon entre septembre 2012 à décembre 2015
- Avec une NA (NE et/ou NP) exclusive ou complémentaire durant leur séjour
- Dès l'admission aux SIP (J0)
- Avec au minimum une valeur de laboratoire de P, K ou Mg durant leur séjour.

Les critères d'exclusion sont :

- Les enfants présentant des pertes inhabituelles en P, K ou Mg :

³ Il n'était pas précisé dans le protocole les valeurs définies pour un « taux élevé ».

- D'origine rénale : tubulopathie, insuffisance rénale chronique (IRC), dialyse, greffes rénales.
 - D'origine cutanée : brûlure étendue, épidermolyse bulleuse, syndrome de Lyell.
 - D'origine digestive : entéropathie chronique, vomissements significatifs sur sténose du pylore, hospitalisation pour gastroentérite aiguë.
 - D'autres origines : acidocétose diabétique, dysparathyroïdisme, hyper/hypovitaminose D.
- Les enfants prématurés et souffrant de pathologies cardiaques sont exclus car ils étaient admis d'office dans d'autres unités de soins.

4.4. Variables et méthodes de recueil de données

4.4.1. Variables

Ce chapitre liste les variables qui seront utilisées, regroupées par catégories.

Caractéristiques du patient : âge, sexe, poids (kg), taille (cm et score z taille), score z indice de masse corporelle (IMC), score z rapport taille/âge, perte de poids de 5% durant les 3 derniers mois⁴, motif d'admission, date d'admission, date de sortie, durée de séjour, assistance respiratoire, ventilation invasive (VI), durée de VI, ventilation non-invasive (VNI), durée de VNI, date d'intubation, date d'extubation, statut nutritionnel d'admission⁴ (dénutrition versus statut nutritionnel normal), scores de gravité : Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) et Pediatric Index of Mortality Score II (PIM II), infections acquises et mortalité.

Antécédents médicaux : tubulopathie, IRC, dialyse, greffes rénales, brûlure étendue, épidermolyse bulleuse, syndrome de Lyell, entéropathie chronique, vomissements significatifs (sténose du pylore), gastroentérite, acidocétose diabétique, dysparathyroïdisme, hyper/hypovitaminose D, chirurgie et complications, oncologie, anorexie, malabsorption (maladie de Crohn, pancréatite, sténose pylorique).

Laboratoires au cours du séjour : dosages plasmatiques de : P, K, Mg, urée, créatinine glycémie.

Nutrition : besoins énergétiques calculés, NE et NP, volumes de NA administrés/jour, nom du/des produits, substitutions nutritionnelles (P, K, Mg), glucose intraveineux, propofol.

Médicaments au cours du séjour : insuline, diurétique (bumétanide[®], furosémide[®], canrénoate_de_K[®], spironolactone[®]), salbutamol[®], chélateurs (kayexalate[®], polystyrène sulfonate[®]), antacides (omeprazole[®], esoméprazole[®], pantoprazole[®], lanzoprazole[®],

⁴ Ces variables n'étaient disponibles que pour les participants de la cohorte de Valla et al. de 2012-2013 (26)

ranitidine[®]), catécholamines (adrénaline[®], noradrénaline[®], dobutamine[®], dopamine[®], milrinone[®]), stéroïdes (prednisolone[®], prednisone[®], bétaméthasone[®], dexaméthasone[®], méthylprednisolone[®]), immunosuppresseurs (basiliximab[®], tacrolimus[®], sirolimus[®], ciclosporine[®], mycophénolat-mofétil[®])

Signes/symptômes : vomissements/régurgitations, diarrhées.

4.4.2. Méthode de recueil de données des cohortes prospectives

Les variables regroupées dans les catégories « caractéristiques du patient » et « signes/symptômes », dans le chapitre ci-avant, ont été recueillies au sein des deux cohortes prospectives (Valla et al. (26)(27)). La perte de poids dans les trois mois précédant l'admission ainsi que le statut nutritionnel à l'admission (dénutrition versus statut nutritionnel normal) ont été recueillis uniquement au sein d'une des deux cohortes prospectives (26).

Les mesures anthropométriques (poids, taille ou longueur) ont été effectuées à l'admission et répétées quotidiennement (poids) conformément aux guidelines et aux pratiques locales (27). La précision des balances a été contrôlée (Enterprise 9000 ArjoHuntleigh[®] beds; SECA757, SECA[®]; CWB7726, Soehnle[®]). Comme décrit par Valla et al. (31), l'équipe infirmière a été formée à la réalisation des mesures anthropométriques ainsi qu'à la prise en considération des facteurs influençant leur précision (surhydratation/déshydratation) en les notifiant (26). Pour les enfants de moins d'un mètre, les équipes ont utilisé la méthode de mesure de la longueur en décubitus dorsal (du crâne au talon) (SECA207, SECA[®]) (26). Pour les enfants de plus d'un mètre, la taille a été extrapolée à partir de la longueur du cubitus comme décrit par Gauld et al. (26) (32) (33). L'IMC et le rapport taille/âge ont été automatiquement calculés par le programme ICCA-Philips Health Care[®] (26). Ces indices nutritionnels ont ensuite été exprimés sous la forme de scores z selon les normes de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (lorsque les tranches d'âge étaient appropriées et en fonction du sexe), à l'aide des logiciels en ligne WHO ANTHRO et WHO ANTHROPLUS (27) (34) (35) (36).

L'évaluation de la perte de poids et de la cinétique pondérale durant les trois mois avant l'admission a été réalisée en utilisant une courbe de croissance poids/âge (26). L'équipe a recueilli toutes les mesures anthropométriques disponibles à partir des dossiers médicaux personnels et/ou hospitaliers des patients (les parents ont apporté les dossiers médicaux personnels de leur enfant qui contenaient les paramètres de croissance précédents effectués par les médecins locaux, les infirmières, les écoles etc.) (26). Lorsqu'aucun poids n'était disponible au cours des trois derniers mois, une extrapolation de la courbe de croissance basée sur les anciens poids a été réalisée, en suivant le même percentile (26). Le poids d'admission pour l'âge a été comparé au poids attendu pour l'âge en fonction de la courbe de croissance personnelle (ou de l'extrapolation de la courbe) (26).

Le statut nutritionnel à l'admission avait été déterminé en utilisant deux aspects complémentaires : la dénutrition « statique » et le ralentissement de la croissance (dénutrition dynamique) (26).

Une dénutrition statique était avérée à l'admission dans le cas où le score z de l'IMC par rapport à l'âge selon l'OMS était inférieur à -2 déviations standards (DS) : les courbes de croissance françaises avaient été utilisées et converties en scores z à l'aide du logiciel Epinut[®] (FileMaker Pro Advanced 11, Apple Inc., Cupertino, CA, USA) (26). L'évaluation nutritionnelle de chaque patient avait été revue par l'équipe de nutrition en tenant compte de son état clinique (par exemple, œdème, plâtre), de la prématurité et en utilisant des courbes de croissance spécifiques pour les enfants atteints de syndromes (si disponible : exemple : syndrome de Down, dystrophie musculaire de Duchenne) ou en réalisant une évaluation subjective si nécessaire en raison de l'imprécision de l'anthropométrie (26).

Un ralentissement de la croissance était avéré à l'admission lorsque, sur l'analyse des courbes poids/âge, le score z de décélération non volontaire du poids était supérieure à un au cours des trois derniers mois précédents, ce qui est considéré similaire à la diminution de plus de deux percentiles majeurs décrit dans la littérature (26).

En définitive, comme expliqué au sein de l'article, chaque enfant dénutri peut présenter soit une dénutrition statique, soit dynamique, soit les deux (26). Cela dépend de l'état chronique sous-jacent et du soutien nutritionnel (26). L'évaluation nutritionnelle à l'admission avait ainsi permis de catégoriser les enfants selon les statuts nutritionnels suivant : dénutrition aiguë, dénutrition aiguë et chronique, dénutrition chronique, statut nutritionnel normal (26).

4.4.3. Méthode de mesure du syndrome de renutrition

L'identification des enfants avec un probable SR suivra chronologiquement les étapes suivantes, basées sur les critères diagnostiques de l'ASPEN (3). Au sein de notre échantillon de départ, les enfants qui i) présenteront un trouble électrolytique significatif durant les cinq premiers jours de renutrition, puis ii) qui seront évalués comme dénutris et finalement iii) qui présenteront une augmentation significative de l'apport énergétique durant les cinq premiers jours de renutrition, seront considérés comme ayant présenté un probable SR. Les autres critères diagnostiques de l'ASPEN (3) concernant un dysfonctionnement organique résultant d'une diminution d'un des électrolytes et/ou d'une carence en thiamine ne peuvent pas être pris en compte en lien avec le design rétrospectif de cette étude. La méthode de mesure du SR est illustrée au sein de l'annexe V.

Les degrés de sévérité des probables SR seront déterminés selon les critères de l'ASPEN (3) : une réduction des taux sériques de P, K et/ou Mg entre 10 % et 20 % correspondant à un SR léger ; entre 20 % et 30 % à un SR modéré ; et plus de 30 % à un SR sévère.

Les variables supplémentaires à récolter, relatives à cette méthodologie, soit les variables regroupées sous les catégories « antécédents médicaux » « laboratoires au cours du séjour » « nutrition » et « médicaments au cours du séjour » (cf. chapitre 4.4.1. Variable) seront extraites par le Dr Valla et nous-mêmes directement au sein des dossiers informatisés.

1) Identification des enfants avec un trouble électrolytique

Concernant les taux plasmatiques des électrolytes (K, P, Mg), la dernière valeur mesurée avant l'introduction de la NA et la valeur minimale durant les cinq jours suivant la renutrition seront récoltées. Les troubles électrolytiques seront évalués en calculant la différence entre la dernière valeur avant le début de la NA ou la valeur normale inférieure selon l'âge si les données manquent (normes K (tout âge) : 3.5-5 mmol/l, P(\leq 18 mois) : 1.3-1.9 mmol/l, P(>18 mois) : 0.8-1.3 mmol/l, Mg (tout âge) : 0.75-1,1 mmol/l) et la valeur minimale suivant la réalimentation après cinq jours maximum. Une diminution sera considérée comme significative à partir de 10 % et plus comme défini par l'ASPEN (3).

2) Identification des enfants à risque de syndrome de renutrition

Les enfants dénutris seront considérés comme étant à risque de SR, en référence à l'ASPEN (3). En lien avec les autres critères de risque (annexe I) relatifs aux apports nutritionnels avant le séjour aux SIP, à la perte de poids avant le séjour et à la perte de graisse sous-cutanée et de masse musculaire, ceux-ci ne seront pas utilisés, n'étant pas possible d'obtenir ces informations en rétrospectif.

Afin de définir le statut nutritionnel d'admission de manière uniforme à tous les participants inclus, une dénutrition sera considérée comme avérée lorsque le score z de l'IMC sera égal ou inférieur à -2 DS (37).

Le statut nutritionnel évalué en prospectif au sein de la cohorte de Valla et al. (26) sera utilisé pour les enfants n'étant pas classifiés comme dénutris selon le score z de l'IMC (soit qui présenteront un score z de l'IMC > -2 DS) mais ayant été évalués dénutris de manière prospective, cette mesure étant plus valide que celle basée uniquement sur le score z de l'IMC. Ces enfants seront analysés en sous-groupe avec la même méthodologie que celle présentée ici, afin de déterminer le nombre d'enfants présentant un probable SR.

3) Identification des apports énergétiques significatifs

Les besoins énergétiques, qui correspondront à la cible énergétique, seront estimés à l'aide de l'équation de prédiction de Schofield, utilisant le poids de l'enfant à l'admission en kilos et le sexe (38). Comme recommandé par la SFNCM, aucun facteur de correction ne sera appliqué pour les enfants ventilés (VI), leur dépense énergétique correspondant à leur dépense énergétique de repos (13). Pour les enfants non ventilés (sans ventilation ou avec une VNI), un facteur de correction de 1.3 sera appliqué (14) (39).

Les apports énergétiques seront calculés en tenant compte du/des types de produits de NA, de leurs volumes administrés quotidiennement ainsi que des calories apportées par les perfusions de glucose et par le propofol.

Une augmentation significative des apports énergétiques par la NA sera ensuite évaluée. Une augmentation des apports énergétiques sera jugée comme significative dans le cas où elle dépassera 25% de la cible énergétique à J1, 50% de la cible énergétique à J2, 75% de la cible énergétique à J3 et 100% de la cible énergétique à J4 et J5 (40).

4) Identification des enfants avec un probable syndrome de renutrition, ayant été diagnostiqués durant leur séjour

Parmi les enfants identifiés avec un probable SR, nous rechercherons au sein des lettres de sortie la fréquence des enfants ayant été diagnostiqués tels quels durant leur séjour.

4.4.4. Facteurs confondants

Pour tous les enfants de l'échantillon de départ, la présence de facteurs confondants durant les cinq premiers jours de renutrition sera extraite des dossiers informatisés. Ceux-ci sont : la prise d'insuline, de diurétiques, de salbutamol®, de chélateurs, de minéralocorticoïdes, d'antacides, de catécholamines, de stéroïdes, d'immunosuppresseurs ainsi que la présence de vomissements et de diarrhées (8) (41). Ces données seront utilisées pour décrire les enfants identifiés avec SR et les comparer au reste de l'échantillon.

4.5. Analyses

L'objectif principal de cette recherche, à savoir la mesure de l'incidence du SR, sera définie par la formule suivante :

- Le nombre d'enfants identifiés comme ayant probablement développé un SR divisé par le nombre d'enfants de l'échantillon total (unité exprimée en %).

Concernant les objectifs secondaires, les analyses suivantes seront entreprises :

- L'incidence des enfants ayant présentés des troubles électrolytiques significatifs au sein de l'échantillon de départ sera mesurée en considérant le nombre d'enfants identifiés avec des troubles électrolytiques significatifs divisé par le nombre d'enfants constituant l'échantillon de départ (en %).
- L'incidence du SR parmi les enfants classés à risque de SR sera calculée en considérant le nombre d'enfants présentant un probable SR divisé par le nombre d'enfants définis à risque de SR (en %).
- La fréquence des degrés de sévérité du SR sera exprimée en fréquence relative (en %).

- Les données des enfants ayant présenté un probable SR seront décrites via des statistiques descriptives (fréquences, moyennes et écart-types, médianes et intervalles interquartiles, en fonction de la distribution des variables). Ceci concerne les variables listées au sein du chapitre 4.4.1. Variables. Ces variables seront ensuite comparées entre les groupes des enfants avec et sans SR. Le choix des tests statistiques sera réalisé en fonction de la nature et de la distribution des variables.
- La fréquence des enfants ayant été diagnostiqués comme tels au sein des lettre de sortie sera calculée.

Les tests seront réalisés de manière bilatérale avec un niveau de significativité de 5%.

5. Ethique et financement

Cette étude est menée dans le cadre d'un travail de Master en Sciences de la santé HES-SO, orientation nutrition et diététique. L'encadrement et la direction du travail sont réalisés par la Dre Corinne Jotterand Chaparro de la Haute Ecole de Santé de Genève et le Dr Frédéric Valla des Hospices Civils de Lyon. Aucun financement n'a été octroyé pour cette étude.

S'agissant d'une étude sur les données, le protocole de cette recherche a été soumis au registre de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés de France (CNIL) ainsi qu'au Comité Scientifique et Éthique des Hospices Civils de Lyon (CSE-HCL) via une procédure simplifiée pour le traitement de données d'un essai clinique non interventionnel. Ce protocole a été approuvé le 02 septembre 2021 (N° 21_433, 02/09/2021). Un courrier d'informations a été envoyé à l'attention des enfants ainsi qu'à leurs parents ou représentant légal (courriers différenciés pour les enfants de ≤ 12 ans et de > 12 ans et pour les parents). Toutes les données seront traitées de manière anonymisée.

Nous ne déclarons aucun conflit d'intérêts.

6. Calendrier

Un diagramme de Gantt issu du programme GanttProject® version 2.8 a été réalisé pour la planification de cette étude (annexe VI).

7. Perspectives

Nous souhaitons publier les résultats de cette étude au sein d'une revue scientifique. Une communication en congrès scientifique en 2022 sera également envisagée.

8. Liste de références bibliographiques

1. Koekkoek WAC, Van Zanten ARH. Is refeeding syndrome relevant for critically ill patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(2):130-7.
2. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutr J*. 2017;35:151-60.
3. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):178-95.
4. Coe ME, Castellano L, Elliott M, Reyes J, Mendoza J, Cheney D, et al. Incidence of Refeeding Syndrome in Children With Failure to Thrive. *Hosp Pediatr*. 2020;10(12):1096-101.
5. Dunn RL, Stettler N, Mascarenhas MR. Refeeding Syndrome in Hospitalized Pediatric Patients. *Nutr Clin Pract*. 2003;18(4):327-32.
6. Guimber D. Stratégie de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent (nutrition orale, entérale, parentérale). *Nutr Clin Metab*. 2005;19(4):223-8.
7. Byrnes MC, Stangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(2):186-92.
8. Marino LV, Jotterand Chaparro C, Moullet C. Refeeding syndrome and other related issues in the paediatric intensive care unit. *Pediatr Med*. 2020;3:15-15.
9. Haute Autorité de Santé (HAS) et Fédération Française de Nutrition (FFN). Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte : méthode recommandations pour la pratique clinique [Internet]. 2019 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitration_cd_2019_11_13_v0.pdf
10. Valla FV, Gaillard-Le Roux B, Ford-Chessel C, De Monte M, Tume L, Letois F, et al. A Nursing Survey on Nutritional Care Practices in French-Speaking Pediatric Intensive Care Units: NutriRéa-Ped 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):174-9.
11. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1201-10.
12. Meyer R, Marino L. Chapter 6: Nutrition in Critically Ill Children. In: Vanessa Shaw, *Clinical Paediatric Dietetics, Fifth Edition* [Internet]. John Wiley & Sons Ltd.; 2020. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Clinical+Paediatric+Dietetics,+5th+Edition-p-9781119467281>
13. Chessel CF, Chaparro CJ, Moullet C, Rooze S, Perez MH, Valla FV, et al. Chapitre 19 : Nutrition de l'enfant en réanimation ou soins intensifs pédiatriques. In: *Questions de Nutrition Clinique (QNC) en réanimation et soins intensifs*. SFNCM; 2021. p. 225-35.
14. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020;46(3):411-25.

15. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706-42.
16. Moullet C, Roux BGL, Chaparro CJ, Valla FV. Nutrition chez l'enfant : ce qui est important en réanimation pédiatrique. *MédIntensiveRéa.* 2020;29(3):217-28.
17. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press E BP.* 2010;8(2):72-81.
18. Mbethe AP, Mda S. Incidence of Refeeding Syndrome and Its Associated Factors in South African Children Hospitalized with Severe Acute Malnutrition. *Iran J Pediatr.* 2017;27(3):e8297. doi:10.5812/ijp.8297.
19. Hernandez-Aranda J.C., Gallo-Chico B., Luna-Cruz M.L., Rayon-Gonzalez M.I., Flores-Ramirez L.A., Ramos Munoz R., Ramirez-Barba E.J. Malnutrition and total parenteral nutrition: a cohort study to determine the incidence of refeeding syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62(4):260-5.
20. Chanchal R, Gupta S, Kanta C, Singh K, Koonwar S. Hypophosphataemia in severe acute malnutrition: a prospective observational study. *Br J Nutr.* 2018;121(3):1-6.
21. Md Ralib A, Mat Nor MB. Refeeding hypophosphataemia after enteral nutrition in a Malaysian intensive care unit: risk factors and outcome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(2):329-35.
22. Wong GJY, Pang JGT, Li YY, Lew CCH. Refeeding Hypophosphatemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition: Prevalence, Risk Factors, and Predicting Its Occurrence. *Nutr Clin Pract.* 2020;00(0):1-12.
23. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):358-64.
24. Hortencio TDR, Nogueira RJN, de Lima Marson FA, Ribeiro AF. Hypophosphatemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(2):223-8.
25. Kimutai D, Maleche-Obimbo E, Kamenwa R, Murila F. Hypo-phosphataemia in children under five years with kwashiorkor and marasmic kwashiorkor. *East Afr Med J.* 2009;86(7):330-6.
26. Valla FV, Berthiller J, Gaillard-Le-Roux B, Ford-Chessel C, Ginhoux T, Rooze S, et al. Faltering growth in the critically ill child: prevalence, risk factors, and impaired outcome. *Eur J Pediatr.* 2018;177(3):345-53.
27. Valla FV, Baudin F, Gaillard Le Roux B, Ford-Chessel C, Gervet E, Giraud C, et al. Nutritional Status Deterioration Occurs Frequently During Children's ICU Stay. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(8):714-21.
28. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):260-76.
29. Goday PS, Mehta NM. *Pediatric Critical Care Nutrition.* New-York: McGraw-Hill Education; 2015.

30. Melchior JC. Syndrome de renutrition. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Lerverve X, Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* [En ligne]. In Paris: Springer; 2007 [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-33475-7_49
31. Valla FV, Ford-Chessel C, Meyer R, Berthiller J, Dupenloup C, Follin-Arbelet N, et al. A training program for anthropometric measurements by a dedicated nutrition support team improves nutritional status assessment of the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):e82-88.
32. Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF. Prediction of childhood pulmonary function using ulna length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):804-9.
33. Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF. Height prediction from ulna length. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(7):475-80.
34. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
35. World Health Organization (WHO). WHO Anthro (Version 3.2.2, January 2011) and Macros [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
36. World Health Organization (WHO). Application Tools [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
37. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2013;37(4):460-81.
38. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.
39. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2309-14.
40. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. déc 2019;23(1):1-10.
41. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1744-54.

9. Annexes

- Annexe I : Critères d'identification du risque de SR en pédiatrie selon l'ASPEN (3) et Marino et al. (8)
- Annexe II : Recommandations de prise en charge selon l'ASPEN (3)
- Annexe III : Causes des troubles électrolytiques aux SIP (8)
- Annexe IV : Synthèse des études calculant l'incidence du SR en pédiatrie
- Annexe V : Méthode de mesure du syndrome de renutrition
- Annexe VI : Diagramme de Gant

Annexe I : Critères d'identification du risque de SR en pédiatrie selon l'ASPEN (3) et Marino et al. (8)

Table 5. ASPEN Consensus Criteria^a for Identifying Pediatric Patients at Risk for Refeeding Syndrome.¹¹²⁻¹¹⁴

	Mild Risk: 3 Risk Categories Needed	Moderate Risk: 2 Risk Criteria Needed	Significant Risk: 1 Risk Criteria Needed
Weight-for-length z-score(1–24 months) or BMI-for-age z-score(2–20 years)	–1 to –1.9 z-score that is a change from baseline	–2 to –2.9 z-score that is a change from baseline	–3 z-score or greater that is a change from baseline
Weight loss	<75% of norm for expected weight gain	<50% of norm for expected weight gain	<25% of norm for expected weight gain
Energy intake	3–5 consecutive days of protein or energy intake <75% of estimated need	5–7 consecutive days of protein or energy intake <75% of estimated need	>7 consecutive days of protein or energy intake <75% of estimated need
Abnormal prefeeding serum potassium, phosphorus, or magnesium concentrations ^b	Mildly abnormal or decreased to 25% below lower limit of normal	Moderately/significantly abnormal or down to 25%–50% below lower limit of normal	Moderately/significantly abnormal or down to 25%–50% below lower limit of normal
Higher-risk comorbidities (see Table 4)	Mild disease	Moderate disease	Severe disease
Loss of subcutaneous fat	Evidence of mild loss OR Mid-upper arm circumference z-score of –1 to –1.9 z-score	Evidence of moderate loss OR Mid-upper arm circumference z-score of –2 to –2.9	Evidence of severe loss OR Mid-upper arm circumference z-score of –3 or greater
Loss of muscle mass		Evidence of mild or moderate loss OR Mid-upper arm circumference z-score of –2 to –2.9	Evidence of severe loss OR Mid-upper arm circumference z-score of –3 or greater

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; BMI, body mass index.
^aNot intended for use in patients at ≤28 days of life or ≤44 weeks' corrected gestational age.
^bPlease note that electrolytes may be normal despite total-body deficiency, which is believed to increase risk of refeeding syndrome.

Table 1 Characteristics and associated diagnosis for refeeding syndrome, adapted from ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome: section 1 (4)

Section 1: paediatric diagnosis requiring PICU admission associated with an increased risk of refeeding syndrome

1. Major stressors or surgery without nutrition for prolonged periods of time
2. Oncology—solid tumours/haematological cancers
3. Post-operative patients with complications
4. Malabsorption e.g., short bowel syndrome, pancreatitis, pyloric stenosis
5. Refugees or patients from disadvantaged countries—including those with late diagnosis of chronic medical conditions e.g., congenital heart disease
6. Premature infant or small for gestational age/intrauterine growth retardation
7. Anorexia nervosa

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; PICU, paediatric intensive care unit.

Annexe II : Recommandations de prise en charge selon l'ASPEN (3)

Table 7. ASPEN Consensus Recommendations for Avoidance and Treatment of RS in At-Risk Pediatric Patients.	
Aspect of Care	Recommendations
Initiation of nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Initiate nutrition at a maximum of 40%–50% goal, but usually starting the glucose infusion rate around 4–6 mg/kg/min and advancing by 1–2 mg/kg/min daily as blood glucose levels allow until you reach a max of 14–18 mg/kg/min. This includes enteral as well as parenteral glucose. • Calories from IV dextrose solutions and medications being infused in dextrose should be considered in the limits above and/or initiated with caution in patients at moderate to severe risk for RS. If the patient is already receiving IV dextrose for several days and/or medications in dextrose and has been asymptomatic with stable electrolytes, calories from nutrition may be reintroduced at a higher amount than recommended above.
Fluid restriction	<ul style="list-style-type: none"> • No recommendation
Sodium restriction	<ul style="list-style-type: none"> • No recommendation
Protein restriction	<ul style="list-style-type: none"> • No recommendation
Electrolytes	<ul style="list-style-type: none"> • Check serum potassium, magnesium, and phosphorus before initiation of nutrition. • Monitor every 12 hours for the first 3 days in high-risk patients. May be more frequent based on clinical picture. • Replete low electrolytes based on established standards of care. • No recommendation can be made for whether prophylactic dosing of electrolytes should be given if prefeeding levels are normal. • If electrolytes become difficult to correct or drop precipitously during the initiation of nutrition, decrease calories/grams of dextrose by 50% and advance the dextrose/calories by approximately 33% of goal every 1–2 days based on clinical presentation. Recommendations may be changed based on practitioner judgment and clinical presentation, and cessation of nutrition support may be considered when electrolyte levels are severely and/or life-threateningly low or dropping precipitously.
Thiamin and multivitamins	<ul style="list-style-type: none"> • Thiamin 2 mg/kg to a max of 100–200 mg/d before feeding commences or before initiating IV fluids containing dextrose in high-risk patients. • Continue thiamin supplementation for 5–7 days or longer in patients with severe starvation, chronic alcoholism, or other high risk for deficiency and/or signs of thiamin deficiency. • Routine thiamin levels are unlikely to be of value. • MVI is added to PN daily, unless contraindicated, as long as PN is continued. For patients receiving oral/enteral nourishment, add complete oral/enteral multivitamin once daily for 10 days or greater based on clinical status and mode of therapy.
Monitoring and long-term care	<ul style="list-style-type: none"> • Once patient is within adult weight ranges, refer to adult multivitamin recommendations. • Recommend vital signs every 4 hours for the first 24 hours after initiation in those at risk. • Cardiorespiratory monitoring is recommended for unstable patients or those with severe deficiencies, based on established standards of care. • Daily weights with monitored intake and output. • Estimation of energy requirements as needed for oral feeding patients. • Evaluate short- and long-term goals for nutrition care daily during the first several days until the patient is deemed stabilized (eg, no requirement for electrolyte supplementation for 2 days) and then based on institutional standards of care.

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; IV, intravenous; MVI, multivitamin injectable; PN, parenteral nutrition; RS, refeeding syndrome.

Annexe III : Causes des troubles électrolytiques aux SIP (8)

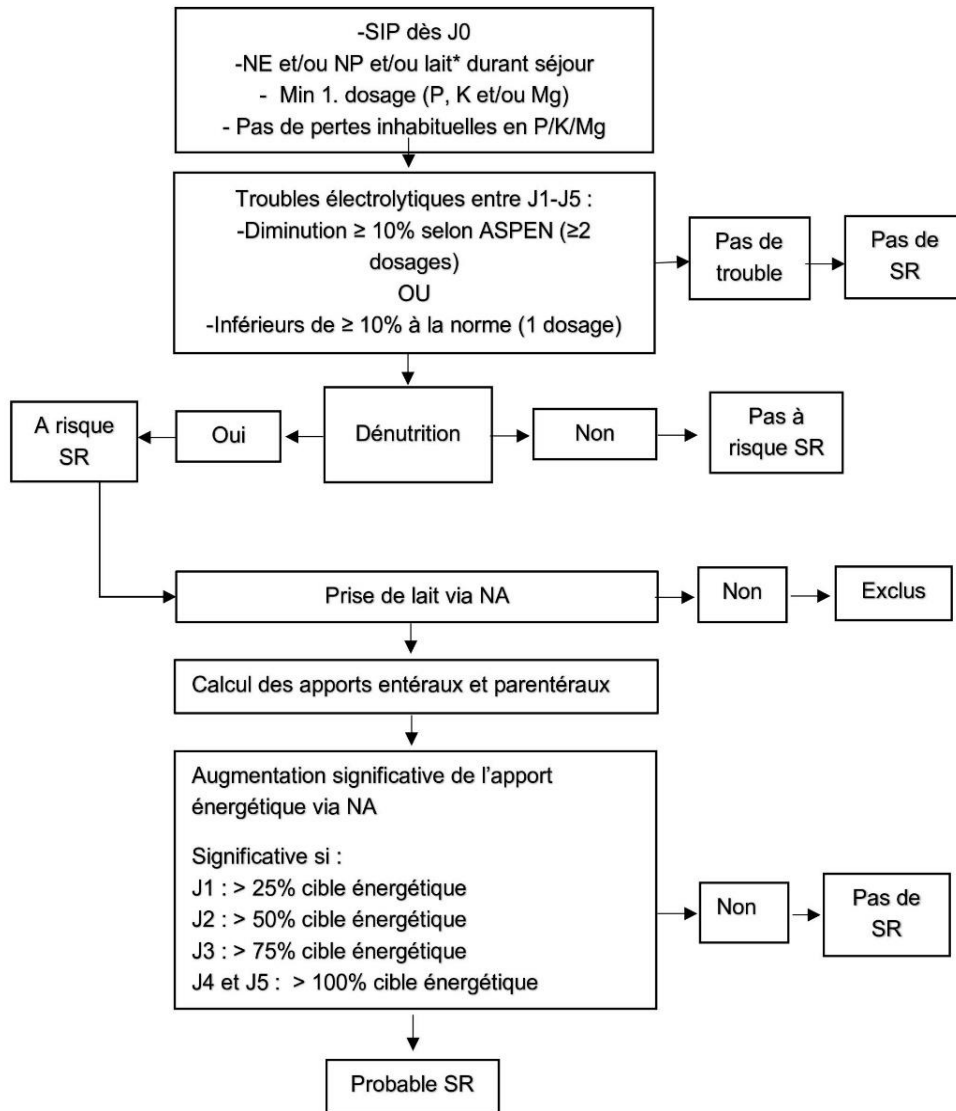
Table 3 Other causes of electrolyte abnormalities in critically ill children (2)		
Hypophosphatemia	Hypomagnesaemia	Hypokalaemia
Cellular phosphate redistribution	Cellular magnesium redistribution	Cellular potassium redistribution
Insulin administration	Inotropes	Inotropes
Metabolic or respiratory alkalosis	"Hungry" bone syndrome	Glucose and insulin
Intravenous (IV) glucose	Drugs	Vitamin B12 therapy
Increased losses or poor intake	Aminoglycosides	Rapidly growing tumours
Inappropriate feed or inadequate intake	b2-adrenergic agonists	Gastrointestinal loss of potassium
High output stoma	Cyclosporin and tacrolimus	Inappropriate feed or inadequate intake
Diarrhoea	Cytotoxic	High output stoma
Phosphate binding medications e.g., proton pump inhibitors	Diuretics	Diarrhoea
Prematurity	Pamidronate, pentamidine, amphotericin B, foscarnet	Pyloric stenosis
Renal tubular phosphate loss	Proton pump inhibitors	Vomiting
Post-trauma	Increased renal loss of magnesium	Renal potassium loss
Fanconi syndrome	Postrenal transplantation	Mineralocorticoid excess conditions
Hypophosphatemic osteopenia of prematurity	Cardiac surgery	Cushing's syndrome
Chronic diuretic use	Continuous renal replacement therapy	Renal tubule mechanisms
Oncogenic hypophosphatemia	Prematurity	Alkalemia
Others	Poor magnesium intake	Carbonic dehydratase inhibitors
Hyperparathyroidism or parathyroid hormone-related peptide release	Inappropriate feed or inadequate intake	Fanconi syndrome
Liver disease	High output stoma	Severe hypomagnesemia
Septicaemia	Diarrhoea	Diuretics
	Miscellaneous	Renal tubular acidosis
	Diabetes mellitus	
	Hyperaldosteronism	
	Hypercalcemia	
	Hyperthyroidism	

Annexe IV : Synthèse des études calculant l'incidence du SR en pédiatrie

Auteurs	Date publication	Pays	Design	Unités de soins	Population (N = total patients)	Diagnostic SR	Support nutritionnel	Incidence du SR
Coe et al. (4)	2020	Etats-Unis	Cohorte rétrospective multicentrique (2011-2016)	Toutes unités pédiatriques, SIP (exclus)	Enfants ≤3 ans dénutris, admis pour retard de croissance (N=179)	Au moins une valeur équivalente à : K<3.0mmol/L, Mg<1.7mmol/L ou P<0.81mmol/L	Tous types SAUF NP et gastrostomie (exclus)	0%
Chanchal et al. (20)	2018	Inde	Cohorte prospective (2014-2015)	Toutes unités pédiatriques d'un hôpital universitaire de soins tertiaires	Enfants entre 6-59 mois avec malnutrition aigüe sévère (N=65)	Hypophosphatémie mesurée à l'admission et jusqu'à 5j après renutrition	Tous types	60% d'hypophosphatémie (avant et 5j post-renutrition)
Mbethe et Mda (18)	2017	Afrique du Sud	Cohorte prospective (2014-2015)	Unité pédiatrique hôpital universitaire	Enfants <5 ans avec malnutrition aigüe sévère (N=104)	Troubles électrolytiques (sodium, K, calcium, Mg, P) → non décrit précisément, hypophosphatémie utilisé comme principal critère	Tous types	15%
Hortencio et al. (24)	2016	Brésil	Cohorte rétrospective (2008-2013)	Unités dont SIP d'un hôpital de soins tertiaires	Enfants <19 ans sous NP exclusive durant min. 24h ou jusqu'à ce qu'ils reçoivent une NE ou per os. (N=119)	Troubles électrolytiques (P, K, Mg inf. aux normes) durant les 7 jours post renutrition par NP.	NP	Troubles électrolytiques : -Jusqu'à 48h avant la NP : 45.4% -J1-J4 renutrition : 31.8% -J5-J7 renutrition : 3.6%

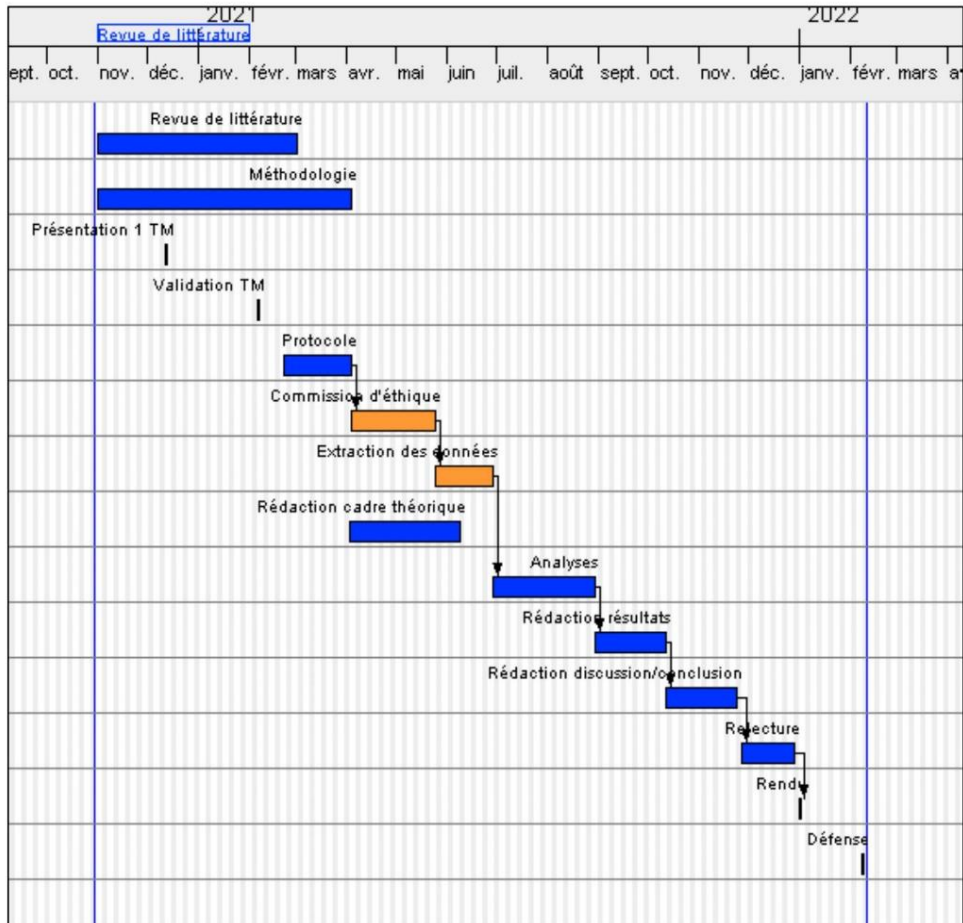
O'Connor et Nicholls (23)	2013	Angleterre	Revue Systématique (17 études incluses entre 1980-2012)	Variable selon les études incluses	Adolescents anorexiques < 20 ans (N=1039)	Variable selon les études incluses	Variable selon les études incluses	0-38% Incidence moyenne de 14%
Kimutai et al. (25)	2009	Kenya	Enquête longitudinale (2005-2006)	Unité de pédiatrie dans hôpital soins tertiaires	Enfants <5 ans, présentant un kwashiorkor ou kwashiorkor marasmique (N=165)	Hypophosphatémie durant les jours de renutrition.	Solution de lait per os	Hypophosphatémie : 86% admission, 90% (J1 renutrition) 93% (J2 renutrition), 90% (J4 renutrition)
Dunn et al. (5)	2003	Etats-Unis	Cohorte prospective (1999)	Unités de soins pédiatriques tertiaires (équivalents pour cette étude aux soins continus et aux SIP)	Enfants débutant une NP durant le séjour (N = 164)	Variation de 25% de ≥ 2 des paramètres suivants : P, K, Mg et glycémie Signes cliniques répertoriés découlant des troubles électrolytiques : arythmies, insuffisance cardiaque congestive, confusion, coma, léthargie, convulsions, faiblesse, insuffisance respiratoire, compromis hémodynamique	NP	Pas d'incidence décrite clairement 9% (15 patients) à risque de SR, dont 53% (8 patients) avec variations de laboratoires, dont 20% (3 patients) avec signes cliniques 27% du n total avec variations de laboratoires (majoritairement hypophosphorémie)

Annexe V : Méthode de mesure du SR



**Lors de l'extraction automatique, la prise de lait est définie d'office comme de la NA. Il sera nécessaire d'ouvrir manuellement les dossiers informatisés pour connaître la modalité de prise de lait. C'est pourquoi, cette étape sera réalisée ultérieurement.*

Annexe VI : Diagramme de Gantt



Annexe II : Approbation Ethique



Comité Scientifique et Éthique des Hospices Civils de LYON CSE-HCL

3, QUAI DES CELESTINS
69002 LYON – FRANCE
B.P. 2251 –
69229 LYON CEDEX 02

Scientific and Ethical Committee of Hospices Civils de Lyon
- France -

Président
Pr Cyrille CONFAVREUX

Bureau
Camille BOIN
Pr Charles DUMONTET
Pr Delphine MAUCORT BOULCH
Dr Marianne MAYNARD MUET
Anne METZINGER
Dr Julien PERON
Pr Philippe VANHEMS

Secrétariat CSE
Sect. Recherches sur Données - DRCI
Mélanie PERRET
☎ : 04.72.40.70.69
✉ : melanie.perret@chu-lyon.fr

Responsable DRCI
Sect. Recherches sur Données
Camille BOIN
☎ : 04.72.40.68.28
✉ : camille.boin@chu-lyon.fr

OBJET : Demande d'avis éthique au Comité Scientifique et Ethique des HCL

Nom étude	Titre court Acronyme REAped-SR Syndrome de renutrition chez l'enfant sévèrement malade	Short Title ACRONYM PICU-RS Refeeding syndrome in critically ill children
Type d'étude	Etude rétrospective sur données	
Numéro AGORA	433 - REAped-SR	
Investigateur	Dr FREDERIC VALLA Réanimation Pédiatrique HFME / GHE 59 bd PINEL 69500 BRON	
Email	Frederic.valla@chu-lyon.fr	
Numéro	21_5433	
Registre CNIL		
Date demande	Lyon, le 12/04/2021	

Madame, Monsieur,

Je sollicite par la présente le Comité Scientifique et Ethique du CHU des Hospices Civils de Lyon pour un avis sur l'étude sur données (hors loi Jardé) sus citée en vue de publications scientifiques.

Dans l'attente de votre retour, je reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

Réponse du Comité Ethique et Scientifique

Numéro avis	21_433
Date	02/09/21
Avis	Favorable
Commentaires	na

En vous remerciant d'avoir sollicité le Comité Scientifique et Éthique, je vous prie de croire à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

*We thank you to have submitted this question to the Ethical Committee.
Sincerely yours*

Pr Cyrille CONFAVREUX,
Président du Comité
Scientifique et Ethique des
Hospices Civils de Lyon
*Head of the Scientific and Ethic
Committee*

Annexe III : Outils de mesure des données anthropométriques

Les mesures anthropométriques telles que le poids et la taille/longueur avaient été effectuées à l'admission conformément aux guidelines et aux pratiques locales (10,46). La précision des balances avait été contrôlée (Enterprise 9000 ArjoHuntleigh® beds; SECA757, SECA®; CWB7726, Soehnle®) (10,46). Comme décrit par Valla et al. (10,46), l'équipe infirmière avait été formée à la réalisation des mesures anthropométriques ainsi qu'à la prise en considération des facteurs influençant leur précision (surhydratation/déshydratation) en les notifiant. Pour les enfants de moins d'un mètre, les équipes avaient utilisé la méthode de mesure de la longueur en décubitus dorsal (du crâne au talon) (SECA207, SECA®) (10,46). Pour les enfants de plus d'un mètre, la taille avait été extrapolée à partir de la longueur du cubitus comme décrit par Gauld et al. (10,46,57,58). L'IMC et le rapport taille/âge avaient été automatiquement calculés par le programme ICCA-Philips Health Care® (10,46). Ces indices nutritionnels avaient ensuite été exprimés sous la forme de scores z selon les normes de croissance de l'OMS (lorsque les tranches d'âge étaient appropriées et en fonction du sexe), à l'aide des logiciels en ligne WHO ANTHRO® et WHO ANTHROPLUS® (10,46,59–61).

Annexe IV : Outils de mesure de la cinétique pondérale et du statut nutritionnel d'admission

L'évaluation de la perte de poids de cinq pour cent et de la cassure de la courbe de croissance durant les trois mois avant l'admission avait été réalisée en utilisant une courbe de croissance poids/âge (10). L'équipe avait recueilli toutes les mesures anthropométriques disponibles à partir des dossiers médicaux personnels et/ou hospitaliers des enfants (les parents avaient apporté les dossiers médicaux personnels de leur enfant qui contenaient les paramètres de croissance précédents effectués par les médecins locaux, les infirmières, les écoles etc.) (10). Lorsqu'aucun poids n'était disponible au cours des trois derniers mois, une extrapolation de la courbe de croissance basée sur les anciens poids avait été réalisée, en suivant le même percentile (10). Le poids d'admission pour l'âge avait été comparé au poids attendu pour l'âge en fonction de la courbe de croissance personnelle (ou de l'extrapolation de la courbe) (10). Le statut nutritionnel à l'admission avait été déterminé en utilisant deux aspects complémentaires : la dénutrition « statique » et le ralentissement de la croissance, soit la « dénutrition dynamique » (10) .

Une dénutrition statique était avérée à l'admission dans le cas où le score z de l'IMC par rapport à l'âge selon l'OMS était inférieur à -2 DS : les courbes de croissance françaises avaient été utilisées et converties en scores z à l'aide du logiciel Epinut® (FileMaker Pro Advanced 11, Apple Inc., Cupertino, CA, USA) (10). L'évaluation nutritionnelle de chaque patient avait été revue par l'équipe de nutrition en tenant compte de son état clinique (par exemple, œdèmes, plâtre), de la prématurité et en utilisant des courbes de croissance spécifiques pour les enfants atteints de syndromes (si disponible : exemple : syndrome de Down, dystrophie musculaire de Duchenne) ou en réalisant une évaluation subjective si nécessaire en raison de l'imprécision de l'anthropométrie (10).

Un ralentissement de la croissance était avéré à l'admission lorsque, sur l'analyse des courbes poids/âge, le score z de décélération non volontaire du poids était supérieure à un au cours des trois derniers mois précédents, ce qui est considéré similaire à la diminution de plus de deux percentiles majeurs décrite dans la littérature (10).

En définitive, comme expliqué au sein de l'article, chaque enfant dénutri peut présenter soit une dénutrition statique, soit dynamique, soit les deux (10). Cela dépend de l'état chronique sous-jacent et du soutien nutritionnel (10). L'évaluation nutritionnelle à l'admission avait ainsi permis de catégoriser les enfants selon les statuts nutritionnels suivant : dénutrition aigüe, dénutrition aigüe et chronique, dénutrition chronique, statut nutritionnel normal (10).