

**APPORT DU PROFIL PROTÉIQUE
NUTRITIONNEL AU DIAGNOSTIC DE
DÉNUTRITION DE LA PERSONNE AGÉE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenue après soutenance du

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE

présenté et soutenu publiquement le 8 Janvier 1993

par

Christine MOREAU

Née le 22 Juillet 1963 à Limoges

JURY

SOULA G.	Président
THOUVENOT J.P.	Assesseur
BOYER M.J.	Assesseur
STEBENET M.	Assesseur
VELLAS B.	Assesseur

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**

- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur SOULA
Professeur des Universités
Chef de service de Biochimie
du Centre Claudius REGAUD

Veillez trouver ici le témoignage de notre respect et
de notre gratitude pour l'honneur que vous nous avez
fait d'accepter la présidence de ce mémoire.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur J.P. THOUVENOT

Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance respectueuse en acceptant de siéger dans notre jury.

Madame M.J. BOYER

Toute notre reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur B. VELLAS

Nous connaissons l'intérêt particulier que vous portez à la dénutrition de sujet âgé et nous vous remercions de participer à notre jury.

A Michèle STEBEN ET

Pour ta compétence, ton enthousiasme, ta disponibilité et
ton infinie gentille.

Nous remercions très vivement

Les membres du Laboratoire de Biochimie II de PURPAN
pour leur dévouement et leur bonne humeur.

A mes parents

A ma grand-mère

A la mémoire de mon grand-père

A la mémoire de ma grand-mère

A Marie-José

A Brigitte et Jean-Pierre

A Pierre

A tous mes amis

PLAN

INTRODUCTION

LA DÉNUTRITION DU SUJET AGÉ

I - Epidémiologie

II - Vieillesse et métabolisme protéidique

III - Etiologies de la dénutrition de la personne âgée

1 - Dénutrition exogène

1.1 - Facteurs sociaux et d'environnement

1.2 - Anorexie liée à l'état dépressif

1.3 - Anorexie liée à une polymédication

1.4 - Difficultés d'alimentation

1.5 - Difficultés de préparation des repas

1.6 - Déficits secondaires à une malabsorption

2 - Dénutrition endogène

IV - Modes d'installation de la dénutrition du sujet âgé

V - Diagnostic

1 - Données cliniques

2 - Enquête alimentaire

3 - Mesures anthropométriques

3.1 - Mesure de la taille

3.2 - Le poids corporel

3.3 - Les plis cutanés

3.4 - La circonférence brachiale

3.5 - L'impédancemétrie

- 4 - Les protéines plasmatiques
 - 4.1 - L'Albumine
 - 4.2 - La Transferrine
 - 4.3 - La Transthyrétine
 - 4.4 - La Retinol Binding Protein
- 5 - Les marqueurs immunologiques
 - 5.1 - Les tests cutanés immunitaires
 - 5.2 - Le taux de lymphocytes
- 6 - Les mesures de composition corporelle

LE PROFIL PROTÉIQUE

I - Le concept du profil protéique

- 1 - Nécessité d'une "normalisation" des concentrations protéiques
- 2 - Le choix des protéines
- 3 - Rappel sur les protéines de l'inflammation
 - 3.1 - Synthèse
 - 3.2 - Rôles physiologiques
 - 3.3 - Variations pathologiques

II - Rappels sur l'immunonéphélémétrie

- 1 - Bases théoriques
 - 1.1 - Notions générales sur la diffusion de la lumière
 - 1.2 - Théories de Rayleigh et Mie
- 2 - L'immunonéphélémétrie

ETUDE PERSONNELLE

I - Matériels et méthodes

- 1 - Population de personnes âgées
- 2 - Les marqueurs anthropométriques
- 3 - Le profil protéique nutritionnel
 - 3.1 - Le Behring Nephelometer Automatic (BNA)
 - a) Principe
 - b) Une microméthode
 - c) La précision analytique
 - d) L'amplitude du domaine de mesure
 - 3.2 - Expression des résultats

II - Comparaison des résultats obtenus avec les marqueurs anthropométriques et le profil protéique nutritionnel

- 1 - CRP < 15 mg/l
- 2 - CRP > 15 mg/l

III - Discussion

CONCLUSION

INTRODUCTION

La personne âgée représente, pour la médecine, un domaine d'intérêt de plus en plus important. La démographie de nos pays occidentaux et la pathologie propre à ces tranches d'âges expliquent ce regain d'intérêt.

C'est pourquoi la Gériatrie occupe dans le domaine médical une place de plus en plus importante en constante évolution. Dans cette discipline, les problèmes nutritionnels, très longtemps méconnus font l'objet aujourd'hui de nombreux travaux et projets.

Il est actuellement admis que la dénutrition est fréquente chez le sujet âgé et qu'elle est directement responsable d'une augmentation de la morbidité [1, 25] : d'où l'intérêt de pouvoir surveiller et évaluer son état nutritionnel.

Cette évaluation ne peut être réalisée par un seul paramètre. Il est nécessaire d'utiliser des critères anthropométriques, alimentaires et surtout biologiques.

Depuis quelques années, P. Giraudet [19, 20] a introduit le concept du profil protéique qui vient compléter les méthodes déjà utilisées.

Le profil protéique correspond au dosage immunochimique simultané de plusieurs protéines plasmatiques. Il permet d'avoir un "flash" représentatif de la perturbation de l'équilibre protéique, témoin de la présence d'un ou plusieurs syndrômes pathologiques.

Le but de notre travail est d'estimer la valeur diagnostique du profil protéique dans la dénutrition du sujet âgé.

**LA DÉNUTRITION
DU SUJET AGÉ**

Bien que cela puisse paraître paradoxal dans nos pays développés, la malnutrition du sujet âgé est fréquente, particulièrement la malnutrition protéino-calorique [15].

Cette dénutrition, plus grande chez les sujets hospitalisés qu'à domicile, est liée aux modifications métaboliques et fonctionnelles survenant lors du vieillissement physiologique et pathologique.

Ces perturbations sont associées à des changements de comportement des individus, de leurs conditions physiques, morales ou d'environnement qui peuvent expliquer les variations du statut nutritionnel avec l'âge.

L'avance en âge est un processus progressif dont la pente peut être accélérée, voire cassée, par des interférences pathologiques et/ou psychologiques. Cela rend inhomogène le groupe des personnes âgées. Elles sont administrativement considérées comme telles à partir de 65 ans, mais ne le deviennent, pour nous, qu'après 70 ans voire, aujourd'hui, 75 ans.

I - EPIDÉMIOLOGIE

Dans les pays industrialisés, la prévalence est différente selon le lieu de vie [2, 40].

Ainsi à domicile, elle est évaluée à 10 % aux Etats-Unis, à 17 % en France (selon une enquête lilloise récente).

A l'hôpital, elle augmente considérablement puisqu'un malade sur deux souffre de malnutrition protéino-énergétique.

Enfin, en institution, cette prévalence est de 57 %.

II - VIEILLISSEMENT ET MÉTABOLISME PROTIDIQUE

Le vieillissement est caractérisé par une diminution du turn-over protéique total. La perte de la masse protéique est due à une diminution plus importante des synthèses protéiques par rapport au catabolisme (l'anabolisme étant diminué de 40 % et le catabolisme de 30 %). [11].

Chez la personne âgée, la réduction de la masse maigre se fera plus particulièrement aux dépens du muscle squelettique. La diminution des acides aminés provenant du métabolisme des protéines corporelles rend nécessaire l'absorption orale d'au moins 1 g/kg/jour d'apport protéique de base [35]. Ce besoin est comparable à celui de l'adulte jeune.

Chez le sujet âgé en bonne santé, la déplétion protéique globale, par diminution de la masse maigre, est "masquée" par une adaptation physiologique de type hypométabolique, tendant à réduire les besoins et permettant de maintenir un état physique correct. Mais toute situation de stress ou d'agression rompt cet équilibre fragile car l'absence de réserves protéiques ne permet pas de compenser le catabolisme accru [10]. Un supplément hyperprotidique est alors justifié chaque fois qu'existe une augmentation des besoins ou un hypercatabolisme (stress, sepsis, trauma, ...).

Il est actuellement bien reconnu que la dénutrition entraîne une augmentation de la morbidité, de la durée d'hospitalisation et de la mortalité [1, 25]. Elle diminue les défenses immunitaires [7, 26] donc favorise les infections, ralentit la cicatrisation post-chirurgicale et influe négativement sur les capacités respiratoires en diminuant la force de contraction musculaire.

III - ETIOLOGIES DE LA DÉNUTRITION DE LA PERSONNE AGÉE

Deux mécanismes physiologiques différents peuvent provoquer une dénutrition [42].

1 - DENUTRITION EXOGENE

Elle est liée à une carence d'apport en nutriments spécifiques (vitamines et oligo-éléments) souvent associée à une carence protéino-calorique.

1.1 - Facteurs sociaux et d'environnement

- Diminution des ressources (retraite)
- Solitude
- Manque d'exercice
- Mauvaises habitudes alimentaires

1.2 - Anorexie liée à un état dépressif

Il met en route le cercle vicieux : dépression, anorexie et dénutrition qui entretient la dépression.

1.3 - Anorexie liée à une polymédication

Elle est provoquée par l'effet anorexigène de certains médicaments ou par la multiplicité des prises qui en font un véritable repas.

1.4 - Difficultés d'alimentation

Un mauvais articulé dentaire (inadaptation des appareils souvent utilisés dans le seul but esthétique), une sécheresse de la bouche (diminution des sécrétions salivaires : traitement de type atropinique, ...) peuvent entraver la prise alimentaire.

1.5 - Difficultés de préparation des repas

Les tremblements, l'arthrose, les troubles de la vision ainsi qu'un statut mental altéré constituent une gêne aux achats de denrées et à la préparation des aliments.

Il en résulte une monotonie de l'alimentation qui aggrave la diminution du goût et de l'odorat donc concourt à créer la perte d'appétit.

1.6 - Déficits secondaires à une malabsorption

- par déficit pancréatique,
- par pathologie digestive,
- par vieillissement de l'appareil digestif [44].

Il semble qu'avec l'avance en âge l'on observe, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, une involution de l'appareil digestif (baisse des sécrétions pancréatiques, modification de la trophicité des muqueuses intestinales, par exemple).

De plus, la sécrétion enzymatique à la suite d'un repas est diminuée chez le rat âgé (études réalisées au sein de l'unité INSERM 151). Chez l'homme, différentes études s'accordent à reconnaître une diminution de la sécrétion pancréatique, notamment lipasique.

D'une façon générale, ces mécanismes sont bien compensés chez la personne âgée en bonne santé et bien nourrie. Il semble surtout que ce sont les capacités d'adaptation de la personne âgée au stress et à la carence des apports nutritionnels qui sont altérées.

Ainsi l'appareil digestif de la personne âgée serait perturbé de façon plus importante par l'arrêt des apports alimentaires que celui de l'adulte jeune. De plus, ces capacités d'adaptation à la réalimentation sont également perturbées.

2 - DENUTRITION ENDOGENE [31]

Les mécanismes en sont actuellement (mieux) connus dans les cancers, infections et maladies inflammatoires chroniques, toutes pathologies anciennement appelées "cachectisantes".

Les cytokines en cause dans la dénutrition endogène sont l'Interleukine 1 (IL1), le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine 6 (IL6). Elles ont un effet puissant d'inhibition de synthèse hépatique des protéines de transport (Albumine, Transthyrétine, Retinol Binding Protein, ...) et de stimulation de la production des protéines de la phase aiguë inflammatoire (C Reactive Protein, Orosomucoïde, ...). Elles s'opposent aussi à l'anabolisme lipidique par inhibition de la protéine lipase.

L'IL1 et le TNF ont en outre un rôle anorexigène, ceci expliquant les difficultés de renutrition.

Cependant, ces deux types de dénutrition ne s'opposent pas et sont souvent associés. En effet, l'anorexie due au TNF entraîne une carence d'apport qui aggrave toutes les dénitritions endogènes.

D'où l'importance de diagnostiquer précocément les dénitritions et d'en déterminer, si possible, l'origine carencielle ou inflammatoire responsable des inégalités de réponse à la réalimentation.

IV - MODES D'INSTALLATION DE LA DENUTRITION DU SUJET AGE [43]

A partir d'un niveau optimal (figure 1), un accident aigu (cas C : Accident vasculaire cérébral, fracture du col du fémur) entraîne une réduction d'activité et une dénutrition rapide ; alors qu'une maladie chronique (cas B : Démence sénile de type Alzheimer:DSTA) ou une maladie néoplasique induisent une dénutrition plus lente.

Une des principales caractéristiques du statut nutritionnel des personnes âgées est la non-récupération du poids après un stress (physique, psychique ou social) (figure 2). Cette non-récupération, si elle se répète, va entraîner l'apparition d'un état de dénutrition sévère (niveau 3) qui risque d'être irréversible.

Il paraît donc essentiel de surveiller le bilan nutritionnel des personnes âgées et de mettre en place une réalimentation dès les premiers signes d'altération du statut nutritionnel.

V - DIAGNOSTIC

Aucun critère unique clinique ou biologique ne permet le diagnostic de dénutrition. Une association de données est indispensable pour évaluer le statut nutritionnel.

1 - DONNEES CLINIQUES

Elles sont trop tardives dans les dénitritions sévères et trop peu spécifiques en cas de dénitritions précoces.



Fig. 1 : Modification du statut nutritionnel selon le type d'affection survenant tout au long de la vieillesse.
A : Personne âgée en bonne santé sujette à de multiples stress et handicaps d'apparition progressive. **B :** Démence sénile de type Alzheimer. **C :** Accident vasculaire cérébral.

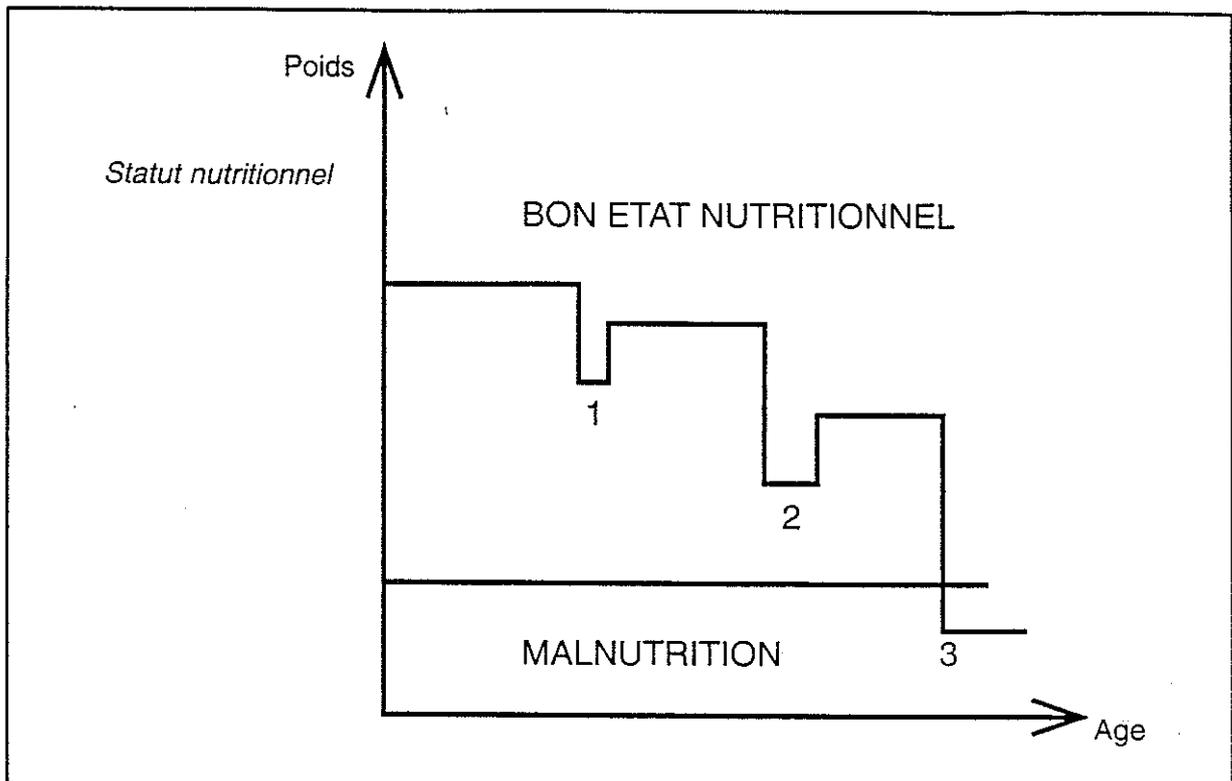


Fig. 2 : Mode d'installation de la dénutrition.

2 - ENQUETE ALIMENTAIRE

Elle permet de rechercher des carences spécifiques précédant l'hospitalisation. Mais il faut aussi bien vérifier les ingesta réels à l'hôpital (grille d'évaluation précise de la consommation des repas) que les habitudes quotidiennes (situation sociale, désirs et dégoûts des patients, le malade s'alimente-t-il seul ?.etc.) [36].

Cette enquête permet donc de connaître le nombre de calories/jour absorbées par le malade. La ration quotidienne couvrant les besoins alimentaires doit être au moins de 1800 calories/jour chez la femme et 2000 cal/j chez l'homme.

3 - MESURES ANTHROPOMETRIQUES [9]

Peu d'études ont porté sur l'évaluation du statut nutritionnel des personnes âgées à l'aide des marqueurs anthropométriques.

Les mesures ci-dessous ont été validées chez des personnes âgées alitées alors que les mesures anthropométriques classiques ne sont plus possibles dans de telles circonstances.

Pour être précises, de telles mesures doivent être réalisées à plusieurs reprises, par une même personne et de façon rigoureuse, en suivant très précisément les recommandations établies.

3.1 - Mesure de la taille [17]

La taille est l'indice anthropométrique qui subit l'altération la plus nette avec l'âge (-5 cm en moyenne chez la femme, -3 cm chez l'homme).

Chez le sujet âgé, la mesure de la taille est souvent gênée par la cyphose dorsale, une flexion du genou, le confinement au lit ou au fauteuil.

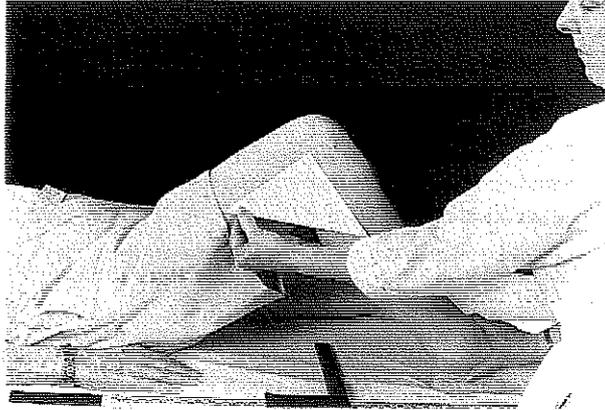


Fig. 3 : Position des genoux en un angle à 90° pour mesurer la hauteur du genou

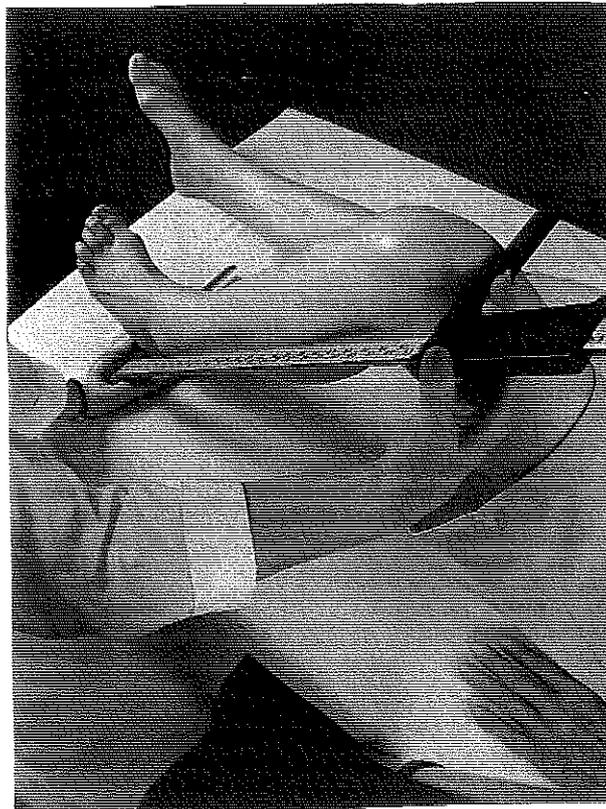


Fig. 4 : Mesure de la hauteur du genou

A partir d'analyses de régression pratiquées chez des patients âgés de 60 à 90 ans [14], des équations fournissant la taille d'un sujet à partir de la hauteur de la jambe (mesurée de la plante du pied à la rotule) ont été proposées. La hauteur du genou est en effet hautement corrélée à la taille. Elle est également utile dans l'estimation du poids du corps, comme nous le verrons par la suite.

Le patient doit être dans la position suivante : couché sur le dos, le genou gauche levé et faisant un angle de 90° entre la jambe et la cuisse. (figure 3).

La partie gauche du calibre est placée de façon parallèle à l'axe du tibia et une légère pression est effectuée afin de comprimer les tissus (figure 4).

$$\text{Taille (homme)} = (2,02 \times \text{Hauteur du genou}) - (0,04 \times \text{âge}) + 64,19$$

$$\text{Taille (femme)} = (1,83 \times \text{Hauteur du genou}) - (0,24 \times \text{âge}) + 84,88$$

Les mesures seront répétées deux fois et l'on conservera la valeur moyenne.

3.2 - Le poids corporel

Associé à la taille, le poids corporel d'un individu constitue le critère nutritionnel le plus directement accessible. Il doit être comparé tout d'abord au poids antérieur, ensuite à un éventuel poids idéal.

Lorsque le sujet est alité, il est possible d'estimer son poids grâce aux mesures de la hauteur du genou (genou H), des circonférences des bras et du mollet (CB, Circ M) et du pli cutané sous-scapulaire (SPC).

Là aussi les mesures sont répétées 2 fois et la valeur moyenne sera conservée.

Poids (homme) =
(1,73 x CB) + (0,98 x Circ M) + (0,37 x SPC) + (1,16 x genou H) - 81,69

Poids (femme) =
(0,98 x CB) + (1,27 x Circ M) + (0,40 x SPC) + (0,87 x genou H) - 63,35

Ces formules, utilisées pour estimer le poids chez la personne alitée, ne doivent pas faire oublier la valeur de la pesée, qui sera reprise dès que l'état du sujet le permettra.

L'évaluation nutritionnelle de la personne âgée inclut l'histoire et le suivi du poids. L'importance et la rapidité d'une perte pondérale sont des critères de gravité d'une dénutrition ; une perte de poids rapide supérieure à 10 % est généralement considérée comme un signe de dénutrition protéino-calorique.

Malheureusement, chez les personnes âgées hospitalisées, plus de neuf fois sur dix il est impossible d'avoir une idée du poids antérieur des patients.

Le rapport poids/taille au carré (P/T^2) est alors un marqueur intéressant. Il s'agit de l'index de Quetelet (ou Index de masse corporelle:IMC) que les anglo-saxons nomment Body Mass Index (BMI)

$$\text{IMC (ou BMI)} = \frac{\text{Poids (en kilos)}}{[\text{Taille (en mètre)}]^2}$$

Chez l'adulte, l'index de masse corporelle idéal est égal à 22,7 kg/m². Il correspond au poids idéal des tables américaines de la Metropolitan Life Insurance Company, c'est-à-dire à la corpulence correspondant statistiquement à l'espérance de vie la plus longue. Lorsque cet index est supérieur à 27,8 chez l'homme (27,3 chez la femme), on parle d'obésité ; inférieur à 19, il signe une maigreur qui peut être pathologique en fonction du contexte.

Ces standards ne sont pas directement applicables au sujet âgé [12].

En effet, le risque de complications (HTA, diabète, insuffisance coronarienne, ...) et le taux de mortalité liés à l'obésité sont moindres chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune. Il se pourrait même qu'un poids considéré comme un surpoids modéré chez un adulte jeune, constitue chez un sujet âgé un facteur protecteur [33].

Dans une étude rétrospective portant sur 8 428 sujets hospitalisés, le taux minimal de mortalité après 50 ans était observé chez des patients ayant un IMC supérieur à 27 et inférieur à 36. Inversement, un IMC inférieur à 21 témoigne souvent chez la personne âgée d'une dénutrition.

En dehors des cas où le surpoids majore sensiblement un état pathologique, des conseils restrictifs pourraient conduire le sujet âgé vers une dénutrition progressive.

Plus que la masse totale de graisse et donc plus qu'un surpoids objectivé par la balance, c'est la répartition du tissu adipeux qui pourrait avoir un rôle pathogène. Cette répartition varie avec l'âge.

C'est ainsi que la quantité de tissu adipeux intra-abdominal est augmentée de 60 % chez des sujets âgés de plus de 60 ans par rapport à des témoins de 20 à 30 ans. Cette accumulation localisée de tissu adipeux serait corrélée à certains troubles : diabète, hyperlipémie, hypertension artérielle, insuffisance myocardique, lithiase vésiculaire voire certains cancers.

Toutes ces pathologies sont fréquentes chez le sujet âgé.

Pour tenter d'évaluer le rapport masse grasse/masse maigre, trois techniques sont disponibles au lit du malade : les plis cutanés, la circonférence brachiale et l'impédancemétrie.

3.3 - Les plis cutanés

La mesure du pli cutané, à l'aide d'un compas étalonné, est censée refléter l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané. Plusieurs localisations sont possibles : au niveau tricipital, sous scapulaire et bicipital (chez l'homme) ou supraillaque (chez la femme). Cette technique se heurte cependant à plusieurs obstacles : variabilité interexamineur, difficulté chez l'obèse, non prise en compte du tissu adipeux intra-abdominal.

Chez la personne âgée, le pli cutané tricipital (figure 6) a plusieurs avantages : il est hautement corrélé à la masse grasse totale et c'est un site facilement accessible et peu affecté par l'état d'hydratation.

Cette mesure est effectuée alors que le sujet est allongé sur le côté droit, le bras le long du corps. Le tronc doit être droit et les jambes l'une sur l'autre légèrement pliées. Une tierce personne aidera au besoin le patient à se maintenir dans cette position. Le bras gauche est placé le long du corps, la face palmaire face au sol (figure 5).

La mesure du pli cutané est effectuée derrière le bras gauche, au niveau des triceps à mi-distance entre le sommet de l'acromion et le sommet de l'olécrane.

Le tissu adipeux sous cutané doit être séparé du tissu musculaire.

3.4 - La circonférence brachiale

Elle se situe au même niveau que celle du pli cutané tricipital et se détermine avec un ruban de mesure, le bras étant le long du corps, la face palmaire de la main tournée vers le ciel.

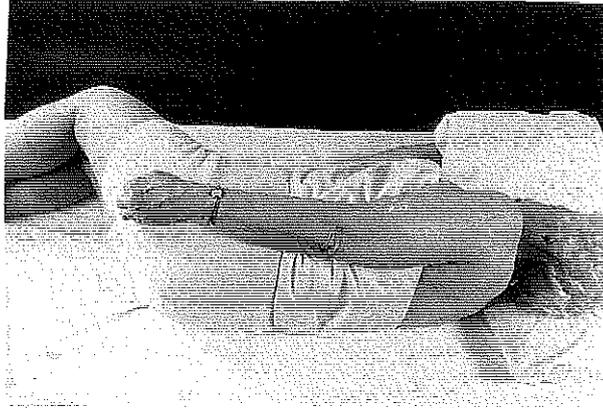


Fig. 5 : Position du corps pour la mesure du pli cutané tricipital

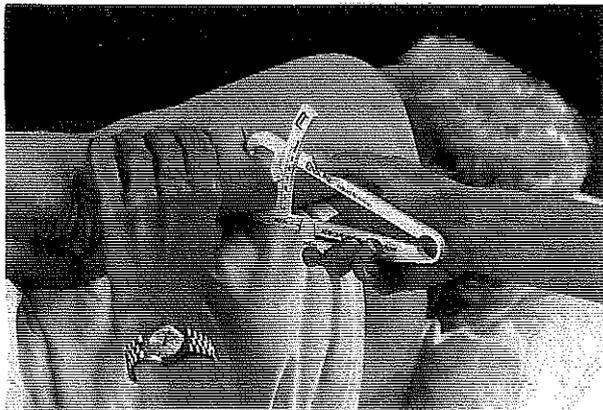


Fig. 6 : Mesure du pli cutané tricipital

3.5 - L'impédancemétrie

L'impédancemétrie est une technique mise au point il y a vingt-cinq ans par L.A. Thomasset à Lyon et ayant suscité un regain d'intérêt depuis quelques années aux Etats-Unis et en France [4].

Elle mesure la résistance offerte par le corps à un courant alternatif ; cette résistance est proportionnelle à la quantité de masse maigre de l'organisme, puisque le tissu adipeux n'est pas conducteur.

C'est une méthode rapide et simple pour estimer la masse maigre de l'organisme ; elle a été validée dans différentes populations adultes, mais son extension à la population âgée nécessite des études spécifiques.

Deux méthodes d'impédancemétrie sont utilisables. L'une utilise quatre électrodes collées (deux au poignet, deux à la cheville homolatérale) et une seule fréquence de courant - 50 kHz - ; l'autre nécessite deux électrodes sous-cutanées (l'une au poignet, l'autre à la cheville controlatérale) et deux fréquences de courant - 5 kHz et 1 MHz -.

Une autre application potentielle de l'impédancemétrie est la mesure des segments corporels, afin de différencier à chaque niveau (membres, tronc, abdomen) ce qui revient à la masse maigre ou grasse.

Il semble que l'application de l'impédancemétrie à des sujets de plus de 60 ans nécessite un étalonnage spécifique à cette tranche d'âge lorsque l'on utilise la méthode à 4 électrodes et une fréquence. Par contre, avec l'autre méthode, la même équation de calcul apparaît utilisable chez le sujet âgé et l'adulte jeune.

Déjà utilisée, chez les dialysés et en médecine du sport, praticable au lit du malade, l'impédancemétrie devrait dans les années à venir rendre de réels services.

Elle pourrait correspondre, dans l'avenir, à "l'électrocardiogramme de la nutrition".

Cependant, dans les cas limites, pour une évaluation précoce de dénutrition, les protéines plasmatiques prennent toute leur valeur.

4 - LES PROTEINES PLASMATIQUES

Quatre protéines plasmatiques (albumine, transferrine, transthyréline et Retinol Binding Protein) sont couramment citées dans la littérature comme des marqueurs nutritionnels (Tableau I) [21].

	<i>Demi-vie(s)</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Albumine	20	+	+++
Transferrine	8	++	+
TTR	2	+++	+++
RBP	1/2	+++	++

Tableau I : Les marqueurs sanguins de l'état nutritionnel

4.1 - L'ALBUMINE

- ***Métabolisme et structure***

L'albumine constitue la protéine sérique majeure sécrétée par le foie, qui en est l'unique site de production.

Elle se présente comme une simple chaîne peptidique non glycosylée comprenant 585 résidus aminés reliés par des ponts disulfures.

Son poids moléculaire est de 65 000 daltons. Elle est catabolisée au niveau du tractus digestif, du rein et du foie.

- **Rôles physiologiques**

- protéine de transport pour de nombreux acides gras, acides aminés, hormones, vitamines, ...
- maintien de la pression oncotique.

- **Taux sériques et variations physiologiques**

L'albumine peut être mesurée par de nombreuses méthodes colorimétriques, électrophorétiques et immunologiques (immunoprécipitation, ...).

La concentration plasmatique se situe entre 36 et 55 g/l.

Il existe des variations liées à l'âge qui sont modérées mais présentes, l'albuminémie diminuant avec l'âge.

- **Variations pathologiques [19]**

On observe une diminution de l'albuminémie dans les processus suivants :

- **L'Insuffisance hépatocellulaire**

D'apparition tardive, l'hypoalbuminémie a plutôt un intérêt pronostique.

- **L'Inflammation chronique, subaiguë ou aiguë sévère**

- L'hypoalbuminémie peut résulter de 2 mécanismes :
- . diminution de sa synthèse hépatique au profit des protéines qui s'élèvent dans l'inflammation,
 - . parfois, un hypercatabolisme au niveau du foyer inflammatoire.

- *La fuite protéique glomérulaire*

L'hypoalbuminémie n'apparaît que pour des protéinuries supérieures à 3 g/24 h, c'est-à-dire celles des syndromes néphrotiques essentiellement.

- *La fuite protéique digestive* des gastroentéropathies exsudatives

- *La dénutrition*

La chute de l'albumine est inconstante et/ou tardive en raison d'une demi-vie de 20 jours mais aussi de la redistribution de l'albumine des espaces interstitiels vers le plasma.

Selon Witehead et Coll. [47], des valeurs inférieures à 30 grammes/litre correspondent à un état de dépassement des mécanismes adaptatifs. Ce stade semble correspondre à l'apparition des premiers signes cliniques d'infiltration oedémateuse et à l'apparition des anomalies endocriniennes majeures de la dénutrition.

Dans une population de plus de 85 ans admise à l'hôpital pour des causes diverses, une albuminémie inférieure à 30 g/l apparaît comme le principal facteur prédictif de la mortalité [1].

Dans les cas de carence sévère, des valeurs effondrées à 15-20 g/l sont rapportées.

Dans les conditions où la malnutrition domine, l'albumine reste le marqueur fondamental de l'insuffisance protéique.

Cependant, sa haute spécificité est néanmoins contre-balancée par sa faible sensibilité, rendant ce marqueur inutilisable pour le suivi nutritionnel quotidien [13, 22].

Ce test simple, rapide et peu coûteux doit faire partie intégrante de toute batterie de paramètres nutritionnels.

4.2 - La TRANSFERRINE

- ***Synthèse et structure***

Cette β_1 -globuline est sécrétée principalement par le foie. La transferrine est également produite par les lymphocytes, les gonades, les glandes mammaires, le cerveau et la masse musculaire.

Son poids moléculaire est évalué à 80.000 daltons avec une séquence peptidique de 678 acides aminés.

C'est la seule des quatre protéines considérées à être légèrement glycosylée.

- ***Rôle physiologique***

La transferrine a comme fonction le transport du fer sérique vers la moelle osseuse et les tissus de stockage tel le foie.

- ***Taux sériques et variations physiologiques***

La concentration plasmatique normale oscille entre 1,5 et 3,5 g/litre.

Elle peut être mesurée par de nombreuses méthodes immunologiques (immunodiffusion radiale, radio-immunologie, immunoélectrophorèse, néphélométrie et turbidimétrie).

Son taux sérique est négativement corrélé aux réserves de fer de l'organisme. Du fait de l'augmentation des réserves de fer avec l'âge, les valeurs plasmatiques de transferrine ont tendance à diminuer chez le vieillard.

La transferrine a une demi-vie biologique de 8 jours ce qui en fait un marqueur plus sensible que l'albumine pour le dépistage de la dénutrition.

- ***Variations pathologiques***

Une diminution de la transferrine s'observe au cours de :

- *Une inflammation chronique, subaiguë ou aiguë sévère.*
La diminution de la transferrine précède de quelques jours celle de l'albumine avec laquelle elle est systématiquement corrélée.

- *Une insuffisance hépatocellulaire*

- *Une dénutrition*

Après une grande diffusion initiale, ce marqueur est de plus en plus décrié en raison de la grande dispersion des valeurs normales, mais aussi pour son manque de spécificité dans les cas fréquents où déficits protéique et martial coexistent. En cas de status ferriprive, la production hépatique de transferrine est fortement accélérée, aboutissant à une concentration totale élevée. Cela est considéré comme une tentative compensatrice de l'organisme pour accélérer le passage intestinal du fer alimentaire.

Ce paramètre doit donc être interprété avec prudence dans une population âgée où l'on retrouve fréquemment l'association carence en fer, dénutrition et inflammation.

La comparaison des valeurs de transferrine avec un marqueur nutritionnel tel que l'albumine pourrait affiner l'interprétation des valeurs de transferrine [32].

- *Une fuite glomérulaire, gastrointestinale ou cutanée (brûlure)*

- *Une surcharge en fer*

- *Une administration d'androgènes (rare)*

Toute transferrine dont le taux est supérieur d'au moins 30 % au taux de l'albumine doit être considérée comme significativement élevée [19, 20].

On retrouve une augmentation lors de :

- *une carence en fer*

- une carence d'apport chez le jeune enfant, le grand vieillard et la femme enceinte
- troubles de l'absorption du fer
- saignements chroniques

Au cours d'une carence en fer, l'élévation de la transferrine précède l'apparition éventuelle de l'anémie.

- *Une imprégnation oestrogénique*

4.3 - La TRANSTHYRETINE [6]

Anciennement désignée sous le nom de préalbumine en raison de sa position électrophorétique, la nouvelle dénomination de la transthyrétine (TTR) répond à des propriétés doublement fonctionnelles ; elle représente, avec l'albumine et la Thyroxin Binding Globulin (TBG), l'un des trois transporteurs sériques des hormones thyroïdiennes. Le complexe formé par la transthyrétine et la Retinol Binding Protein (RBP) constitue par ailleurs le vecteur sérique du rétinol.

- **Synthèse et structure**

La transthyrétine est produite de façon prédominante par le foie mais aussi par les plexus choroïdes et le pancréas.

De masse molaire de 55 000 daltons, elle se présente sous forme d'un tétramère symétrique stable, composé de quatre sous-unités identiques reliées par des liaisons non covalentes. Chacune des quatre sous-unités se compose d'une séquence de 127 acides aminés dont deux résidus tryptophane.

La structure quaternaire délimite un canal central comprenant deux sites de fixation pour les hormones thyroïdiennes mais un seul est occupé en raison de coopérativité négative.

De plus, chaque sous-unité possède un site de fixation pour la RBP, protéine vectrice du rétinol (figure 7).

Là encore, un seul site est occupé pour des raisons identiques auxquelles vient s'ajouter vraisemblablement un encombrement stérique.

• *Taux sériques et variations physiologiques*

Parmi les méthodes de dosages plasmatiques de la transthyrétine (TTR), seules les méthodes immuno-chimiques sont fiables et reproductibles.

L'électroimmunodiffusion est la méthode de référence ; cependant l'immunodiffusion radiale et l'immunonéphélométrie sont actuellement les plus utilisées, la néphélométrie présentant des avantages (rapidité d'exécution et possibilité d'automatisation).

Les variations physiologiques sont liées à l'âge et au sexe comme l'indique une étude faite au laboratoire central de Biochimie de l'Hôpital Broussais (Paris) [3] (Tableau II).

Les valeurs augmentent lentement et linéairement de la naissance à la puberté. C'est à ce moment qu'apparaît, en fonction du sexe, une différence significative qui se maintient à l'âge adulte, la synthèse de TTR étant stimulée par les androgènes et inhibée par les oestrogènes.

Après 40 ans, les taux baissent progressivement.

Chez les sujets de plus de 70 ans, les différences en fonction du sexe s'estompent (l'évolution est toutefois plus rapide chez l'homme que chez la femme âgée).

Du fait de ces variations physiologiques, il paraît souhaitable d'exprimer les taux de TTR en pourcentage de la valeur normale comme cela a été proposé pour la plupart des protéines [18].

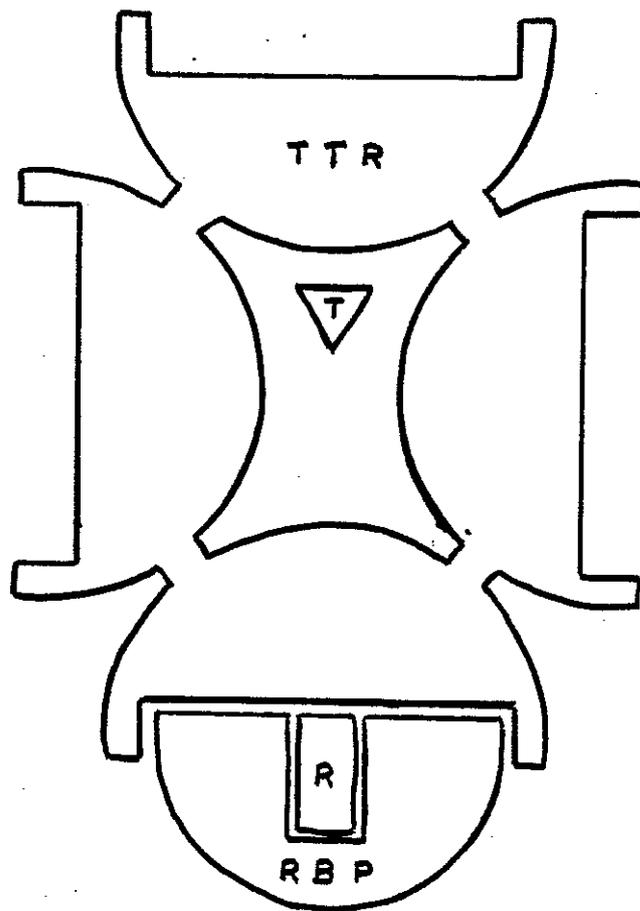


Fig. 7 : Schéma de la disposition structurale des molécules de Transthyrétine (TTR), Retinol Binding Protein (RBP), Retinol (R) et Thyroxine (T) au sein du complexe triomoléculaire circulant

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

	-PA MG/L	MG/L	RBP (μ MOL/L)
HOMMES	400 \pm 50	63 \pm 7	(3,00 \pm 0,33)
FEMMES	340 \pm 60	52 \pm 7	(2,47 \pm 0,33)
ENFANTS	NOUVEAU-NÉ	20	1,00
	À LA PUBERTÉ	40-60	

Tableau II

- ***Variations pathologiques***

On observe une diminution de la TTR lors de :

- *la dénutrition*

La transthyrétine est apparue intéressante en raison d'un pool sérique réduit (par comparaison à celui de l'albumine) et d'une demi-vie courte (2 jours). Elle est donc particulièrement sensible aux variations aiguës de l'état nutritionnel et apte à dépister des états de dénutrition légère.

La baisse des concentrations sériques de TTR est proportionnelle à la gravité de la dénutrition. Le taux sérique permet de reconnaître les stades initiaux de dénutrition qui échappent aux mesures anthropométriques et au dosage des protéines viscérales.

- *l'insuffisance hépatocellulaire*

- *l'inflammation*

Toute agression grave (infection, brûlure, intervention chirurgicale, ...) entraîne une chute des taux sériques de la TTR. Les taux les plus bas s'observent vers le troisième jour après le stress. Une réascension apparaît du huitième au dixième jour si l'agression cesse et si un apport nutritionnel est assuré.

De plus, la chute des taux sériques de TTR joue un rôle actif dans la réaction inflammatoire. Elle contribue à élever les taux d'hormones thyroïdiennes circulantes dont les besoins sont accrus. Elle augmente également la disponibilité en rétinol nécessaire à la synthèse des glycoprotéines rétinol dépendantes dont feraient partie plusieurs Acute Phase Reactants (APR) notamment la protéine C-réactive (CRP), l'orosomucoïde ...

Selon des études réalisées en réanimation [28], la transthyrétine apparaît comme un bon marqueur de gravité, de pronostic et de l'évolution de l'inflammation et de la dénutrition.

- *la fuite urinaire*
- *l'hyperthyroïdie*
par augmentation du catabolisme
- *l'imprégnation oestrogénique*
par stimulation de la synthèse

L'augmentation de la transthyréline se retrouve au cours de :

- *l'insuffisance rénale d'origine glomérulaire*
Du fait de l'augmentation plasmatique de la Retinol Binding Protein (RBP), la fraction libre de préalbumine chute, ce qui entraîne une diminution de son catabolisme par le système réticuloendothélial.
- *l'étiologie iatrogène et endocrinienne* : corticoïdes, androgènes, hypothyroïdie, ...
- *la réalimentation*
On peut observer transitoirement une légère augmentation de la TTR.

• ***Transthyréline en nutrition artificielle***

De nombreux auteurs ont montré tant chez le prématuré [38], l'enfant [46] et l'adulte, la sensibilité de la transthyréline à la rénutrition par voie orale, entérale et parentérale.

Quand l'apport nutritionnel est adéquat, la normalisation des taux de TTR et RBP est obtenue en trois semaines dans les cas de dénutrition les plus sévères.

- **Valeur pronostique de la TTR**

La TTR sérique s'est révélée être un élément particulièrement pertinent du pronostic de différentes affections.

La valeur pronostique de la TTR a été retrouvée en chirurgie digestive, au cours des cancers du colon, ... [8].

Chez le malade en réanimation, un index pronostique nutritionnel et inflammatoire a été proposé par Inglebeek [22, 34] : le Pronostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI)

$$\text{PINI} = \frac{\text{orosomucoïde (mg/l)} \times \text{CRP (mg/l)}}{\text{Albumine (g/l)} \times \text{TTR (mg/l)}}$$

Ce PINI permet de sélectionner les malades à haut risque quand il est supérieur à 20, en bonne santé lorsqu'il est inférieur à 1.

4.4 - RETINOL BINDING PROTEIN

- **Structure et synthèse**

La Retinol Binding Protein est une protéine de petite taille formée d'une chaîne peptidique non glycosylée de 182 acides aminés . Son poids moléculaire est de 21 000 daltons.

Elle a une forme semi-ovoïde dont la face interne plane présente une dépression allongée où peut venir se loger une molécule de rétinol (liaison non polaire). La molécule de RBP interagit avec le rétinol en proportion stoechiométrique 1:1.

La RBP est synthétisée principalement par l'hépatocyte selon un mécanisme distinct de celui de la TTR. La RBP porteuse du rétinol (holo-RBP) est stabilisée dans le torrent circulatoire par sa jonction à la TTR et caractérisée par une demi-vie d'environ 12 heures. La molécule de RBP dépourvue de rétinol (apo-RBP), soit du fait d'une sécrétion hépatique incomplète, soit par captation du rétinol de l'holo-RBP par un récepteur membranaire cellulaire, perd

son affinité pour la TTR. Elle est rapidement filtrée au travers du glomérule rénal après une demi-vie très abrégée (environ trois heures).

Le rein apparaît comme un organe cible dans le catabolisme de l'apo-RBP ; le taux de RBP sérique dépend donc du taux de filtration glomérulaire.

Il est à noter que toute carence d'absorption ou d'apport de la vitamine A bloque la sécrétion de RBP par le foie.

- ***Rôle physiologique***

La RBP permet donc le transport du rétinol.

- ***Taux sériques et variations physiologiques***

Les formes holo et apo-RBP sont toutes deux identifiables et mesurables par les techniques immunologiques utilisées pour les précédentes protéines (la TTR par exemple). Ces méthodes ne permettent pas de discerner leurs concentrations respectives à moins de réaliser une séparation préalable.

La concentration sanguine totale de RBP varie entre 30 et 65 mg/l.

Comme pour la TTR, les variations physiologiques varient avec l'âge et le sexe.

- ***Variations pathologiques***

En raison de l'analogie existant entre la TTR et la RBP (même lieu de synthèse, formation d'un complexe trimoléculaire avec la vitamine A), les variations pathologiques de ces deux marqueurs sont très comparables :

- *la dénutrition*

Il ressort de nombreuses études que la transthyrétine et la RBP sont les meilleurs marqueurs de la dénutrition en raison de leur demi-vie courte. C'est pour dépister des dénutritions infracliniques qu'intervient le dosage de ces deux protéines [30].

- *l'insuffisance hépatocellulaire*

- *l'inflammation*

La chute des taux sériques de RBP est partiellement liée à une élimination urinaire accrue due à la chute de la TTR et du complexe trimoléculaire circulant.

- *les affections thyroïdiennes*

- *l'insuffisance rénale*

5 - LES MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES

L'amélioration de l'état nutritionnel du vieillard pourrait ralentir l'altération du système immunitaire (liée à l'âge). Inversement, certains marqueurs immunologiques reflètent l'état nutritionnel.

Les modifications du système immunitaire peuvent être liées d'une part à un déficit en certains nutriments tels le zinc, vitamines, ... et, d'autre part, à une dénutrition protéino-énergétique.

En pratique médicale courante, on utilise essentiellement les tests cutanés et le comptage des lymphocytes dans le but d'évaluer l'état nutritionnel protéino-énergétique global.

5.1 - Les tests cutanés immunitaires

Pour évaluer l'état nutritionnel, les tests cutanés doivent comprendre au moins quatre antigènes différents à l'aide, par exemple, des kits multitest. L'injection se fait sur la face antérieure du bras et la réponse est lue quarante-huit heures après.

Le test est considéré comme positif si la papule a un diamètre supérieur ou égal à 5 mm en cas d'intradermoréaction, à 2 mm en cas de multitest.

L'anergie est caractérisée par l'absence de positivité à chaque test ; elle est dite relative si un seul test est positif. L'anergie peut signifier une dénutrition, notamment protéique mais doit être interprétée en fonction du vieillissement de la peau, qui la rendrait moins réactive. L'interprétation des tests cutanés doit être associée à celles des marqueurs.

Ces tests jouent cependant un rôle appréciable sur les plans pronostique et évolutif [45].

5.2 - Le taux des lymphocytes

Le taux moyen de lymphocytes diminue avec l'âge.

Une diminution du taux de lymphocytes au-dessous de $1200/\text{mm}^3$ évoque un risque important de dénutrition, notamment lorsqu'elle est associée à une réduction de l'albuminémie.

La numération des lymphocytes doit être interprétée en fonction d'une pathologie sous-jacente, infectieuse ou métabolique.

Les marqueurs immunologiques comme les protéines plasmatiques sont actuellement à la disposition du praticien pour évaluer l'état nutritionnel.

Les mesures de composition corporelle, quant à elles, restent encore du domaine de la recherche.

6 - LES MESURES DE COMPOSITION CORPORELLE

On assimile couramment l'organisme à un modèle à deux compartiments : masse maigre (MM) et masse grasse (MG) (figure 8).

La MG est constituée par le tissu adipeux superficiel et profond.

La MM représente les autres composantes (muscles, viscères, plasma, squelette, liquides extra-cellulaires).

Le tableau III résume les techniques mesurant la composition corporelle.

Moins classiques mais prometteuses d'un plus riche avenir, car devant apporter plus de renseignements, seraient les méthodes permettant de détecter plus de deux compartiments.

Elles apparaissent indispensables pour une approche détaillée de la masse maigre ; celle-ci est particulièrement importante dans l'étude de la personne âgée afin de différencier ce qui, au sein de la masse maigre, revient à l'hydratation, au squelette et aux protéines.

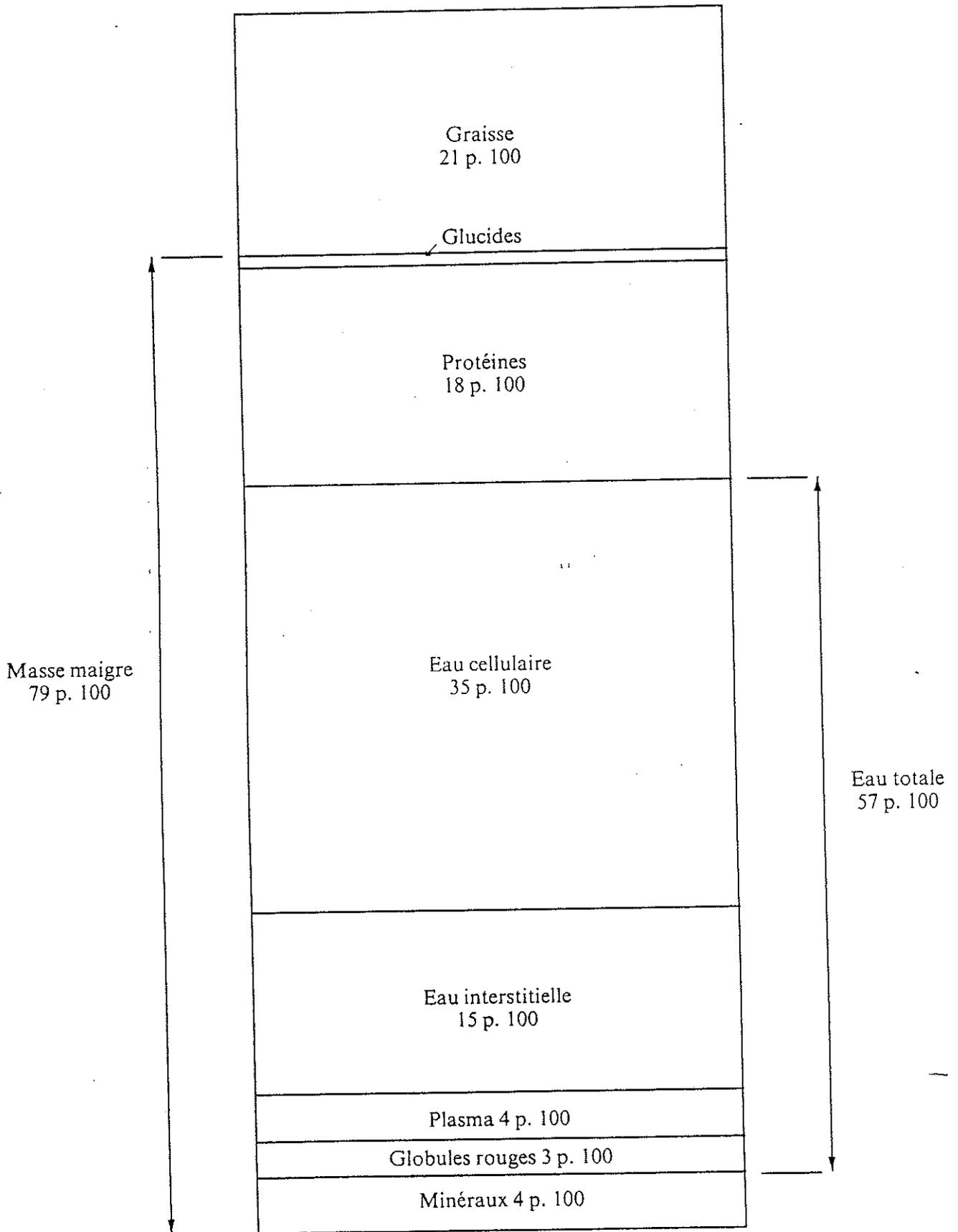


Fig. 8 : Composition schématique de l'organisme en pourcentage du poids

Méthode	Coût	Difficultés techniques	Précision
Densitométrie	3	4	5
Potassium 40	4	4	4
Eau totale	3	3	3
Activation neutronique	5	5	5
Échographie	3	2	3
Scanner	5	5	4
RMN	5	4	4
Créatinine, 3 MH	2	3	2
Impédance	2	1	4
Anthropométrie	1	3	2

Échelle ascendante de 1 à 5.
1 : le plus faible; 5 : le plus fort.

Tableau 3 : Techniques mesurant la composition corporelle

LE PROFIL PROTÉIQUE

I - LE CONCEPT DU PROFIL PROTÉIQUE

Le concept du profil protéique introduit par P. Giraudet [20] est né de la nécessité, pour le clinicien, d'interpréter simultanément les variations biologiques de plusieurs protéines spécifiques. En effet, le dosage d'une seule protéine est difficile à corréler à une signification pathologique précise, et ce pour plusieurs raisons :

- Les variations des concentrations protéiques ne sont pas toujours synchrones des manifestations cliniques. Une protéine peut être anormale en dehors de tout symptôme ou, à l'inverse, demeurer longtemps perturbée après la guérison du patient.
- Plusieurs mécanismes contradictoires peuvent avoir, sur la concentration d'une protéine donnée une résultante "normale" malgré de profondes perturbations métaboliques (figure 9).
- Certaines protéines connaissent d'importantes variations interindividuelles de leur concentration. En dehors d'un suivi personnalisé, une valeur pourra n'apparaître pathologique que tardivement dans l'histoire de la maladie.
- La variation d'une protéine, en fonction des valeurs obtenues pour plusieurs autres, représente souvent le signal précoce de mécanismes spécifiques.

C'est là que le concept du profil protéique trouve sa justification.

Protéine	Mécanisme 1	Mécanisme 2	Résultante
Transferrine Haptoglobine Orosomucoïde Fibrinogène C3 CRP	inflammation ↓ inflammation ↑ inflammation ↑ inflammation ↑ inflammation ↑	carence martiale ↑ hémolyse IV ↓ fuite urinaire ↓ fibrinolyse ↓ activation C3 ↓ hypercatabolisme (LED) ↓	transferrine normale haptoglobine normale orosomucoïde normale fibrinogène normale C3 normal CRP normal
Deux phénomènes pathologiques peuvent annuler leurs effets sur un dosage isolé			

Figure 9

1 - NECESSITE D'UNE "NORMALISATION" DES CONCENTRATIONS PROTEIQUES

L'expression des résultats des dosages protéiques en gramme/litre est en pratique insuffisante pour plusieurs raisons :

Exprimés de cette manière, il est difficile de comparer les résultats issus de laboratoires différents puisque des écarts méthodologiques existent (selon le choix des immuns-sérums, des sérums d'étalonnage et des "systèmes analytiques").

Mais surtout, il est très difficile de comparer en gramme par litre les concentrations obtenues chez des sujets d'âge et/ou de sexe différents alors qu'ils seraient porteurs de la même affection.

De surcroît, il est pratiquement impossible de comparer l'amplitude des variations observées entre des protéines dont les concentrations physiologiques sont très éloignées (TTR, CRP avec albumine).

Toutes ces difficultés peuvent être surmontées par la "normalisation" des concentrations qui consiste à donner, pour la médiane d'un échantillon d'âge et de sexe définis, la valeur de 100 %.

2 - LE CHOIX DES PROTEINES

En fonction de l'objectif poursuivi (stade initial de l'élaboration du diagnostic ou suivi évolutif sous traitement), deux grands types de profils protéiques peuvent être différenciés : le profil protéique d'orientation ou les profils ciblés.

Le profil d'orientation doit s'appuyer sur la détermination de 8 à 12 protéines, de caractéristiques métaboliques aussi différentes que possible, afin de cerner le plus grand nombre de situations pathologiques.

Un profil d'orientation type comprend les 8 protéines suivantes (figure 10) :

- IgM, IgG, IgA, les Immunoglobulines impliquées dans la réponse immunitaire à médiation humorale,
- la fraction C3 du complément qui caractérise la jonction entre phénomènes immunitaire et inflammatoire,
- l'orosomucoïde et l'haptoglobine, marqueurs positifs de l'inflammation,
- la transferrine et l'albumine marqueurs de dénutrition et marqueurs négatifs de l'inflammation.

Le profil d'orientation convient particulièrement face à une clinique peu probante (vitesse de sédimentation accélérée et inexplicée, fièvre au long cours, altération de l'état général, ...). Il peut préciser la nature d'une anémie, mettre en évidence une fuite protéique digestive ou urinaire ou encore un déficit immunitaire.

Restreints à quelques protéines, les profils ciblés permettent soit l'exploration d'un domaine physiopathologique particulier soit le suivi de l'évolution d'une pathologie connue (tableau IV).

Il convient donc à chaque laboratoire de moduler son choix en fonction des contraintes économiques (prix de revient et conditions de remboursement par l'administration) et des contraintes liées à l'environnement médical (certaines disciplines ayant des besoins plus particuliers).

3 - RAPPEL SUR LES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

La réaction inflammatoire comprend une réaction locale et/ou une réaction systémique associant classiquement hyperthermie, hyperleucocytose, augmentation de certaines protéines ; ces dernières entraînant l'élévation de la vitesse de sédimentation.

Sujet de 75 ans

Ce qu'il faut voir :

– une augmentation isolée des IgG, associée à un aspect monoclonal à l'électrophorèse.

Ce qu'il faut évoquer :

Un tel profil protéique, chez un sujet de 75 ans doit faire évoquer l'existence d'une gammopathie monoclonale bénigne du sujet âgé.

Remarques :

1) L'augmentation modérée des IgG, l'absence de répression de synthèse des IgA et des IgM et l'absence de protéinurie de Bence Jones, sont des éléments en faveur du caractère bénin de la gammopathie, à confirmer éventuellement, par un myélogramme.

2) Cet aspect monoclonal bénin doit être cependant surveillé en raison du risque d'apparition tardive d'un myélome.

3) L'aspect monoclonal peut évidemment être associé à toute autre pathologie, infectieuse, néoplasique, ou autoimmune.

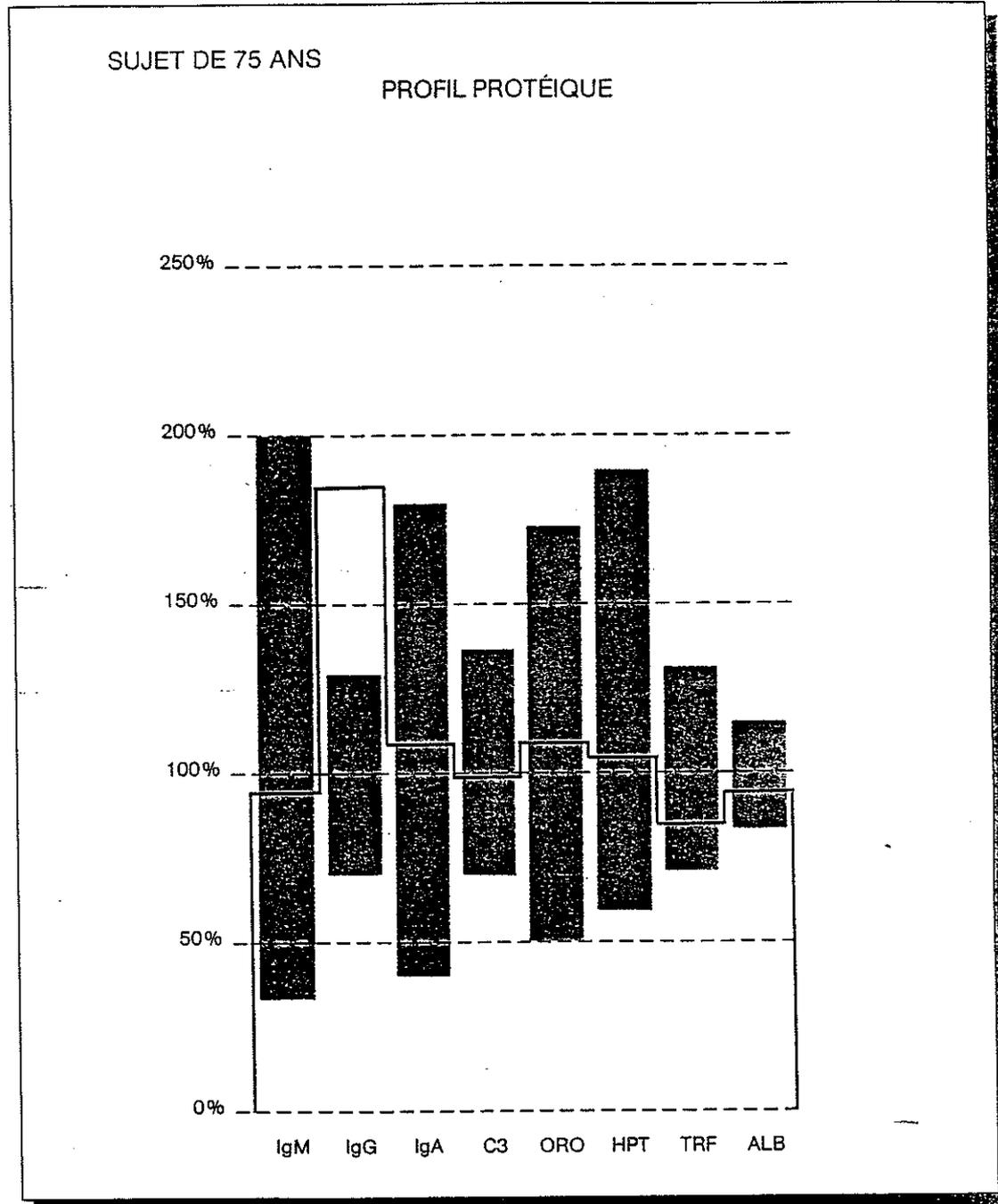


Figure 10

Profils protéiques ciblés

Inflammatoire :

- orosomucoïde,
- haptoglobine,
- CRP.

Nutritionnel :

- albumine,
- préalbumine,
- orosomucoïde.

Immunitaire :

- IgG, IgA, IgM.

Carence ou surcharge en fer :

- transferrine,
- albumine.

Fuite protéique :

- albumine,
- orosomucoïde,
- transferrine.

Cotation

*A titre indicatif :
profil protéique (8
protéines) : B140.*

Au cours d'un processus inflammatoire, ces protéines sont caractérisées par un taux de synthèse supérieur au taux de catabolisme.

Le tableau V résume les caractéristiques physicochimiques des 8 protéines de l'inflammation.

La classification de Kushner [24] repose sur l'amplitude des variations plasmatiques de ces protéines et distingue ainsi 3 grands groupes :

- protéines dont la concentration augmente d'environ 50 % :
céruloplasmine
- protéines dont la concentration augmente de 2 à 4 fois :
orosomucoïde, hapto-globine, ...
- protéines dont la concentration peut augmenter de
plusieurs centaines de fois : CRP, ...

La cinétique de variation des protéines de la phase aiguë est, en règle générale, parallèle à leur amplitude de variation.

Parmi les protéines de l'inflammation, la protéine C-réactive (CRP) constitue le marqueur le plus spécifique, le plus sensible et le plus précoce de la réaction inflammatoire.

En effet, elle n'est pas influencée par les différents facteurs modifiant la vitesse de sédimentation ni par d'autres pathologies qui agissent sur les protéines de la phase aiguë (insuffisance hépatocellulaire, par exemple). L'amplitude de ses variations est considérable. Une augmentation de la concentration sérique de CRP est observée 8 heures après le début du processus inflammatoire.

Par ailleurs, du fait de sa demi-vie très courte (24 heures), la CRP est un témoin précoce d'une efficacité thérapeutique (antibiothérapie) [5].

Protéine	Mobilité Électro- phorétique	pI	Masse moléculaire daltons	Contenu en hydrate de carbone %	Demi-vie en jours	Concentration sérique (adulte) g/l
Orosomucoïde	alpha ₁	2.7	40.000	45	2-3	0.5-1
α ₁ -Protéinase inhibiteur	alpha ₁	4.8	54.000	12	4	1.5-3
α ₁ -antichymo- trypsine	alpha ₁	3.8-4.0	68.000	26	?	0.2-0.5
Sérum amyloïde A protein	alpha ₁	5.2-7.4	12.000	0	1	10 × 10 ⁻³
Haptoglobine	alpha ₂	4.1	86.000 (Hp 1-1)	16.5	4	0.8-2
Céruloplasmine	alpha ₂	4.4	135.000	8	2-5	0.3-0.6
Fibrinogène	beta-gamma	5.5	341.000	2.5	4-6	2-4
CRP	gamma	6.4	122.000	0	1	10 × 10 ⁻³

Tableau ▼ : Propriétés physicochimiques des protéines de l'inflammation.

3.1 - Synthèse

La biosynthèse de cette protéine a lieu essentiellement dans l'hépatocyte sous l'influence de l'IL1 libérée par les macrophages activés. Mais il est de plus en plus certain que d'autres cytokines interviennent dans cette biosynthèse : le Tumor Necrosis Factor, l'Hepatic Stimulating Factor (HSFII), ...

3.2 - Rôles physiologiques de la CRP

Elle provoque

- l'activation de la voie classique du complément
- l'activation des leucocytes
- un renforcement de la phagocytose.

3.3 - Variations pathologiques

L'inflammation est la seule cause d'augmentation de cette protéine (tableau VI).

II - RAPPELS SUR L'IMMUNONEPHELEMETRIE

Découvertes à la fin du siècle dernier (Kraus, 1897), les réactions de précipitation immunologique en phase liquide sont devenues des procédés courants de dosage.

Leur quantification a été facilitée soit par leur réalisation en milieu gélifié (Oudin (1946), Mancini et al. (1960) et Laurell (1966)), soit par l'exploitation de la lumière dispersée par les complexes immuns en suspension (turbidimétrie, immunonéphélémétrie).

Ce sont également d'excellentes méthodes d'analyse qualitative grâce aux perfectionnements apportés par Ouchterlony (1947) et Williams (1953) [14].

	Elévation franche	Elévation faible
● Infections	Bactériennes Intérêt particulier de la CRP dans les infections néo-natales et post-chirurgicales	Virales
● Pathologies rhumatismales	- Polyarthrite rhumatoïde - PPR - Spondylarthrite ankylosante - Vascularites - Maladie de Behcet...	- Lupus - Sclérodermie - Dermatomyosite - Syndrome de Gougerot - Sjögren
● Pathologies digestives	- Crohn	- Rectocolite hémorragique
● Affections malignes	- Lymphome - Carcinome, sarcome	- Leucémie
● Nécrose ischémique	- Infarctus du Myocarde - Autres infarctus	
● Traumatismes	- Chirurgie - Brûlures - Fractures	

Tableau VI : Causes d'élévation de la C-Reactive Protein

1 - BASES THEORIQUES

1.1 - Notions générales sur la diffusion de la lumière

La diffusion de la lumière par des particules en suspension dans un liquide ou un gaz obéit à des lois physiques qui permettent d'en exploiter les aspects quantitatifs.

Soit une suspension colloïdale éclairée par une lumière naturelle ou polarisée, deux techniques se différencient :

- la néphélométrie : elle s'applique à la mesure de la diffusion de la lumière sous un angle θ différent de 0. Le néphélomètre est l'appareil quantifiant l'intensité lumineuse dispersée.
- la turbidimétrie : ce terme est réservé à la détermination de l'intensité lumineuse transmise selon l'axe de propagation de la lumière incidente c'est-à-dire pour un angle d'observation nul.

L'intensité de la lumière diffusée par des particules en suspension dans un milieu liquide dépend de leur taille, de leur forme, de leur indice de réfraction et de leur nombre. Sa distribution dans l'espace obéit à des lois très différentes selon la taille des particules et la longueur d'onde de la lumière incidente.

1.2 - Théories de Rayleigh et Mie

Rayleigh (1871) énonce les bases physiques de la diffusion de la lumière pour une suspension colloïdale dans le cas précis de particules sphériques sans interactions mutuelles (peu concentrées), de petites dimensions (d) par rapport à la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente (figure 11).

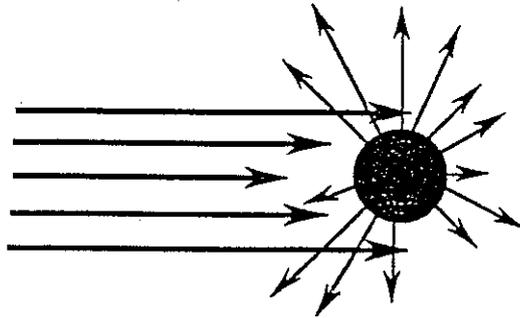


Fig. 11 : Longueur d'onde > au diamètre des particules : Loi de Rayleigh

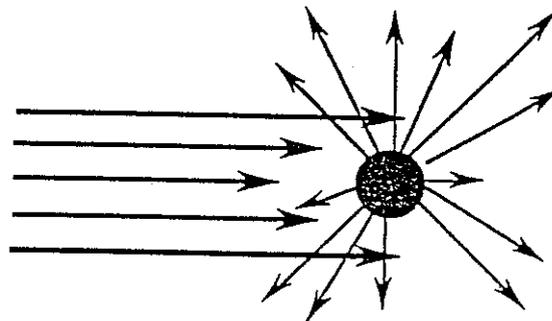


Fig. 12 : Longueur d'onde < au diamètre des particules : Loi de Mie

$$\text{Loi de MIE } I_r = \frac{KNV^2 \sin^2 a I_i}{4}$$

- K facteur constant
- N nombre de particules (ici complexes Ag-Ac formés)
- V volume de la particule (ici complexes Ag-Ac formés)
- a angle de réflexion de la lumière
- I_i intensité du rayon incident
- longueur d'onde du faisceau I_i
- I_r intensité du rayon réfléchi

Lorsque le diamètre des particules devient égal ou supérieur à la longueur d'onde de la lumière incidente, des interférences s'ajoutent au phénomène de diffusion. Il en est de même lorsque le nombre de particules de petite taille augmente.

Mie en 1908 et Debye en 1910 ont rapporté des développements mathématiques rendant compte des faits observés mais aucun modèle simple n'a pu être établi (figure 12).

Ces difficultés théoriques ne s'opposent cependant pas à l'exploitation pratique de la principale caractéristique de la néphélémétrie : la très forte amplification de la lumière dispersée vers l'avant aux petits angles lorsque le volume des particules s'accroît.

2 - L'IMMUNONEPHELEMETRIE

En dépit de certaines limitations, l'immunonéphélémétrie est bien adaptée au dosage des principales protéines en milieu biologique. Son seuil de détection est de l'ordre du $\mu\text{g/ml}$. La simplicité d'exécution de cette technique en phase homogène constitue un avantage pratique important.

Pour un dosage d'antigène, la manipulation consiste uniquement à mélanger dans la cuve de mesure du néphélémètre, les dilutions appropriées de l'échantillon à doser et de l'antisérum spécifique. En fin de réaction (ou au bout d'un temps prédéterminé pour des mesures en cinétique), on introduit la cuve dans la chambre de mesure du néphélémètre. Le résultat est lu sur le cadran de l'appareil et rapporté à une gamme d'étalonnage, après soustraction éventuelle des blancs.

Cette simplicité se prête bien à l'entière automatisation du système.

Seule est mesurée la lumière diffractée par la particule. Suivant les appareils, l'angle de mesure sera différent et pourra varier de quelques degrés à 90° par rapport au faisceau incident.

La quantité de lumière diffractée est donc mesurée et proportionnelle (loi de Mie) au nombre de complexes présents.

La mesure est sensible car, contrairement à l'opacimétrie, en l'absence de particules le signal est pratiquement égal à zéro.

Une mesure est donc la différence entre un signal même faible et un bruit de fond pratiquement nul.

Pour que ce bruit de fond soit nul ou presque, il faut éviter la présence de particules autres que les complexes Ac-Ag, donc travailler à l'abri de la poussière, éliminer si nécessaire les chylomicrons, ...

Si le nombre de particules est très important, il y a risque d'interférence d'un rayon réfléchi avec une seconde particule d'où une perte du signal.

En conclusion, les solutions doivent être limpides, peu concentrées, le matériel propre et l'atmosphère dépourvue de poussière. Les prélèvements doivent être faits à jeun et éventuellement délipidés de même que les antisérums.

Parmi les facteurs influençant le précipité, trois sont importants à considérer :

- Le temps

En théorie, on distingue 2 phases (figure 13) :

- Une première, au cours de laquelle les complexes se forment selon une cinétique de type sigmoïde
- Une deuxième où un maximum a été atteint c'est-à-dire un équilibre stable (le phénomène n'évolue plus).

En pratique, il peut exister une troisième phase au cours de laquelle des complexes formés sont totalement insolubles et précipitent au fond du tube. Il s'agit là d'une cause d'erreur facile à éliminer à condition de ne pas faire la mesure trop tard ou de remettre en suspension (par agitation) les complexes éventuellement précipités.



Figure 13 : Formation des complexes selon une cinétique de type sigmoïde

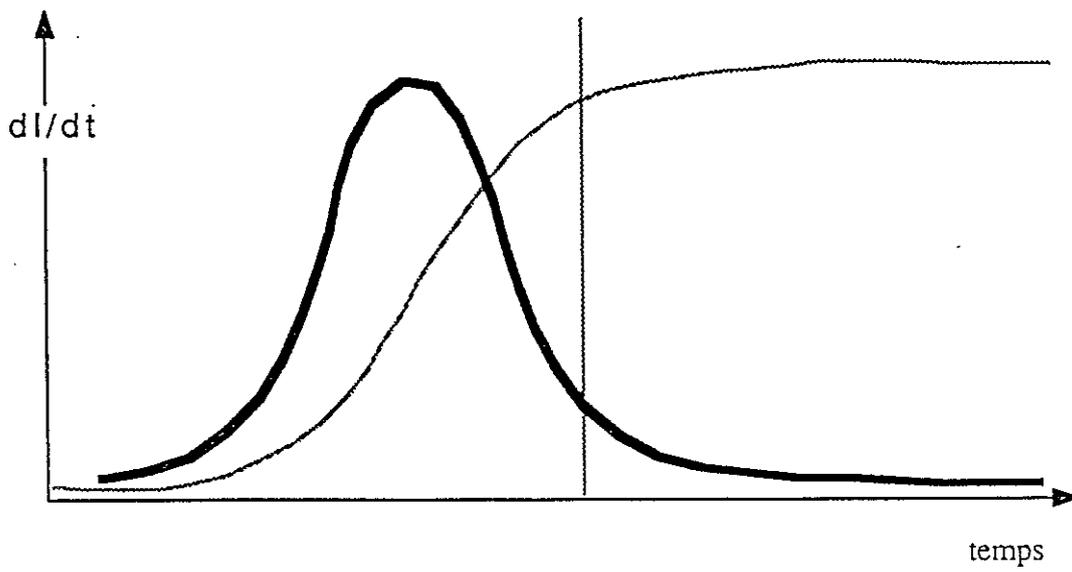


Figure 14

Si l'on porte en ordonnée non pas la quantité de lumière mais la variation de la quantité de lumière, c'est-à-dire la dérivée en fonction du temps (dl/dt), on obtient une courbe en cloche (figure 14).

- Le polyéthylène glycol

De mécanisme d'action mal connu, il accélère la formation des complexes dans une proportion de 10 à 15 fois et il augmente la quantité de lumière diffractée d'un facteur de 2 ou 3 (figures 15 et 16).

On voit donc immédiatement l'intérêt pratique de son utilisation sur le coût technique et le rendement en augmentant la sensibilité et la rapidité du dosage.

- La quantité d'Ag

La courbe de précipitation type lapin (ou type cheval) ne traduit pas une réaction univoque entre la quantité d'Ag et la quantité de précipité formé. Il existe en effet deux concentrations X_1 et X_2 d'Ag possibles pour une même quantité de précipité Y_1 (figure 17).

Pour lever cette ambiguïté, il existe différentes solutions qui ont été mise à profit par les sociétés commercialisant les néphélémètres.

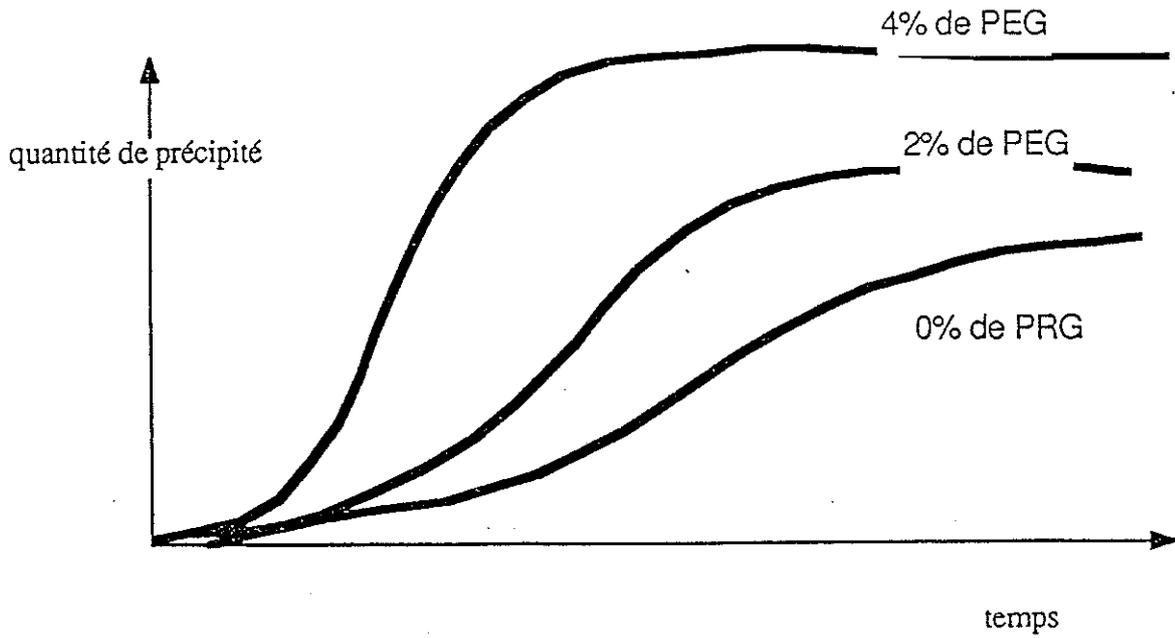


Figure 15 : Accélération par le PEG de la formation des complexes

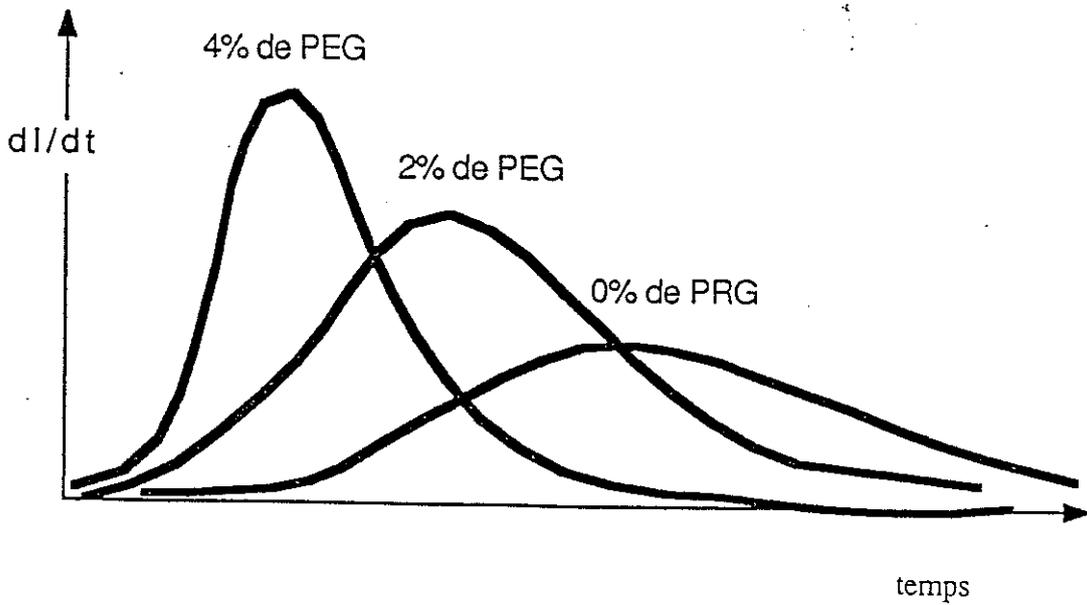


Figure 16 : Augmentation par le PEG de la quantité de lumière diffractive

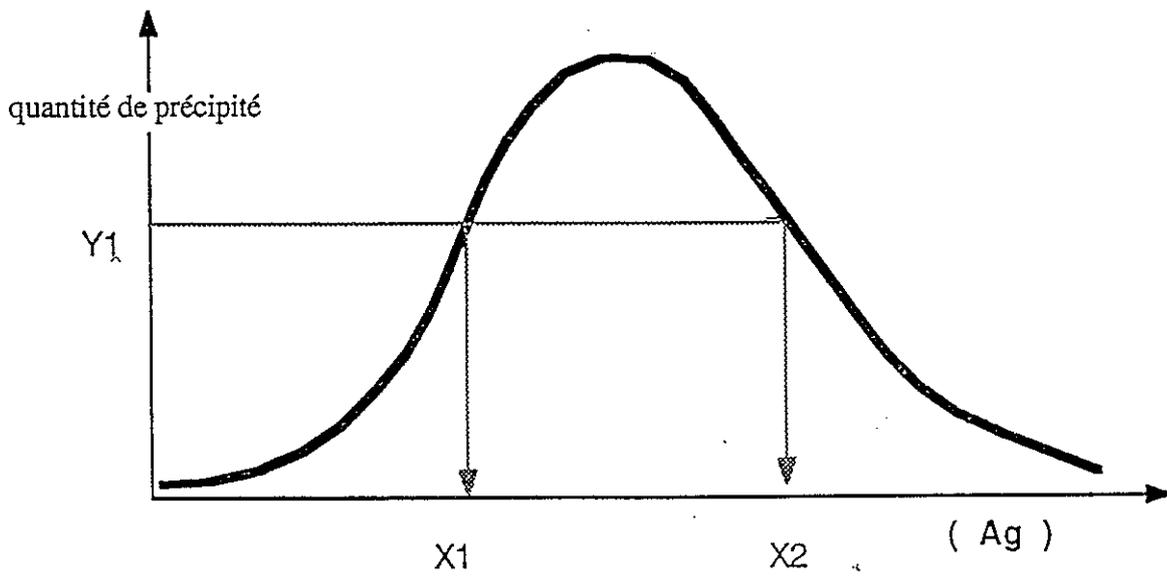


Figure 17 : Courbe représentant la quantité de précipité en fonction de la concentration d'Ag (AC constant)

ETUDE PERSONNELLE

Le but de notre travail est d'estimer la valeur diagnostique du profil protéique dans la dénutrition du sujet âgé.

Les marqueurs anthropométriques étant un bon reflet de cette dénutrition et leur utilisation étant validée chez la personne âgée, nous les avons choisis comme méthode de référence.

I - MATÉRIELS ET MÉTHODES

1 - POPULATION DE PERSONNES AGEES

Notre étude a été réalisée chez 58 personnes âgées dans le service de Gériatrie du Professeur Albarède (secteur de soins A Dr Vellas).

L'hospitalisation de la plupart de ces patients a été justifiée par la survenue d'une altération de l'état général.

A leur entrée, un bilan d'évaluation a été effectué et comportait entre autre une enquête alimentaire, la mesure des marqueurs anthropométriques et la demande d'un profil protéique.

L'enquête alimentaire (mesure des ingesta de 3 jours) nous révèle s'il y a carence d'apports et permet la mise en place d'une réalimentation.

Notre population est composée de 33 sujets de sexe féminin (soit 57 %) et 25 sujets de sexe masculin (soit 43 %).

L'âge des patients est réparti entre 65 ans et 96 ans avec une médiane à 83 ans.

Les malades gravement atteints et non mobilisables ont dû être éliminés de l'étude ; en effet, la mesure des marqueurs anthropométriques chez ces malades prostrés est en pratique impossible.

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère ont également été exclus en raison de l'influence de ces pathologies sur les protéines nutritionnelles.

Un état d'hydratation correct est également nécessaire pour une interprétation fiable des résultats.

2 - LES MARQUEURS ANTHROPOMETRIQUES

Nous avons déterminé la taille de nos patients grâce aux formules suivantes, établies à partir de la hauteur du genou :

$$\text{Taille (homme)} = (2,02 \times \text{hauteur du genou}) - (0,04 \times \text{âge}) + 64,19$$

$$\text{Taille (femme)} = (1,83 \times \text{hauteur du genou}) - (0,24 \times \text{âge}) + 84,88$$

La mesure du poids est effectuée à l'aide d'une balance adaptée.

Ces données nous permettent de calculer l'index de masse corporelle (IMC) (ou BMI pour les anglo-saxons) :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (en kilos)}}{[\text{Taille (en mètre)}]^2}$$

Un IMC inférieur à 21 témoigne souvent chez la personne âgée d'une dénutrition [12, 33].

C'est donc cette valeur que nous avons retenue pour classer notre population de sujets âgés en 3 groupes (IMC inférieur, égal ou supérieur à 21).

3 - LE PROFIL PROTEIQUE NUTRITIONNEL

Nous avons choisi les quatre marqueurs nutritionnels (Albumine, Transthyrétine, Retinol Binding Protein et transferrine) associés à une ou deux protéines inflammatoires (CRP et/ou céruléoplasmine, ...).

Le dosage de ces protéines spécifiques est exécuté par le néphélémètre BNA conçu par Behring Diagnostic.

3.1 - Le Behring Nephelometer Automatic (BNA)

Il s'agit d'un véritable automate piloté par un micro-ordinateur.

En effet, la première qualité nécessaire pour un appareil appliqué au profil protéique est son automatisme.

a) Principe

Le néphélémètre utilise comme source lumineuse une diode électroluminescente de haute énergie ; celle-ci émet dans l'infrarouge à 840 nm.

L'espace de mesure de la dispersion lumineuse selon Mie est compris entre 13 degrés et 24 degrés.

Le signal lumineux est amplifié et converti par une photodiode au silicium (figure 18).

Le BNA utilise un principe de mesure en temps fixé pour la plupart des protéines.

Toutes les étapes de la réaction sont réalisées automatiquement :

- Pipettage et distribution de l'échantillon, de l'antisérum et du réactif diluant dans les cuves de mesure
- Réalisation du mélange réactionnel

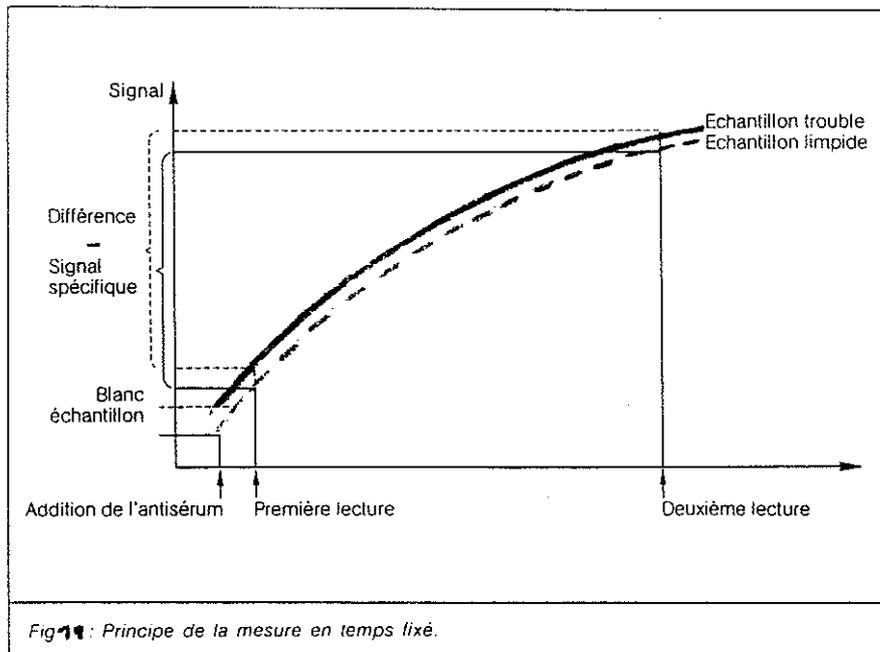
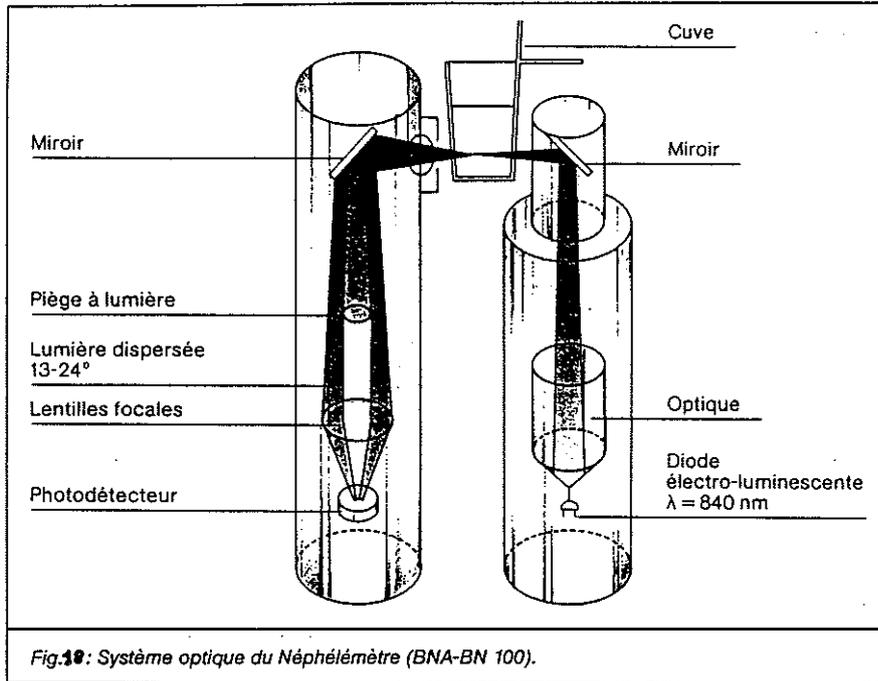
- Première lecture dix secondes après l'initialisation de la réaction de précipitation
- Deuxième lecture après 6 minutes d'incubation (méthode en point fixé) (figure 19)
- Calcul automatique du signal spécifique par différence entre les deux mesures
- Calcul par le Behring Nephelometre Terminal (BNT) de la concentration protéique par rapport à la courbe d'étalonnage réalisée en parallèle ou mémorisée préalablement
- Rinçage et recyclage du rotor de 45 cuves
- Validation de la série en fonction du contrôle de qualité intégré
- Mémorisation des données patient par patient
- Intégration des résultats par le logiciel PROFIL sur micro-ordinateur

Les seules interventions de l'utilisateur concernent la programmation de la liste de travail, l'identification des patients et le choix des protéines qui vont composer le profil protéique (nombre modulable de 2 à 14 parmi un choix de 25 protéines différentes).

b) Une microméthode

Pour être adapté au profil protéique, un analyseur doit travailler sur des microvolumes.

Pour un profil constitué de 8 protéines, le BNA consomme 40 microlitres de sérum, redilutions comprises.



c) La précision analytique

Le BNA présente une reproductibilité satisfaisante avec des coefficients de variation voisins de 2 %.

Une excellente précision qui place désormais l'immunochimie au même niveau que les techniques biochimiques d'analyses de substrats ou d'enzymes et constitue un atout pour l'interprétation du profil protéique.

d) L'amplitude du domaine de mesure

Il faut souligner l'hétérogénéité très importante des concentrations physiologiques caractéristiques de chaque protéine.

Les variations pathologiques pour une protéine donnée peuvent être très importantes ; lors d'un stimulus inflammatoire, la concentration de CRP peut être multipliée par 100 par rapport à son taux basal [23].

Pour harmoniser les zones de concentrations très variables d'une protéine à l'autre et permettre une procédure de travail standardisée, une prédilution automatique, spécifique de la protéine dosée, est choisie par le néphélémètre à l'intérieur d'une gamme allant de l'échantillon pur à une dilution au 1/400.

En ce qui concerne le problème d'excès d'Antigène, Metzmann a démontré qu'il est possible d'établir une distinction fiable entre l'excès d'Anticorps et l'excès d'Antigène en mesurant le temps (t_{max}) nécessaire pour atteindre la vitesse maximale de réaction (V_{max}). [29].

Tuengler a lui aussi joué sur la cinétique de l'immunoprécipitation ; il a développé un protocole en partant du fait que l'excès d'Ag est lié au temps d'incubation et se traduit par une cinétique très lente d'apparition du précipité.

La solution retenue a été d'optimiser considérablement la cinétique de la réaction en ajoutant un réactif accélérateur (PEG 6000). L'accélérateur présente également l'avantage d'uniformiser la cinétique.

Il faut aussi utiliser un antisérum qui doit être de forte avidité.

Le résultat pratique de ces différentes améliorations est l'amplitude exceptionnelle du domaine de mesure : il est possible d'explorer sur la dilution initiale de l'échantillon une zone s'étendant en moyenne de 20 à 600 % par rapport à la valeur médiane.

Le néphélémètre BNA permet donc la substitution à des tests peu spécifiques, par des dosages immunochimiques (CRP au lieu de la vitesse de sédimentation, transferrine remplaçant la capacité totale de fixation du fer).

3.2 - Expression des résultats

La gestion des résultats est assurée par le Behring Nephelometre Terminal.

Le logiciel Profil protéique est enregistré sur disque dur et mis en oeuvre sur micro PC EPSON AX2.

Le tracé est effectué par une imprimante couleur EX 800.

Un programme permet l'introduction ou la modification des valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe. Le logiciel permet de mémoriser les valeurs normales (45 différentes par sexe) pour 25 protéines différentes.

Le domaine de normalité est limité par des bornes en pourcentage de part et d'autre de la valeur médiane représentant le 100 %. Cette zone est imprimée en couleur sous forme de bandes verticales lors du tracé du profil (figure 20).

Le bilan personnalisé par patient comporte donc l'expression de chaque protéine en pourcentage par rapport à la normale (ceci étant retranscrit sur le tracé) et également les résultats de chaque protéine exprimés en grammes par litre.

Figure 20 : Patientte présentant une dénutrition sévère

	Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP
SOL	↓↓	↓↓	↓↓	↓	N

Figure 21 : Patient présentant un début de dénutrition

	Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP
DIO	N	∩	∩	N	N

Figure 22 : Patient présentant une dénutrition couplée à un syndrome inflammatoire

	Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP
DAU	↓↓	↓	↓	N	80

Légende :

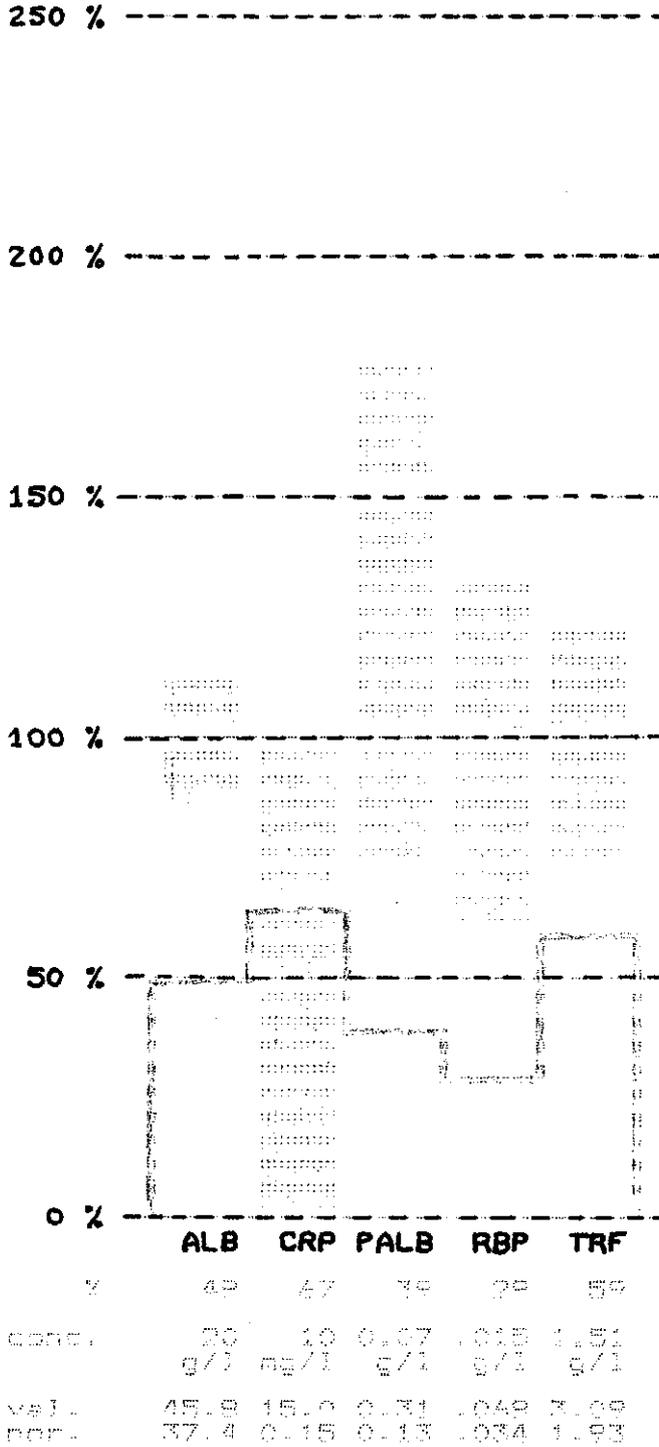
↓↓	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↓	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

LABORATOIRE BIOCHIMIE M
 50 L.O.P.
 HOPITAL PURPAN
 ROUTE 48004
 BP 208 No. 31000/70

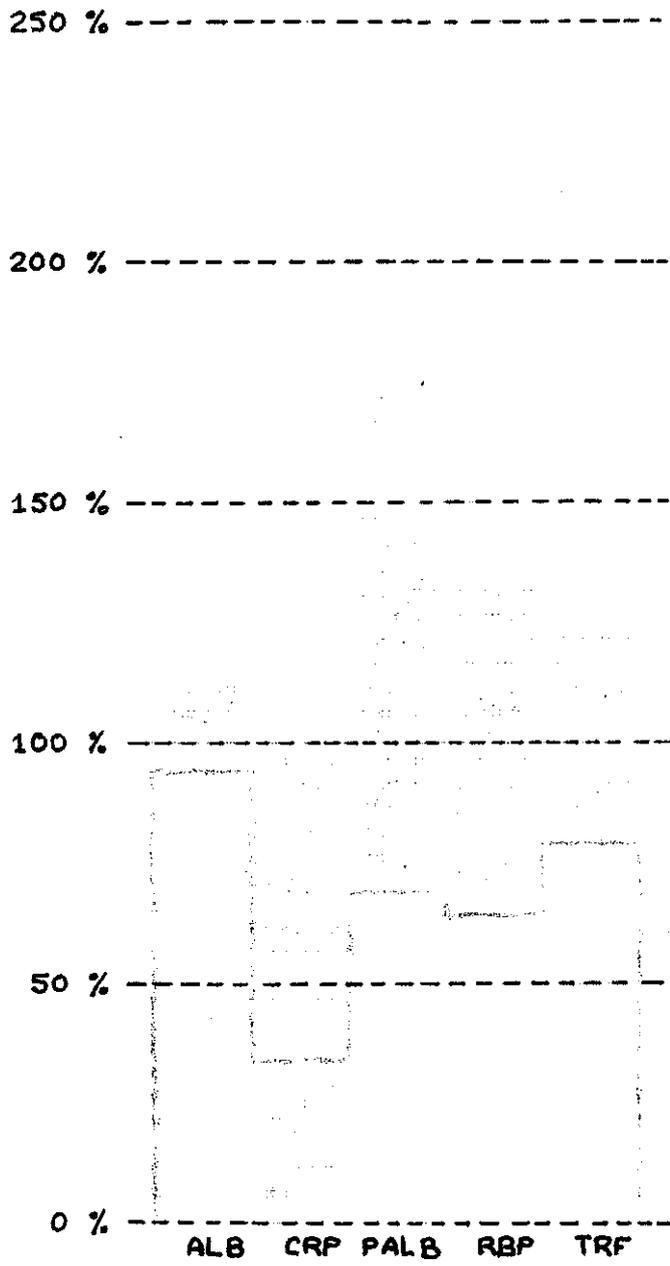
DEMANDÉ SOL
 NOM SOL
 SEXE 76 A

DEMANDÉ PAR

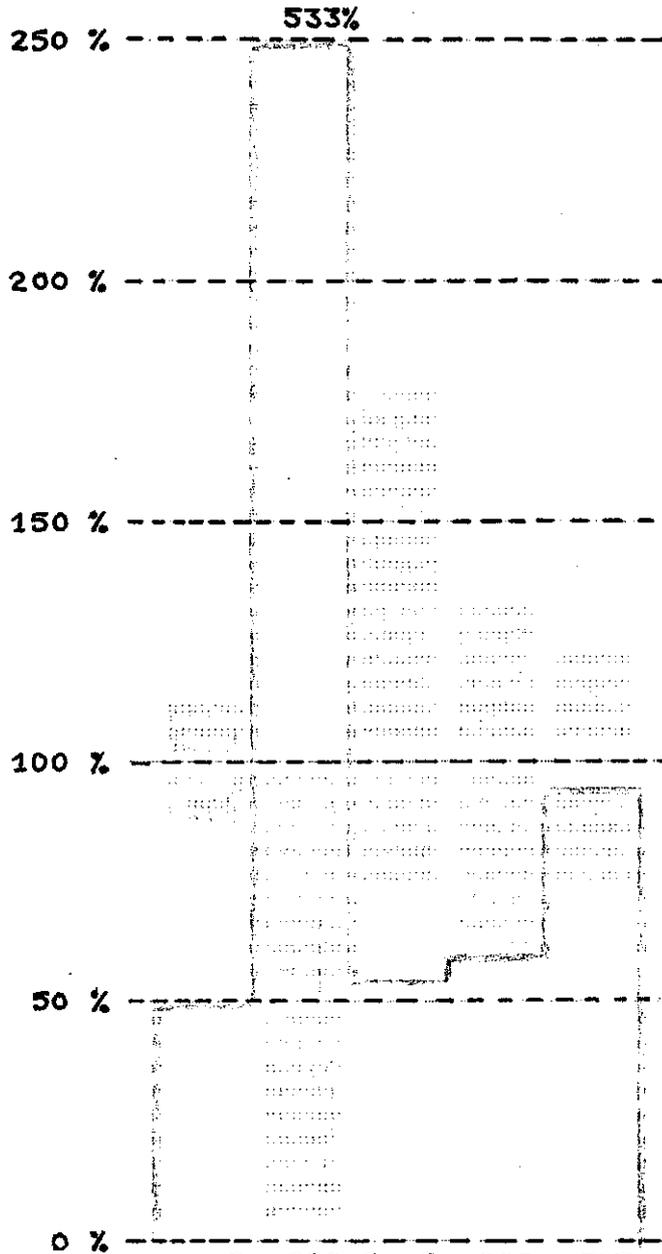
PROFIL PROTÉIQUE NUTRITIONNEL 3



D10



PROFIL PROTÉIQUE NUTRITIONNEL



	ALB	CRP	PALB	RBP	TRF
g/l	50	500	0.4	40	97
g/l	21	50	0.10	0.032	2.5
g/l	21	50	0.1	0.1	2.5
g/l	45.8	15.0	0.31	0.48	3.09
g/l	37.6	0.15	0.13	0.74	1.53

II - COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LES MARQUEURS ANTHROPOMÉTRIQUES ET LE PROFIL PROTÉIQUE NUTRITIONNEL

Notre échantillon d'étude comporte 92 profils correspondant à 58 patients pendant six mois.

Cela nous a permis d'avoir un suivi chez certains de ces patients afin d'estimer le statut nutritionnel et son évolution sous traitement.

Nous avons séparé notre échantillonnage en deux grands groupes en fonction de la valeur de la CRP.

1 - CRP < 15 mg/l

Il n'y a donc pas d'influence de l'inflammation sur les protéines nutritionnelles.

Parmi les patients ayant un IMC < 21 avec une médiane à 18,5, le profil a constamment confirmé la dénutrition (tableau VII).

Sur 13 cas (n = 13), nous constatons à chaque fois une dénutrition objectivée par l'enquête alimentaire.

L'Albumine est diminuée dans 92 % des cas (soit 12 cas sur 13). Elle est d'ailleurs effondrée (inférieure à 50 %) dans 54 % des cas (soit 7 cas sur 13).

La Transthyrétine (TTR) et/ou la Retinol Binding Protein (RBP) sont diminuées dans 85 % des cas (soit 11 cas sur 13).

Le plus faible pourcentage de TT et de RBP (alors qu'elles sont les marqueurs les plus sensibles) correspond à la mise en place d'une réalimentation. En effet, lors d'une renutrition, les taux de TTR et RBP se normalisent en trois semaines (dans les dénutritions sévères).

Une absence de remontée des taux prouve donc un manque d'efficacité de la réalimentation.

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	IMC
BOU	1	↓↓	∩	↓↓	∩	18
FES	2	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	20
	3	↓	N	N	∩	20
ZAY	4	↓	∩	∩	∩	19
	5	↓↓	∩	∩	↓	18
	6	↓↓	∩	∩	↓	17
	7	↓↓	∩	∩	↓	18
DUP	8	↓	↓↓	↓↓	∩	17
	9	↓↓	↓↓	↓↓	↓	15
GUI	10	↓	∩	N	N	20
BRO	11	∩	↓	∩	N	20
	12	↓↓	↓	↓	N	19
	13	↓↓	↓	↓	N	19

Tableau VII : CRP < 15 mg/l ; IMC < 21

Légende :

↓↓	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↓	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

IMC = 21

n = 11

(tableau VIII)

Sur 11 cas, nous avons 6 cas de dénutrition (marqués d'une astérisque) objectivée par l'enquête alimentaire et les marqueurs biologiques.

Dans les autres cas, la normalisation des marqueurs après réalimentation se fait avant l'IMC.

IMC > 21 (avec une médiane à 24)

n = 24

(Tableau IX)

Sur 24 cas, 9 correspondent à un début de dénutrition retrouvée par l'enquête alimentaire et par la diminution des marqueurs les plus sensibles (TTR, RBP).

Paradoxalement, chez un sujet avec un IMC à 34, on retrouve des paramètres biologiques abaissés (TTR et RBP) ; ce qui signe une dénutrition débutante impossible à suspecter en raison du morphotype de la patiente.

Dans les autres cas, correspondant à un status nutritionnel correct, l'enquête alimentaire, les marqueurs anthropométriques et biologiques concordent, surtout pour un $IMC \geq 24$ [27].

2 - CRP > 15 mg/l

L'inflammation agit sur les marqueurs nutritionnels par diminution de leur synthèse hépatique.

IMC < 21 (avec une médiane à 18,7)

n = 24

(tableau X)

On retrouve toujours une dénutrition (objectivée par l'enquête alimentaire).

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	BMI IMC
MAU	1*	↓	↓	↓	N	21
GEN	2	↓	N	N	N	21
LAU	3*	↓	↓	↓	↓	21
	4	N	N	N	N	21
ALM	5	N	N	N	N	21
	6*	↓	↓	↓	↓	21
SAB	7	↓	N	N	N	21
	8*	↓	⌒	↓	↓	21
	9*	↓	⌒	↓	↓	21
HAN	10	⌒	N	N	⌒	21
LLO	11*	N	⌒	⌒	N	21

Tableau VIII : CRP < 15 mg/l ; IMC = 21

Légende :

	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
	Valeur abaissée
	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	IMC
EST	1*	N			N	22
FOU	2*	N	N		N	22
CAP	3*	N			N	22
MLY	4*	N			N	23
CAS	5*			N	N	22
SAI	6	N	N	N	N	24
	7*		N		N	22
MES	8*					26
	9*					24
DIS	10*				N	34
JUR	11	N	N	N	N	24
PAR	12			N	N	25

Tableau IX : CRP < 15 mg/l ; IMC > 21

Légende :

	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
	Valeur abaissée
	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	IMC
PIN	13	↘	N	N	N	22
TRI	14	∩	N	N	N	22
BOR	15	∩	N	N	N	22
PER	16	∩	N	N	N	28
BAQ	17	N	N	N	N	26
CLA	18	N	N	N	N	24
ALL	19	N	N	N	N	24
BON	20	N	N	N	N	25
	21	N	N	N	N	25
	22	N	N	N	N	25
	23	N	N	N	N	26
JUR	24	N	N	N	N	24

Tableau IX (suite) : CRP > 15 mg/l ; IMC > 21

Légende :

↘↘	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↘	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP	IMC
CHA	1	↘↘	↘	↘↘	N Fer=5	18 mg/l	20
GAL	2	↘↘	↘↘	↘↘	N Fer=4	33 mg/l	19
BIA	3	↘	↘	↘	N Fer=5	20 mg/l	20
MAR	4	↘↘	↘↘	↘↘	N Fer=3	20 mg/l	17
VIA	5	↘↘	↘	↘↘	N Fer=2	17 mg/l	19
BRI	6	↘	↘↘	↘↘	↘↘	21 mg/l	19
MAT	7	↘↘	↘↘	↘↘	↘	21 mg/l	17
	8	∩	∩	∩	∩	24 mg/l	17
	9	↘	N	N	∩	93 mg/l	20
MES	10	↘	↘	N	↘	24 mg/l	18
	11	↘↘	↘↘	↘↘	↘	24 mg/l	18
	12	↘	↘	N	↘	32 mg/l	17

Tableau X : CRP > 15 mg/l ; IMC < 21

Légende :

↘↘	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↘	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP	IMC
MER	13	↘↘	↘↘	↘↘	↘	37 mg/l	19
GAU	14	↘	↘	↘	↘	96 mg/l	19
BOU	15	↘	↘	↘↘	↘	83 mg/l	18
	16	↘↘	↘↘	↘↘	↘↘	132 mg/l	17
MAR	17	↘↘	↘↘	↘↘	↘↘	133 mg/l	18
	18	↘↘	↘↘	↘↘	↘↘	44 mg/l	18
	19	↘	↘	↘	↘	< 5 mg/l	20
ALL	20	↘	N	↘	∩	134 mg/l	20
	21	∩	N	∩	∩	28 mg/l	20
MAR	22	↘↘	∩	∩	∩	92 mg/l	20
	23	↘↘	∩	∩	∩	98 mg/l	20
	24	↘↘	↘	↘	↘	83 mg/l	20

Tableau 10 (suite) : CRP > 15 mg/l ; IMC < 21

Légende :

↘↘	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↘	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

Dans 5 cas (n = 5), tous les marqueurs biologiques sont abaissés à l'exception de la transferrine. On observe chez ces patients une hyposidérémie constante permettant de révéler l'association carence martiale-dénutrition.

Dans les autres cas, toutes les protéines ont un taux diminué. Mais, lors de la réalimentation, on assiste à la normalisation de la TTR et RBP. Celles-ci sont en avance par rapport à l'albumine et l'IMC.

La stabilité de certains états inflammatoires au cours du temps nous a permis d'observer les variations protéiques d'origine nutritionnelle.

Par ailleurs, nous avons remarqué que, pour des valeurs de CRP inférieures à 100 mg/l, l'état inflammatoire ne semble pas influencer le taux des protéines nutritionnelles.

- IMC = 21

n = 12

(tableau XI)

On observe 8 cas de dénutrition (enquête alimentaire) où tous les marqueurs biologiques sont diminués.

Dans les autres cas, l'effondrement de tous les marqueurs nutritionnels avec un état inflammatoire stable a une valeur pronostique de la mortalité.

- IMC < 21

n = 8

(tableau XII)

On retrouve 3 cas de dénutrition (enquête alimentaire) avec une CRP < 100 mg/l.

Lors de syndrome inflammatoire très important, l'effondrement des protéines nutritionnelles n'est pas interprétable [43].

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP	IMC
DAU	1*	↘↘	↘	↘	N	80	21
	2*	↘	↘	↘	N	350	21
MAU	3*	↘	↘	↘	N	35	21
SCA	4	↘	∩	N	N	21	21
TOR	5*	↘	↘	↘	↘	134	21
	6	∩	∩	↘	N	< 5	21
MOU	7*	↘↘	↘↘	↘↘	↘	57	21
	8	↘↘	N	∩	∩	189	21
	9*	↘↘	↘↘	↘↘	↘	152	21
BIR	10	N	N	↘↘	N	21	21
	11*	↘↘	↘↘	↘↘	↘↘	52	21
	12*	↘↘	↘↘	↘↘	↘↘	152	21

Tableau XI : CRP > 15 mg/l ; IMC = 21

Légende :

↘↘	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↘	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

		Albumine	TTR	RBP	Transferrine	CRP	IMC
RON	1*	↘	N	N	N	53	22
CHA	2*	↘	∩	∩	↘	28	22
FRA	3*	↘	↘	↘	↘	78	23
BOT	4	N	∩	N	∩	22	24
	5	↘	↘	N	↘	72	21
	6	↘	N	N	↘	26	20
MAL	7	N	N	N	N	22	27
PEN	8	↘	↘	↘	↘	225	27

Tableau XII : CRP > 15 mg/l ; IMC > 21

Légende :

↘↘	Valeur effondrée à moins 50 % de la valeur médiane
↘	Valeur abaissée
∩	Valeur limite inférieure à la zone de normalité
N	Valeur normale (comprise dans la zone de normalité)

III - DISCUSSION

Les marqueurs anthropométriques sont caractérisés par des différences importantes en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, par de nombreuses variations individuelles, l'absence de courbes de références et leur faible sensibilité. Cette technique de mesure se heurte à plusieurs obstacles : variabilité interexamineur, difficulté chez l'obèse, non prise en compte du tissu adipeux intraabdominal.

L'évaluation nutritionnelle de la personne âgée inclut l'histoire et le suivi du poids. L'importance et la rapidité d'une perte pondérale sont des critères de gravité d'une malnutrition.

Cependant, chez les personnes âgées, le simple interrogatoire est le plus souvent infructueux, le patient ne s'étant pas mesuré ou pesé depuis parfois des années. Dans de nombreux cas, la présence de troubles de la mémoire rend l'interrogatoire non fiable.

Notre étude prouve la validité du profil protéique lors d'une dénutrition.

De surcroît, nous avons remarqué la plus grande sensibilité du profil par rapport aux marqueurs anthropométriques lors de la dénutrition.

En effet, l'IMC est incapable de différencier une personne maigre ou obèse d'une personne dénutrie. La variation de l'IMC ne serait donc pas spécifique d'une dénutrition.

Par ailleurs, le profil protéique nous permet un meilleur suivi de la renutrition en raison de la précocité de la normalisation de 2 protéines TTR et RBP.

Les personnes âgées présentant souvent un état inflammatoire, nous n'avons pas voulu les éliminer de notre étude. Nous constatons pour des valeurs de CRP inférieures à 100 mg/l que l'état inflammatoire ne semble pas influencer de façon significative les taux des marqueurs nutritionnels. Cette hypothèse serait à confirmer par d'autres études.

De plus, chez le sujet ayant un état inflammatoire stable, l'interprétation d'un profil nutritionnel est possible.

Dans tous les cas, il faut s'assurer de l'état d'hydratation du sujet, une deshydratation rendant le profil protéique ininterprétable.

CONCLUSION

Le profil protéique nutritionnel apporte indiscutablement des avantages pour le diagnostic de la dénutrition de la personne âgée :

- gain de temps et simplicité (facilité de réalisation : simple prise de sang..., les marqueurs anthropométriques demandant des mesures répétées et effectuées par un examinateur entraîné...)
- grande reproductibilité et fiabilité des résultats (erreurs possibles de mesure pour les marqueurs anthropométriques, personnes âgées difficilement mobilisables, ...)
- l'interprétation d'un profil protéique consiste à analyser d'une part les variations de concentrations de certaines protéines et d'autre part les corrélations pouvant exister entre ces variations. Ceci est largement facilité car les taux des protéines sont directement exploitables. En effet, les concentrations sont exprimées en pourcentage des valeurs normales ; ce qui permet une appréciation immédiate du sens et de l'importance des variations.

Le but initial de cette étude était de tester la validité du profil protéique nutritionnel par rapport aux paramètres anthropométriques.

Les résultats obtenus nous permettent de proposer l'utilisation du profil aussi bien dans le diagnostic précoce d'une dénutrition que dans le suivi lors d'une réalimentation.

Il semble que la détermination régulière de la courbe pondérale associée au profil protéique et aux calculs des ingesta au cours du traitement doit permettre d'apporter des éléments indispensables pour l'appréciation de l'état nutritionnel avec pour conséquence la possibilité d'une meilleure adaptation de la correction des états de malnutrition (figure 23).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGARWAL N., ACEVELO F., LEIGHTON L.S., CAYTEN C.G., PITCHUMONI C.S.
Predictive ability of various nutritional variables for mortality in elderly people
Am. J. Clin. Nutr., 1988, 48, 1173-1178
- 2 - ALIX E.
Epidémiologie de la dénutrition protéino-énergétique en gériatrie
Communication au Symposium de recherche en gérontologie et nutrition,
Toulouse, 5 et 6 juin 1991
- 3 - BENOIT M.O.
Préalbumine et Retinol Binding Protein : leur place dans l'évaluation de l'état
nutritionnel
Laboratoire Central de Biochimie (service du Dr Moatti), Hôpital Broussais -
Paris.
- 4 - BOULIER A., FRICKER J., THOMASSET A.L., APFELBAUM M.
Fat-free mass estimation by the two electrode impedance method
Am. J. Clin. Nutr., 1990, 52, 581-585
- 5 - CACOUB P.
Intérêt des profils protéiques en médecine interne
Communication aux Journées de Biologie clinique, 34e année
- 6 - CANO N., DI COSTANZO-DUFETEL J.
Transthyrétine (Préalbumine) sérique
Nutr. Clin. métabol., 1987, 1, 7-15
- 7 - CHANDRA R.K.
Nutrition, Immunity and infection: present knowledge and future directions
Lancet, 1983, 29, 686-691
- 8 - CHARPIOT P., CALAF R., DI COSTANZO J., ROMETTE J., ROHLY M., DUBERC J.P.,
GARÇON D.
Vitamine A, Vitamine E, Retinol Binding Protein and Prealbumine in digestive
cancers
Internat J. Vit. Nutr. Res., 1989, 59, 323-328
- 9 - CHUMLEA W.C., VELLAS B., ROCHE A., SHUMEI G., STEINBAUGH M.

Particularités et intérêt des mesures anthropométriques du statut nutritionnel
des personnes âgées
Age et Nutrition, 1990, 1, 7-11

- 10 - CONFORT A.
The biology of senescence
Elsevier, 1979, 414
- 11 - CYNOBER L.
Modifications du métabolisme protéique
Communication symposium de recherche en gérontologie et nutrition,
Toulouse, 5 et 6 juin 1991
- 12 - CZAJKA-NARINS D., TSUI J., NORDSTROM J.A.
Anthropometric indices of a non-institutionalized elderly people
Age et nutrition, 1991, 2(2), 95-103
- 13 - DAVID M., WIHLM J., DENEUX L., MEYNADIER J., CAMBON P.
Etude intercentre de la validité d'un bilan nutritionnel
Ann. Biol. Clin., 1988, 46, 675-681
- 14 - DUHEILLE J., HUREZ D.
Immunoprécipitation
Techniques en Immunologie, Editions Maloine
- 15 - FERRY M.
La dénutrition du sujet âgé
Ann. Biol. Clin., 1990, 48(5) : 303-8
- 16 - FLECK A., SMITH G.
Evaluation de la malnutrition chez les patients âgés
Lancet, 1991, 337, 793 (Edition Française)
- 17 - FRICKER J., GAUSSERES C., BOULIER A.
Intérêt clinique des marqueurs nutritionnels en gériatrie
Age et nutrition, 1991, 2(12), 70-78
- 18 - FROT J.C., HOFMANN H., MULLER F., BENAZET M.F., GIRAUDET P.
Le concept du profil protéique
Ann. Biol. Clin., 1984, 42, 1-8

- 19 - GIRAUDET P.
Profils protéiques
Behring
- 20 - GIRAUDET P., ALEXANDRE J.A., PAULIN C., COUDON B., POSTEL P.
Structure et interprétation d'un profil protéique
Profils protéiques et Néphélémétrie, Behring
- 21 - INGENBLEEK Y.
Les marqueurs sanguins de l'état nutritionnel.
Communication Xlle journées nationales de la biologie, 1988, Grenoble. Les nouveaux marqueurs protéiques.
- 22 - INGENBLEEK Y., CARPENTIER Y.A.
A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients
Int. J. Vit. Nutr. Res., 1985 ; 35, 91
- 23 - KAPMEYER W., GRENNER G., BECKER W.
The nephelometric determination of CRP, ASLO and rheumatoid factors by latex agglutination test
Clin. Chem., 1983, 29, 1189
- 24 - KUSHNER I.
The phenomenon of the acute phase response in "C Reactive Protein and the plasma protein response to tissue injury"
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1982, 389, 39-48
- 25 - LACROIX A.Z., LIPSON S., MILES T.P., WHITE L.
Prospective study of pneumonia hospitalisations and mortality of US older people : the role of chronic conditions, health behaviour and nutritional status
Public Health Rep., 1989, 104(4), 350-360
- 26 - LEDESMA F., ECHEVARRIA S., CASAFONT F., LOZANO J.L., PONS-ROMERO F.
Natural killer cell activity in alcoholic cirrhosis: influence of nutrition
Eur. J. Clin. Nutr., 1990, 44 (10), 733-40
- 27 - LEMONNIER D., ACHER S., BOUKAIBA N., DOUCET C., PIAU A., CHAPPUIS P.
Discrepancy between anthropometry and biochemistry in the assessment of the nutritional status of the elderly.
Eur. J. Clin. Nutr., 1991, 45(6), 281-6

- 28 - LEVERVE X., MANELLI J.C.
Intérêt de la mesure des marqueurs en réanimation
Communication XIIe journées de biologie clinique, 1988, Les nouveaux marqueurs protéiques
- 29 - METZMANN E.
Protein quantitative on both branches of the heidelberger curve by monitoring the kinetic of immunoprecipitation.
Behring Inst. Mitt., 1985, 78, 167-175
- 30 - MONNET D., KACOU E., GERSHY DAMET G.M., CONSDORFER A., ODEHOURIK K., YAPO A.E.
Marqueurs de la réaction inflammatoire et marqueurs nutritionnels au cours de l'infection VIH
Ann. Biol. Clin., 1991, 49, 428-432
- 31 - MOULIAS R., LESOURD B.
Cytokines et Nutrition : les dénutritions endogènes
Immunol. Med., 1989, 6, 154-160
- 32 - PELISSOLO-VASTRA I., FOGLIETTI M.J.
Intérêt du profil protéique associé au bilan martial pour le diagnostic des carences ferriprives dans la population âgée.
Option Bio, 1992, 64, 5-6
- 33 - POTTER J.F., SCHAFFER D.F., BOHL R.L.
In-hospital mortality as a function of BMI : an age-dependent variable
J. Gerontol., 1988, 3, 59-63
- 34 - PRESSAC M., VIGNOLI C., AYMARD P. and INGENBLEEK Y.
Usefulness of a prognostic inflammatory and nutritional index in pediatric clinical practice
Clin. Chim. Act., 1990, 188, 129-136
- 35 - PROTHRO J.
Protein and amino-acid requirements of the elderly
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1989, 561, 143-156
- 36 - RAPIN CH. H., CHATELIN C., WEIL R., GUGGISBERG E., FEUZ A.
Pour une meilleure qualité de vie en fin de vie : Nutrition et hydratation
Age et Nutrition, 1990, 1, 22-28

- 37 - ROBEY F.A., JONESK D., TANAKA T., LIU T.Y.
Binding of C Reactive Protein to chromatin and nucleosom core particle. A possible physiological role of CRP
J. Biol. Chem., 1984, 259, 7311-7316
- 38 - SANN L., BIENVENU F., BIENVENU J., BETHENOD M.
Les protéines de la nutrition chez le nouveau-né
Communication XIIe journées biologie clinique 1988
- 39 - TUENGLER P., GROSS J.
Description and Performance data of the new Behring Nephelometer Analyzer
Clin. Chem., 1985, 31, 911
- 40 - THORSLUND S., TOSS G., NILSSON I., VON SCHENCK K., SYMRENG T., ZETTERGVIST H.
Prevalence of Protein-energy malnutrition in a large population of elderly people at home
Scand. J. Prim. Health care, 1990, 8(4), 243-8
- 41 - ULRICH G.
Le profil protéique
Impact medecin., 1992, 139, 34-35
- 42 - VELLAS B., ALBAREDE J.L.
Nutrition et Vieillessement
Editions Maloine, Paris, 1988
- 43 - VELLAS B.
Modes d'entrée dans la dénutrition chez la personne âgée
Communication Symposium de recherche en gérontologie et nutrition, Toulouse, juin 1991
- 44 - VELLAS B., BALAS D., GUIDET M., DUBOUCHER C., SENEGAS F., ALBAREDE J.L., RIBET A.
Vieillessement de l'appareil digestif chez la personne âgée.
Nutr. Clin. Metabol., 1989, 3, 77-80
- 45 - VELLAS B., BALAS D.
Troubles nutritionnels du sujet âgé
Les dossiers de l'année gérontologique 1988, Ed. Maloine

- 46 - WATERLOW J.C.
Classification and definition of protein-calorie malnutrition
Br. Med. J., 1972, 3, 566-9

- 47 - WHITEHEAD R.G., FROOD J.D., POSKILT E.M.
Value of Serum-Albumine measurements in nutritional surveys: A reappraisal
Lancet, 1971, 11, 287-289