



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Association entre le score Wifl et la dépense énergétique chez des patients atteints d'ulcère de pied diabétique

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2023 à 18 heures
au Pôle Recherche
par **Emeline BUISSART-HANCQUART**

JURY

Président :

Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Madame le Docteur Florence BAUDOUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur David SEGUY

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

Table des matières

I. RÉSUMÉ	7
II. INTRODUCTION	9
1. L'ulcère de pied diabétique	9
1.1. Epidémiologie	9
1.2. Physiopathologie	9
1.3. Scores et classifications de l'UPD	11
1.4. Prise en charge	13
2. Le métabolisme énergétique	18
2.1. La dépense énergétique de repos	19
2.2. L'effet thermique de l'alimentation	20
2.3. La dépense énergétique liée à l'activité physique	20
2.4. Influence des pathologies sur la dépense énergétique de repos	20
2.5. Mesure et estimation de la DER	22
III. ARTICLE	25
Introduction	27
Materials and methods	29
Results	32
Discussion	33
References	36
Tables and figures	39
IV. PERSPECTIVES ET CONCLUSION	43
V. RÉFÉRENCES	45

Liste des abréviations et acronymes

AP : activité physique

ATP : adénosine triphosphate

CB : circonférence brachiale

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DER : dépense énergétique de repos

DET : dépense énergétique totale

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

GLIM : Global Leadership Initiative on Malnutrition

HAS : Haute Autorité de Santé

IDSA : Infectious diseases Society of America

IPS : index de pression systolique

IWGDF : International Working Group on the Diabetic Foot

PEDIS : Perfusion, extent, depth, infection and sensation

SEFI : score d'évaluation facile des ingesta

SFNCM : Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme

SINBAD : Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial infection, And Depth

UPD : ulcère du pied diabétique

Wifi : Wound, Ischemia, foot infection - plaie, ischémie et infection du pied

I. RÉSUMÉ

Contexte et objectifs : En cas d'escarre, la dénutrition favorise le retard de cicatrisation et augmente le risque d'infection de la plaie à l'origine d'un hypermétabolisme. L'objectif était de montrer l'existence d'une association entre la gravité de l'ulcère du pied diabétique (UPD), la dépense énergétique de repos (DER), et l'état nutritionnel des patients diabétiques.

Matériel et méthodes : Cette étude prospective observationnelle monocentrique a été conduite dans une structure dédiée au pied diabétique entre janvier 2021 et juillet 2023. La sévérité de la plaie était établie selon le score Wifl définissant le risque d'amputation à 1 an (coté de 0, aucun risque à 9, risque maximal). La DER était mesurée par calorimétrie indirecte et exprimée en % de la DER théorique selon la formule de Harris et Benedict, un ratio de $DER \geq 110\%$ définissant un hypercatabolisme. Les paramètres cliniques (perte de poids en % du poids habituel, IMC, force de préhension (handgrip), ingesta oraux (SEFI)) et sanguins (albumine, transthyrétine, hémoglobine et son % de forme glyquée (HbA1C)) étaient recueillis. La dénutrition était diagnostiquée conformément aux recommandations de l'HAS 2019 et 2021. Les patients à faible risque d'amputation ont été comparés à ceux dont le risque était intermédiaire ou élevé. Les données quantitatives exprimées en médiane [Interquartile Q1-Q3] ont été analysées par test de Mann-Whitney, les qualitatives exprimées en % par test du Chi-2 ou de Fisher lorsque nécessaire.

Résultats : Les 39 patients étudiés étaient en majorité des hommes âgés de 66 ans [61,5-70], diabétiques de type 2 (87%) depuis 19 ans, avec une HbA1c de 8,5% [7-10,3]. L'UPD était localisé à l'avant pied dans 38,4% des cas et atteignait les tissus profonds dans 74,4% des cas. Le score Wifl des patients était de 4 [4-5], se répartissant en 17.9%

de risque faible, 38,5% d'intermédiaire et 43,6% d'élevé (soit 7 patients dans le groupe faible risque et 32 dans le groupe risque intermédiaire-élevé). On constatait une perte de poids de 0,8% [-4,9-0,9] dont $\geq 10\%$ dans 15,4% des cas, un IMC de 29.6 kg/m² [26,3-33] définissant une obésité dans 46,2% des cas, une force de préhension inférieure au seuil pour le sexe dans 28,2% des cas, un SEFI à 8 [7-9,8]. L'albumine et la transthyréine étaient ≤ 35 g/L et 0,20 mg/L dans 90% et 71% des cas, respectivement. Au total, 46,2% des patients étaient dénutris (dont 67% de dénutrition sévère). Le ratio de DER calculé chez les 34 patients ayant bénéficié d'une calorimétrie indirecte exploitable était de 106% [98-118] et définissait un hypermétabolisme chez 47% des patients. Il était comparable entre les groupes faible risque et risque intermédiaire-élevé (102% [98-107] vs. 113% [97-119]). Ces deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des variables étudiées exceptées pour la force de préhension (38 kg [28-53] vs. 26 kg [18-32], $p=0,02$) et pour l'hémoglobine (12,9 g/dL [11,6-13,6] vs. 10,9 g/dL [9,7-11,9], $p=0,02$) qui étaient meilleurs dans le groupe faible risque.

Conclusion : L'étude d'un nombre limité de patients atteints d'UPD suggère que la sarcopénie et l'anémie, mais pas l'hypermétabolisme, sont associées à un risque plus élevé de score Wifl qui prédit le risque d'amputation à 1 an.

Mots-clés : Dépense énergétique de repos, Ulcère de pied diabétique, Hypermétabolisme, Dénutrition, Sarcopénie, score Wifl.

II. INTRODUCTION

1. L'ulcère de pied diabétique

1.1. Epidémiologie

L'ulcère de pied diabétique (UPD) est une complication fréquente du diabète puisque l'on estime que 15% à 25% des diabétiques sont concernés au moins une fois dans leur vie (1). Le diabète constitue un facteur aggravant majeur des plaies avec un taux d'amputation multiplié par 7 en comparaison des sujets non diabétiques (2). L'UPD affecte la qualité de vie, le pronostic fonctionnel et vital du patient. L'étude européenne Eurodiale, regroupant 14 centres européens de pied diabétique, a quantifié un coût direct de santé à 7 722 € pour une plaie cicatrisée atteignant 20 064 € pour une plaie non cicatrisée à 12 mois (3). Ce coût est directement lié à la durée d'hospitalisation, à l'utilisation d'antibiotiques, à la prise en charge chirurgicale et au transfert en unité de soins intensifs (4).

Depuis la déclaration de Saint-Vincent en 1989, l'enjeu est toujours de diminuer le taux d'amputation chez ces patients porteurs de plaies dans le cadre d'un diabète souvent multicompliqué (5).

1.2. Physiopathologie

L'UPD résulte le plus souvent de la neuropathie périphérique, à laquelle peuvent s'ajouter des facteurs aggravants tels que l'artériopathie et l'infection.

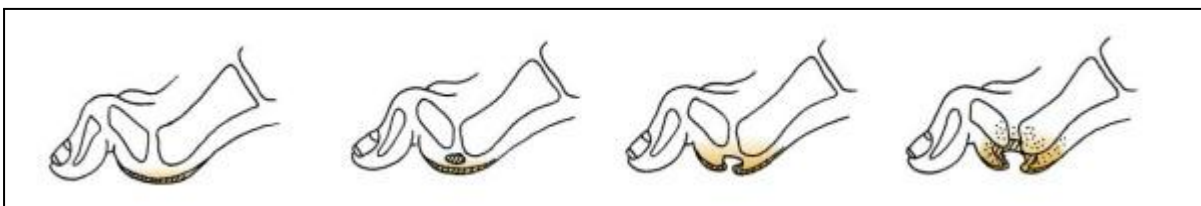
L'atteinte sensitive est caractérisée par une perte de la sensibilité thermo-algique, à l'origine de la perte du signal d'alerte que constitue la douleur. L'absence de douleur constitue un facteur de risque majeur d'apparition mais aussi d'aggravation de l'UPD.

L'atteinte motrice peut être à l'origine de déformations du pied à type de pieds creux, d'orteils en griffe ou d'hallux valgus qui modifient la répartition des appuis. Ces déformations sont source de zones de contraintes mécaniques et donc d'hyperpression qui favorise le mal perforant plantaire. L'atteinte végétative peut, quant à elle, être responsable d'une xérose cutanée favorisant l'hyperkératose (6,7).

L'artériopathie est secondaire à l'association de lésions d'athérosclérose (atteinte de l'intima) et de médiocalcose (atteinte de la média). C'est un facteur aggravant fréquent puisqu'un patient sur deux porteur d'un UPD présente une atteinte des artères des membres inférieurs (8).

Il convient de distinguer les deux mécanismes d'apparition des UPD :

- Le mal perforant plantaire dont l'origine est purement neuropathique. La neuropathie est à l'origine de déformations provoquant un appui excessif sur des zones plus fragiles et secondairement une hyperkératose compensatrice qui évolue insidieusement du fait de la perte de la sensation douloureuse. S'en suit l'apparition d'une lésion du tissu sous-cutané, sous la couche de kératose, qui s'étend progressivement aux tissus profonds.



Étapes de formation et de développement d'un mal perforant plantaire d'après l'IWGDF, 2019 (6).

- La plaie traumatique qui passe inaperçue du fait de la perte de sensibilité à la douleur, des traumatismes tels que les brûlures thermiques ou chimiques et les chocs mécaniques notamment en lien avec un chaussage inadapté.

1.3. Scores et classifications de l'UPD

De nombreux scores ont été développés afin d'adapter la prise en charge des UPD en fonction de leur sévérité et de leurs caractéristiques. La classification la plus utilisée et la plus adaptée à la pratique clinique, notamment pour la communication entre soignants, est le système SINBAD (*Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial infection, And Depth*) Elle prend en compte la localisation, la surface et la profondeur de l'UPD, la présence de signes d'ischémie, d'une neuropathie et/ou d'une infection, chaque item étant côté 0 ou 1. Dans l'étude de Ince et *al.*, un score $\geq 3/6$ est associé à un retard de cicatrisation (9).

D'un point de vue pronostic, deux systèmes de scores se distinguent :

- La classification de l'IDSA/IWGDF qui prédit la nécessité d'une hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse. Elle classe l'UPD en quatre grades de sévérité (depuis l'absence d'infection à l'infection sévère) selon la présence de signe d'inflammation locale (rougeur, chaleur, écoulement purulent, œdème, douleur), de l'extension aux tissus profonds (os, articulation, muscle, tendon) et de signe d'infection systémique (hyperthermie, hyperleucocytose, tachycardie, hypotension) (10).
- Le score Wifl (*Wound, Ischemia, foot Infection*) prédit le risque d'amputation à un an et le bénéfice de la revascularisation à 1 an (11,12). Il classe également l'UPD en quatre grades de sévérité (risque très faible, faible, intermédiaire, élevé), en fonction de trois critères côtés de 0 à 3 que sont les caractéristiques de la plaie (étendue, profondeur, localisation, perte de tissus), l'ischémie (pression artérielle de cheville, index de pression systolique (IPS), pression artérielle du gros orteil, TcPO2) et l'infection (selon les critères de l'IDSA/IWGDF).

Hicks et al. ont démontré qu'un score Wifl élevé est associé à une probabilité de cicatrisation pour le grade 4 comparé au grade 1 (HR (*hazard ratio*) 0.44, IC95% [0.33-0.59]), c'est à dire une absence de cicatrisation à un an chez 66% de ces patients. Dans cette étude, la présence d'une artériopathie des membres inférieurs (HR 0,73, IC95% [0.58-0.92]), la surface de l'UPD (HR 0,99 par centimètre carré, IC95% [0.98-0.99]), et le délai entre l'apparition de l'UPD et la première consultation (HR 0,97 par mois, IC95% [0.94-0.99]) étaient des facteurs prédictifs de non cicatrisation (11).

a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	f-0	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-
		1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

fl, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.

Premises:

1. Increase in wound class increases risk of amputation (based on PEDIS, UT, and other wound classification systems)
2. PAD and infection are synergistic (Eurodiale); infected wound + PAD increases likelihood revascularization will be needed to heal wound
3. Infection 3 category (systemic/metabolic instability): moderate to high-risk of amputation regardless of other factors (validated IDSA guidelines)

Four classes: for each box, group combination into one of these four classes

Very low = VL = clinical stage 1
Low = L = clinical stage 2
Moderate = M = clinical stage 3
High = H = clinical stage 4

Clinical stage 5 would signify an unsalvageable foot

Classification du risque d'amputation (a) et du bénéfice de la revascularisation à un an (b) selon le score Wifl (13).

Darling et al. ont utilisé le score Wifl pour classer leurs patients. Ils ont montré que les composants du score pris individuellement (infection, étendue de la plaie et ischémie) de

même qu'un score Wifl ≥ 5 en valeur absolue prédisent, de manière comparable au grades cliniques, le risque de cicatrisation incomplète (HR 1.5, IC95% [1.1–2.0]) et d'amputation majeure (HR 2.2, IC95% [1.3–3.7]) (14). L'utilisation de ce score en valeur absolue apparaît donc être également pertinente.

1.4. Prise en charge

La prise en charge de l'UPD doit être multidisciplinaire et peut impliquer, au-delà du patient et de son entourage, tout ou partie des des professionnels suivants : médecin généraliste, diabétologue, infectiologue, le chirurgien vasculaire, orthopédiste, médecin physique et de réadaptation, podo-orthésiste, podologue, l'infirmier, aide-soignant (15).

1.4.1. *Mise en décharge et soins locaux*

La mise en décharge consiste en l'éviction de tout appui ou pression sur l'UPD par l'utilisation de chaussures de décharge, mais également d'autres moyens tels que le *padding* qui consiste en l'application d'un rouleau de compresse sous l'UPD afin de soulager l'appui (16). Le type de décharge repose essentiellement sur la localisation de l'UPD. A titre d'exemple, un mal perforant plantaire au niveau du médio pied ou de l'avant pied peut bénéficier en première intention d'un système inamovible de décharge allant jusqu'au genou sous la forme d'une botte de marche inamovible ou d'un plâtre de contact total (*total contact cast*). En cas d'impossibilité, un moyen de décharge amovible peut être utilisé en seconde intention (17).

Les soins locaux de parage sont indispensables. L'IWGDF recommande l'excision du tissu nécrotique et fibrineux ainsi que de l'hyperkératose par une détersion mécanique prudente (18,19).

1.4.2. Antibiothérapie

La conduite à tenir en cas d'infection d'UPD est fonction de sa sévérité selon l'IDSA-IWGDF. En l'absence d'infection sévère, le traitement de l'infection repose sur une antibiothérapie orale sept à quatorze jours dirigée contre les germes les plus fréquemment retrouvés dans les UPD que sont le *Staphylococcus aureus* et les streptocoques bêta hémolytiques. En cas d'UPD chronique, ischémique ou d'échec de l'antibiothérapie déjà prescrite, il convient de cibler également les bacilles Gram négatif (20).

En cas d'ostéite, avérée par l'association d'un contact osseux et l'existence de signes radiologiques, l'antibiothérapie doit, en l'absence de signe de mauvaise tolérance ou d'instabilité hémodynamique, être précédée de la réalisation d'une biopsie osseuse afin de documenter l'infection. Il est alors recommandé de mettre en place une bi-antibiothérapie à tropisme osseux telle que les fluoroquinolones, la rifampicine ou la fosfomycine, pour une durée de deux à six semaines (21). La chirurgie n'est envisagée que devant des signes de gravité (traitement d'un syndrome des loges, drainage d'un abcès, excision de séquestres osseux, infection étendu) (22).

1.4.3. Artériopathie

Le dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs passe par un examen minutieux des pieds comprenant un examen de l'aspect cutané, la recherche des pouls périphériques (pouls pédieux, tibial antérieur et postérieur), la mesure de l'index de pression systolique (IPS) de cheville ou du gros orteil. La présence d'un IPS de cheville compris entre 0,9 et 1,3 et du gros orteil $> 0,75$ rend le diagnostic peu probable. Selon les recommandations de l'IWGDF (8), une imagerie vasculaire complémentaire (écho-doppler couleur, angioscanner, angio-IRM, artériographie des membres inférieurs) doit

s'envisager chez tout patient porteur d'un UPD associé à des signes d'artériopathie tels que :

- un IPS inférieur à 0,5 ;
- une pression artérielle de cheville inférieure à 50 mmHg ;
- une pression artérielle d'orteil inférieure à 30 mmHg ;
- une pression transcutanée en oxygène (TcPO₂) inférieure à 25 mmHg ;
- ou en l'absence d'amélioration après 6 semaines de soins bien conduits.

Le choix de la technique de revascularisation (endovasculaire ou ouverte) dépend de facteurs propres à chaque patient notamment ses comorbidités, la présence d'une veine utilisable pour la réalisation d'un éventuel pontage et la localisation de l'atteinte artérielle.

1.4.4. Nutrition

Si la prise en charge métabolique, dont l'équilibre glycémique fait partie, semble être reconnue comme un facteur important pour limiter le risque d'aggravation des UPD, les recommandations concernant la prise en charge nutritionnelle tant sur le plan des macronutriments que des micronutriments est beaucoup moins consensuelle, comme en témoigne la revue Cochrane de 2020 (23). L'IWGDF, dans son rapport de 2019, recommande de ne *"pas utiliser d'intervention de correction de l'état nutritionnel y compris la supplémentation en protéines, en vitamines et en oligo-éléments ... chez des patients atteints d'un UPD à visée de cicatrisation, au détriment d'un protocole de soins standard bien conduit"* (18).

Sachant qu'il n'y a aucune raison que la prise en charge nutritionnelle se fasse au détriment des soins standards, dont elle fait de toute façon partie, la dénutrition est reconnue comme un facteur majeur de retard de cicatrisation des plaies (24–29). En effet,

dans la revue de Lauwers et *al.* portant sur le statut nutritionnel dans la population d'UPD, la prévalence de la dénutrition était alarmante allant 29 à 62% selon les études (30). Les patients porteurs d'UPD cumulent souvent plusieurs facteurs de risque de dénutrition : âge avancé, syndrome infectieux (dermohypodermite, ostéite, abcès, choc septique), multiples hospitalisations, polymédication, anorexie entraînant une balance énergétique négative entre des ingesta réduits et une augmentation du catabolisme protéique d'où l'importance de son dépistage dans la prise en charge de ces patients.

En France, le diagnostic de dénutrition repose depuis 2019 sur l'association d'un critère phénotypique et d'un critère étiologique selon la Haute Autorité de Santé (HAS) suite au consensus du Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) établi par l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (31,32). Les critères étiologiques sont : une réduction des ingesta > 50% par rapport aux besoins ou aux habitudes ; une absorption réduite ou toute situation pathologique. Les critères phénotypiques sont les suivants :

- une perte pondérale supérieure ou égale à 5 % en 1 mois ou 10 % en 6 mois ou par rapport au poids habituel ;
- un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 18,5 kg/m² chez les 18-69 ans et 22 kg/m² chez les plus de 70 ans ;
- une réduction quantifiée de la masse musculaire et (> 70 ans)/ou (18-69 ans) de la fonction musculaire.

Parmi les outils pour évaluer la fonction musculaire, la variation de la circonférence brachiale (CB), mesurée à mi-distance entre l'olécrane et l'acromion du côté non dominant, est corrélée à la variation du poids. Une force de préhension, mesurée par dynamomètre, inférieure à 16 kg et 26 kg chez la femme et l'homme respectivement fait

évoquer une dénutrition. Peuvent également être utilisés la vitesse de marche ($> 0,8$ m/sec) ou encore le test de la chaise (< 5 levers en 15 secondes) (33).

Tout patient porteur de troubles trophiques doit donc bénéficier du dépistage de la dénutrition d'autant plus que sa prise en charge nécessite une hospitalisation. Ce dépistage débute par une évaluation des ingesta. Le Score d'Évaluation Facile des Ingesta (SEFI®) a été labellisé par la SFNCM en 2019 (34,35). Il s'agit d'une auto-évaluation soit par échelle visuelle analogique. La sensibilité et la spécificité de cette échelle sont de 76,2% et 86,8% pour détecter la dénutrition lorsque le score est inférieur à 7/10 (36).

Des apports en macronutriments adaptés sont d'autant plus importants qu'une plaie exsudative peut entraîner une perte de protéines atteignant 100 grammes par jour (37). Mais il est vrai qu'on dispose de peu de données montrant l'intérêt de la supplémentation protéique et énergétique chez des patients porteurs d'une plaie ou d'UPD. Dans l'étude randomisée contrôlée en double aveugle d'Armstrong et *al.*, une supplémentation en arginine et glutamine pendant 4 mois chez des patients présentant un UPD de classe 1A, selon la classification de l'Université du Texas, améliorait le taux de cicatrisation dans le sous-groupe des patients ayant une hypoalbuminémie (< 40 g/L) ou une plaie ischémique, à l'inverse de ceux qui n'en présentaient pas. La principale limite de cette étude étant la sélection de plaies de grade 1A et le caractère *post hoc* des analyses (38). Une autre étude randomisée contrôlée consistait en une complémentation nutritionnelle orale (400 kcal, 40 g de protéines) de 6 mois chez des patients porteurs d'UPD dont 30% étaient dénutris. Aucune différence significative n'était trouvée, mais ni l'observance du patient, ni la réduction des ingesta spontanés n'étaient évalués (39). La nécessité de l'adaptation

thérapeutique du diabète en cas d'introduction d'une prise en charge nutritionnelle comme la réticence du patients et de son entourage dans ce contexte contribuent à rendre difficile la réalisation d'études sur l'intérêt d'un support nutritionnel chez les patients porteurs d'UPD.

La couverture des besoins en micronutriments (vitamines, oligo-éléments, minéraux) est tout aussi essentielle. La vitamine D participe à l'immunité innée et adaptative, et la vitamine A aux fonctions lymphocytaires durant la phase inflammatoire de la cicatrisation, dans la phase de développement du tissu de granulation et d'épithélialisation ; la vitamine B à la synthèse de collagène ; les vitamines C et E sont antioxydantes et angiogéniques ; le zinc est un cofacteur enzymatique dans la réplication d'ADN, l'épithélialisation et la fonction immunitaire ; le sélénium est un antioxydant (40–42). Néanmoins, le potentiel intérêt de les supplémenter dans un contexte d'UPD, ou plus généralement de plaie au sens large, reste controversé. Une étude australienne réalisée chez 131 patients atteints d'UPD a montré que la carence en vitamine D était la plus fréquente avec 56% des patients concernés, suivie par celle en vitamine C (51%), en zinc 27% et en vitamine A (11%). La sévérité de la plaie, évaluée selon le score Wlfl, était corrélée de manière significative au déficit en vitamine C ($p=0,02$) (43). En 2021 une revue réalisée sur 15 études dont 9 essais randomisés rapporte l'effet (44) bénéfique de la supplémentation en vitamine D (45), en magnésium associé à la vitamine E (46) et en zinc (47) permettant de diminuer la taille et la profondeur de la plaie chez des patients porteurs d'un UPD de grade 3 selon la classification de Wagner-Meggitt.

2. Le métabolisme énergétique

Le métabolisme énergétique de l'organisme consiste en l'ensemble des réactions permettant de convertir l'énergie chimique des aliments en une énergie chimique utilisable

par l'ensemble des cellules de l'organisme, l'adénosine triphosphate (ATP), via des processus d'oxydation dans la mitochondrie (48). La dépense énergétique totale (DET) des 24 heures est la somme de trois composantes :

- la dépense énergétique de repos
- la thermogenèse des aliments
- l'activité physique

2.1. La dépense énergétique de repos

La dépense énergétique de repos (DER) peut être définie comme la dépense énergétique minimale permettant d'assurer les fonctions vitales de l'organisme telles que la régulation des canaux ioniques, le renouvellement protéique, la fonction cardio-respiratoire et l'activité neurologique de base. Elle représente environ 60% de la DET (48). De nombreux facteurs intrinsèques influencent la DER et sont pris en compte dans le calcul de l'estimation de la DER (49) :

- L'âge : la DER diminue de 1-2% tous les dix ans de vie en lien avec la perte de masse maigre ;
- Le sexe : la DER étant 10% plus élevée chez l'homme ;
- La composition corporelle : la masse maigre correspond à la masse métaboliquement active et comprend la masse musculaire, les os, les organes vitaux et les compartiments hydriques (50).
- La prédisposition génétique notamment à l'obésité. Certains gènes candidats ont également été proposés comme le gène du canal sodium-potassium ATP-dépendant (51)
- L'influence de facteurs hormonaux : les taux d'œstrogène et de progestérone accroissent la DER et entraînent une variabilité de la DER en fonction du cycle

menstruel (52). Sont également impliqués les taux d'hormones thyroïdiennes (53), de cortisol et d'insuline (54).

2.2. L'effet thermique de l'alimentation

L'effet thermique des aliments ou thermogénèse post-prandiale est directement lié à l'absorption intestinale des nutriments et à la transformation de l'énergie chimique contenue dans les nutriments en énergie utilisable par l'organisme et représente environ 10% de la DET (48). Elle est maximale dans les une à deux heures de la période post-prandiale.

2.3. La dépense énergétique liée à l'activité physique

La dépense énergétique liée à l'activité physique définit toute dépense supplémentaire en lien avec le mouvement et représente entre 15 et 30% de la DET. Elle est principalement liée au coût énergétique pour la contraction musculaire et la respiration, la dépense énergétique des autres organes étant bien moindre dans ces conditions (48).

2.4. Influence des pathologies sur la dépense énergétique de repos

Certaines situations pathologiques peuvent modifier la DER. Afin de mieux décrire leur influence, Boothby a défini des critères permettant de stratifier le statut métabolique des patients (55) en fonction du rapport entre la DER mesurée et la DER prédite par le calcul grâce aux équations de Harris et Benedict (56) :

- Si la DER mesurée est comprise entre 90% et 110% de la valeur prédite, le patient est dit "normométabolique" ;

- Si la DER mesurée est inférieure ou égale à 90% de la valeur prédite, le patient est dit “hypométabolique” ;
- Si la DER mesurée est supérieure ou égale à 110% de la valeur prédite, le patient est dit “hypermétabolique”.

Une des pathologies les plus décrites dans la littérature comme impactant la DER est l’hyperthyroïdie qui conduit à une perte de poids en lien avec un catabolisme accru (57). En effet, l’augmentation des taux d’hormones thyroïdiennes entraîne une majoration de la DER d’environ 21% comparé à un état d’euthyroïdie dans une étude récente de 2022 (53). Cette augmentation de la DER est également constatée dans un grand nombre de pathologies aiguës ou chroniques telles que les cancers sans préjuger du type histologique ou de la localisation (58,59), le syndrome infectieux toutes causes confondues (60,61), les traumatismes crâniens sévères (62) ou encore les brûlures étendues dont la surface est corrélée à la DER (63). Les mécanismes impliqués sont multiples : augmentation de la glycolyse et la production de lactate dans le cadre des néoplasies, changements métaboliques induits par tout type d’agression (infectieuse, néoplasique, traumatique) conduisant à la production de cytokines pro inflammatoires, à l’induction d’un stress oxydatif, à une protéolyse musculaire accrue et à une dysautonomie (58).

Dans leur étude, Sergi et *al.* ont comparé les paramètres nutritionnels ainsi que la DER mesurée par calorimétrie indirecte entre un groupe de femmes âgées grabataires présentant des escarres et un groupe contrôle sans plaie. La DER en valeur absolue, après ajustement sur la masse maigre, était plus élevée en cas d’escarre avec, chez 74% de ces patientes, un hypermétabolisme défini par une DER mesurée supérieure à 110% de la DER prédite contre 38% dans le groupe contrôle (64). Toutefois, à notre

connaissance, aucune étude n'a, à ce jour, évalué l'influence d'un UPD et sa sévérité sur la DER et sur l'existence d'un éventuel hypermétabolisme.

2.5. Mesure et estimation de la DER

2.5.1. *Calorimétrie directe*

La calorimétrie directe est la première technique de mesure de la DER développée par Rubner en 1894 puis par Atwater en 1905 (65). Elle repose sur le principe thermodynamique de la transformation de l'énergie sous forme de chaleur. Son utilisation est très contraignante puisqu'elle nécessite l'utilisation d'une chambre isolée avec enregistrement de l'émission de chaleur émis par le corps humain. Devant ces contraintes, elle est très peu utilisée en recherche clinique.

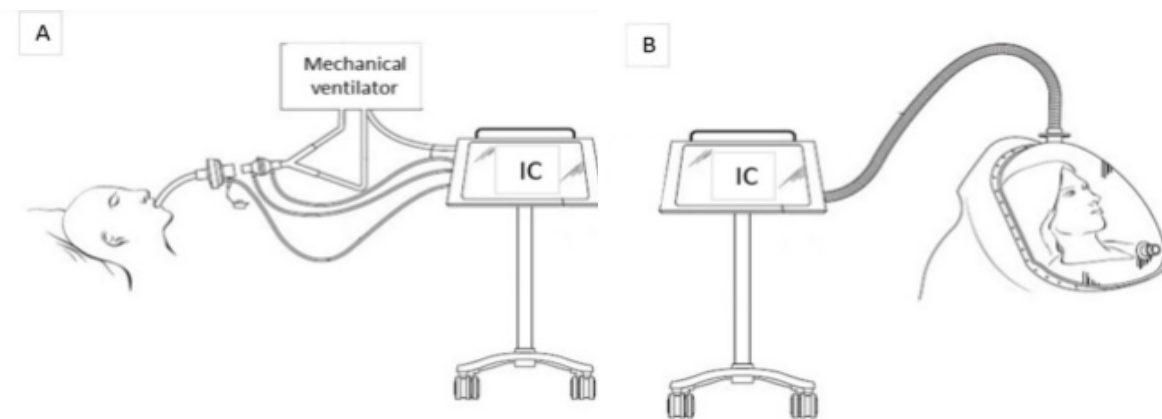
2.5.2. *Calorimétrie indirecte*

Elle repose sur les mêmes bases de thermodynamique que la calorimétrie directe notamment sur le principe de la transformation d'une énergie chimique non utilisable (nutriments) en une énergie utilisable par le corps humain (ATP). La production d'ATP est proportionnelle au volume d'oxygène consommé (VO_2) et au volume de gaz carbonique produit (VCO_2) (66).

En effet, l'oxydation des nutriments par les mitochondries nécessite une certaine quantité d'oxygène permettant de libérer de l'énergie dont la quantité dépend du type de substrat. Le potentiel énergétique décrit la quantité d'énergie libérée par l'oxydation d'un gramme de substrat. Il est différent selon que les substrats sont les glucides ou protéines (4 kcal par gramme) comparativement aux lipides (9 kcal par gramme) (67). L'équivalent énergétique décrit la quantité d'énergie libérée par la consommation d'un litre d'oxygène

(en kcal/litre d'O₂) et c'est cette valeur qui est utilisée en calorimétrie indirecte pour mesurer la DER. Elle est respectivement de 4,34 kcal/l d'O₂ pour les protéines, 4,66 kcal/l d'O₂ pour les lipides et 5 kcal/l d'O₂ pour les glucides (68,69).

Les échanges gazeux sont recueillis le plus souvent en circuit ouvert en collectant l'air inspiré et expiré à l'aide d'une cloche (canopy) ou d'un masque et analysés pour mesurer les concentrations d'oxygène et de gaz carbonique puis l'équivalent énergétique. Ils peuvent également être recueillis directement sur le système de ventilation mécanique chez les patients intubés.



Calorimétrie indirecte respiratoire sur patients intubés (A) et patients en ventilation spontanée à l'aide de la canopy (B) d'après Delsoglio et al (70).

2.5.3. Equations d'estimation de la DER

La réalisation de ces différents examens étant limitée en pratique clinique (coût élevé, disponibilité des appareils, difficultés de mise en place), les équations d'estimation de la DER sont encore utilisées. La plus connue et ancienne est celle de Harris et Benedict datant de 1919 (56). Elle est définie par la formule suivante :

Pour les hommes :

$$\text{DER} = 13,7516 \times \text{Poids (kg)} + 500,33 \times \text{Taille (m)} - 6,7550 \times \text{Age(an)} + 66,473$$

Pour les femmes :

$$\text{DER} = 9,5634 \times \text{Poids (kg)} + 184,96 \times \text{Taille (m)} - 4,6756 \times \text{Age(an)} + 655,0955$$

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'existence d'une association pertinente entre la gravité de l'UPD, l'augmentation de la dépense énergétique de repos et le statut nutritionnel.

La méthode ainsi que les résultats vous sont présentés dans l'article ci-dessous.

III. ARTICLE

Association between the severity of diabetic foot ulcer, resting energy expenditure and nutritional status : a prospective cohort study

Abbreviations:

ABI: ankle-brachial index

AMC: arm muscle circumference

DFU: diabetic foot ulcer

REE: resting energy expenditure

TP: resting systolic toe pressure

WIFI: Wound, Ischemia, foot infection

Abstract:

Background and objectives: In the case of pressure ulcers, undernutrition promotes delayed healing and increases the risk of wound infection, leading to hypermetabolism. The aim of this study was to demonstrate an association between the severity of diabetic foot ulcer (DFU), resting energy expenditure (REE) and nutritional status of diabetic patients.

Material and methods: This single center observational prospective study was conducted in a dedicated structure to the diabetic foot in Lille University Hospital between January 2021 and July 2023. Wound severity was determined according to the WIFI score defining the risk of amputation at 1 year (rated from 0, no risk to 9, maximum risk). REE was measured by indirect calorimetry and expressed as percentage of predicted REE using the Harris and Benedict formula, with a REE ratio \geq 110% defining hypercatabolism. Clinical parameters (weight loss, BMI, handgrip, oral intake using visual analogic scale (SEFI)) and blood parameters (albumin, transthyretin, hemoglobin and its proportion of glycated form (HbA1C)) were collected. Undernutrition was diagnosed in accordance with the latest recommendations. Patients at low risk of amputation (L-R group) according to the

Wifl score were compared with those at intermediate or high risk (HI-R group). Quantitative data expressed as median [Interquartile range Q1-Q3] were analysed by Mann-Whitney test, qualitative data expressed as % by Chi-2 or Fisher test when appropriate.

Results: The 39 patients studied were mostly men aged 66 [61.5-70], with type 2 diabetes (87%) for 19 years and an HbA1c of 8.5% [7-10.3]. DFU was located in the forefoot in 38.4% of cases and involved deep tissue in 74.4% of cases. The patients' Wifl score was 4 [4-5], distributed into 17.9% of low risk, 38.5% of intermediate risk and 43.6% of high risk. They had a weight loss of 0.8% [0.9-4.9] which was $\geq 10\%$ in 15.4% of cases, a BMI of 29.6 kg/m² [26.3-33] defining obesity in 46.2% of cases, a handgrip strength below the threshold for sex in 28.2% of cases, and a SEFI of 8 [7-9.8]. Albumin and transthyretin were ≤ 35 g/L and 0.20 mg/L in 90% and 71% of cases, respectively. A total of 46.2% of patients were undernourished (67% of whom were severely undernourished). The REE ratio calculated for the 34 patients was 106% [98-118] and defined hypermetabolism in 47% of patients. It was comparable between the L-R (n = 7) and HI-R (n = 34) groups (102% [98-107] vs. 113% [97-119]). These two groups were comparable for all the variables studied except for handgrip strength (38 kg [28-53] vs. 26 kg [18-32], p=0.02) and hemoglobin (12.9 g/dL [11.6-13.6] vs. 10.9 g/dL [9.7-11.9], p=0.02) which were better in the L-R group.

Conclusion: The study of a limited number of patients with DFU suggests that sarcopenia and anemia, but not hypermetabolism, are associated with a higher risk of Wifl score that predicts amputation at 1 year.

Keywords: Resting energy expenditure, Diabetic foot ulcer, Hypermetabolism, Malnutrition, Sarcopenia, Wifl score

Introduction

Diabetic foot ulcer (DFU) is a frequent and severe complication of diabetes, as 15% to 25% of patients will develop it at least once during their lifetime (1). In 2016, it was responsible for 805 hospitalizations per 100 000 patients with diabetes, including 255 for amputation (2).

DFU not only affects the functional and vital prognosis of patients, but it also represents a heavy psychological and financial burden. It results in peripheral neuropathy characterized by a loss of thermo-algesic sensitivity, which leads to a loss of the warning signal represented by pain, and motor impairment, which is a source of foot deformation and mechanical constraints leading to neuropathic plantar ulcer (3,4). Since DFU management depends on its severity, it is important to use validated tools to characterize it. Among them, the Wifl score is of interest because it predicts the risk of amputation at one year, as well as the benefit of revascularization (5,6). These patients, which accumulate aggravating factors such as multi complicated diabetes, glycemic imbalance, and arteriopathy need multidisciplinary management to limit the worsening of DFU. The high frequency of wound infection, osteoarthritis and chronic inflammatory syndrome expose them to malnutrition. In such an inflammatory context, malnutrition results from the additive effect of oral intake reduction and energy expenditure increase which enhance protein catabolism, neoglucogenesis, and consequently hyperglycemia, susceptibility to infection and delayed wound healing (7–11). However, few studies explored the influence of wound severity on energy expenditure and resulting malnutrition. In their study, Sergi et al. assessed nutritional parameters and resting energy expenditure (REE) measured by indirect calorimetry in bedridden elderly women with pressure sores (12). Albumin and prealbumin levels were significantly lower in these patients compared to controls. REE adjusted for lean body mass was higher in patients with pressure sores: 74% of them had hypermetabolism (defined by measured REE greater than 110%

of the predicted REE) compared to 38% in the control group. However, to our knowledge no study has yet highlighted the relationship between DFU severity, energy expenditure and malnutrition. The present study aimed to assess the association between the severity of DFU defined by the Wifl score, resting energy expenditure and nutritional status.

Materials and methods

Study design

This is a monocentric, prospective, cross-sectional, observational study based on a cohort of patients followed in the diabetic foot structure at the Lille University Hospital, France. Data of informed patients consecutively treated in our center from January 2021 to July 2023 were harvested. A non-objection was collected orally for each patient. The study was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Study population

Study involved adult patients (≥ 18 years old), suffering from diabetes of any etiology, treated for DFU, regardless of its onset and size. When a patient had several wounds, the most severe was used to stratify its risk.

Patients with at least one of the following criteria were excluded: history of major amputation (trans-tibial, trans-femoral), presence of severe concomitant disease such as uncompensated heart, pulmonary, liver or renal failure, sepsis with hyperthermia ($> 38^{\circ}\text{C}$), hypothermia ($< 36^{\circ}\text{C}$) or chills, active cancer, hypo and hyperthyroidism, impossibility of performing indirect calorimetry due to claustrophobia or oxygen demand, and inability to understand clear information about the study.

Data collection

Clinical characteristics were collected prospectively from the patients' medical records including: medical-surgical history, lifestyle (alcohol and smoking consumption), treatments, cardiovascular risk factors, characteristics of diabetes including microangiopathic (microalbuminuria, last fundus,

peripheral and vegetative neuropathy) and macroangiopathic complications (arterial disease, stroke, coronary artery disease), wound history, height, body weight and its variation regarding usual body weight, body mass index (BMI), handgrip strength on both arms, mid-arm circumference of the non-dominant arm, and semi quantitative visual analogic evaluation of oral intake (SEFI) (13,14).

Indirect calorimetry measurements performed by recording of gas exchange by open circuit under a canopy using Q-NRG metabolic monitor[®] from COSMED were collected. Pressures and gases were calibrated before using the device. The measurements were carried out in accordance with the good practice recommendations defined in 2006 as following (15): measurements taken between 7 and 9 am, in a fasting state for more than 5 hours with minimum 2 hours after nicotine consumption and 4 hours after caffeine ingestion, after a minimum rest period of 10 minutes, in comfortable environmental conditions. The duration of the examination was 15 to 30 minutes depending on the patient's tolerance and the stability of the measurements. Only the average of the best five minutes measurements was used, i.e. the period during which the values were the most stable with the least variability. A variability of VO_2 and $VCO_2 < 10\%$ was considered acceptable according to the literature (16). The anti-bacterial filters were single-use, changed between each patient. The canopy and cape were cleaned with detergent. The REE obtained from indirect calorimetry measurements was expressed in percent of predicted REE using the Harris and Benedict formula (17), and interpreted following Boothby's criteria as hypometabolic (REE ratio $\leq 90\%$), normal metabolic ($90\% < \text{REE ratio} < 110\%$) or hypermetabolic (REE ratio $\geq 110\%$) (18).

Blood tests of interest were collected including: albumin, transthyretin, C-reactive protein (CRP), zinc, vitamins A, B1, B6, B9, B12, C, D and E, ions including calcium and phosphorus, hemoglobin (Hb), glycated hemoglobin (HbA1c), creatinine, urea, glomerular filtration rate according to MDRD.

The DFU characteristics (size, depth, presence of bone contact) but also humeral, ankle and big toe blood pressure allowing calculation of the ankle-brachial index (ABI), the resting systolic toe pressure (TP), the presence of local (purulent discharge, edema, heat, pain, erythema) and general signs (hyperthermia, hyperleukocytosis or leukopenia, tachycardia) were collected. The WIFI score was used to classify DFU in four grades of risk (very low, low, intermediate, high risk), according to three main criteria (characteristics of the wound, ischemia and infection), each rated from 0 to 3 (5,6).

Definition of undernutrition was based on both the GLIM and the French criterion (19,20). The French threshold used to determine clinical sarcopenia were < 16 kg in women and < 26 kg in men for the handgrip strength. One criteria was necessary to define severe undernutrition among the following: BMI < 17 kg/m² in patients under 70 years old and < 22 above or important body weight loss ($\geq 10\%$ in 1 month or $\geq 15\%$) or albumin level ≤ 30 g/L.

Statistical methods

Quantitative variables are described by mean and standard deviation or by median and interquartile range, i.e. [25th to 75th percentiles] otherwise. Categorical variables are described by numbers and percentages of each modality.

Due to the small sample of subjects, the risk defined by the Wifi score was binarized to compare patients with low risk (L-R group) to patients with intermediate or high-risk (IH-R group).

The primary endpoint was the comparison of the REE ratio between the two Wifi groups defined above. The comparisons of quantitative variables between these Wifi groups were performed using Mann and Whitney non-parametric analysis. The association between qualitative variables and the two Wifi groups defined was assessed using chi-square test or Fisher exact test when appropriate. A p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

A total of 39 patients were enrolled in the study. Among them, five were unable to perform calorimetry because they were not fasting at the time of inclusion. General characteristics are presented in **Table 1**. Majority were men (82.5%) with an average age of 64.4 ± 9.4 years. Most of them (87.2%) had type 2 diabetes with microangiopathy (94.9%) and at least one cardiovascular risk factor (94.9%). The duration of diabetes was 19.1 ± 8.6 years with an HbA1c of $8.8 \pm 2.3\%$. LI-R and HI-R groups were comparable for all these general characteristics.

DFU were mainly localized on the forefoot and involved deep tissue damage in three quarters of patients, with a median duration of 60 days [21-180]. The study population was unevenly distributed according to the Wifl score as following: 7 patients (17.9%) were in the low-risk group, 15 (38.5%) in the intermediate group and 17 (43.6%) in the high-risk amputation group with a Wifl score of 4 [4-5] (**Table 2**).

The measured overall REE was 1930 kcal [1578-2080] corresponding to 20.5 kcal/kg of weight [17.5-22.3] compared to a predicted REE according to Harris and Benedict formula of 1723 kcal [1552-188] (**Table 3**). The resulting REE ratio was not statistically different between the L-R and the HI-R groups whereas 47% of patients were hypermetabolic (**Figure 1**).

Almost half of patients were obese (46.2%) and/or undernourished (46.2%) of whom (30.8%) had at least one criterion of severe undernutrition (**Table 4**). Most patients had multiple micronutrient deficiencies, especially in vitamin D, B6, C, B12 and zinc (**Figure 2**). There was no statistical difference between Wifl groups considering nutritional parameters, except for the handgrip strength and hemoglobin levels, which were higher in the L-R than in the HI-R group ($p = 0.02$) (**Figure 1**).

Discussion

This cross-sectional observational study of a limited number of patients with DFU suggests that sarcopenia and anemia, but not hypermetabolism, are associated with intermediate or high Wifl score, which predicts the risk of amputation at one year, as well as the benefit of revascularization (5,6).

In their study Sergi *et al.* reported that 74% of institutionalised women with pressure sore had hypermetabolism adjusted to lean body mass measured by dual X ray absorptiometry (DEXA) (12). Other studies have found a significant positive correlation between REE and the presence of pressure sore in paraplegic patients (21,22). The present study is the first to assess the metabolic rate in DFU patients and to observe that hypermetabolism was frequent, concerning almost a half of the patients enrolled. However, probably because of the small sample of patients and the unbalanced repartition of them according to Wifl score (0 with very low, with 7 low and 32 with intermediate or high risk), we were unable to observe its association with REE ratio. Two other factors may have contributed to shade this association. Considering that body composition was not evaluated in our patients - not making possible to adjust the REE ratio to lean body mass which explains most of REE - and that the prevalence of obesity was high (46%), we hypothesize that the frequency of hypermetabolism may have been underestimated in our cohort. The decrease in handgrip strength reflected an alteration in lean body mass and contributed to reduce REE in our patients, while the decrease in hemoglobin in this group was not associated with tachycardia which contributes to increase it. Then, sarcopenia may have limited the influence of DFU on hypermetabolism. Regarding the calorimetry data itself, these testify to a good quality of execution since the variability of O₂ inhale and CO₂ exhale was less than 10% and the respiratory quotient

was between 0.65 and 1.15, witness of the preferential oxidation of fatty acids and therefore of subjects fasting (23).

Zhang *et al.* found an association between undernutrition and DFU with an odd ratio (OR) of 10.6 [95% CI 4.1-28] (11). However, this was not sustained by a recent review that grouped this latter with other studies in which the prevalence of undernutrition was lower (62% vs. 15 to 49%) (24). Despite comparable populations regarding age, gender, diabetes and DFU duration, microangiopathy, BMI, HbA1c (9,10,25,26), the frequency of undernutrition was also higher in our population which used different diagnostic criteria, but in accordance with the latest international recommendations (19,20). However, we failed to find an association between undernutrition and Wifl score, probably again due to the lack of power of our study. Nethertheless, the handgrip strength, which is a validated tool to diagnose clinical sarcopenia, was lower in the HI-R group. This result is consistent with the Imre *et al.* study, where handgrip strength was lower in patients with DFU compared to those without (OR 2.01 [95% CI 1.004–4.032], $p=0,049$) and where it was correlated to severity according to Wagner's score arteriopathy ($p= 0,02$) (27). In patients with DFU, better than undernutrition, lower handgrip strength is also associated with mortality (hazard ratio (HR) 3.7, [95% CI 1.2-11.3], $p = 0.01$) (28).

The anemia observed in the HI-R group, potentiated by the high frequency of vitamin B12 deficiency in our cohort, may be the consequence of the inflammatory syndrome related to infection. It also highlights the importance of good tissue oxygenation for wound healing in such patients suffering from microangiopathy. Interestingly, vitamin D, B6, C and zinc deficiencies concerned most of patients. Meeting micronutrient requirements is essential: vitamin D is involved in innate and adaptive immunity; vitamin A in lymphocyte functions during the inflammatory phase of wound healing, in the granulation tissue development phase and in epithelialization; vitamin B in collagen synthesis; vitamins C and E are antioxidant and angiogenic; zinc is an

enzymatic cofactor in DNA replication, epithelialization and immune function; selenium is an antioxidant (29–31). An Australian study in 131 patients with DFU showed that vitamin D deficiency was most common with 56% of patients concerned, followed by vitamin C (51%), zinc (27%) and vitamin A (11%). Wound severity, assessed by Wifl score, was significantly correlated with vitamin C deficiency ($p=0.02$) (32). In 2021, a review of 15 studies including 9 randomised trials reported (33) the beneficial effect of vitamin D supplementation (34), magnesium combined with vitamin E (35) and zinc (36) to reduce the size and depth of the wound in patients with a grade 3 DFU according to the Wagner-Meggitt classification.

Our study has several strengths such as its prospective character, the use of a validated score for DFU severity as described in the recent review of Monteiro-Soares *et al* (37), the choice of a reliable method to assess REE (16,38) and a detailed nutritional status description. However, the small number of subjects enrolled which results in a lack of power, the unbalanced repartition of Wifl scores and the absence of lean body mass evaluation represent its main weaknesses. The present study should be extended by increasing the number of patients, particularly those with less severe DFU, and by integrating the assessment of body composition using for example bioelectrical impedancemetry to complete their clinical evaluation. The comparison of these patients to a diabetic control group without trophic disorders should be also pertinent and constitutes the only way to get patients with a very low Wifl score. The cross-sectional design is another limitation, since we have mixed patients independently of the beginning of their DFU management. Consequently, a further longitudinal study would be interesting to evaluate the prognostic role of hypermetabolism, sarcopenia and anemia on the outcome of healing and the amputation rate. It will allow to challenge these factors to the Wifl score and to compare their respective interests.

References

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 12 janv 2005;293(2):217-28.
2. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. mars 2017;49(2):106-16.
3. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. mars 2020;36 Suppl 1:e3273.
4. Ha Van G. Pied diabétique - EM consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155194118827421>
5. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. janv 2014;59(1):220-234.e1-2.
6. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Sherman R, Malas MB, Black JH, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. oct 2018;68(4):1096-103.
7. Behague A, Topolinski H, Elhadj H, Dufosse F, Baudoux F, Devemy F, et al. Pied diabétique et dénutrition. *Diabetes Metab*. mars 2013;39:A79.
8. Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage*. oct 2004;50(10):54-63.
9. Xie Y, Zhang H, Ye T, Ge S, Zhuo R, Zhu H. The Geriatric Nutritional Risk Index Independently Predicts Mortality in Diabetic Foot Ulcers Patients Undergoing Amputations. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5797194.
10. Rouland A, Fourmont C, Sberna AL, Aho Glele LS, Mouillot T, Simoneau I, et al. Malnutrition in type 2 diabetic patients does not affect healing of foot ulcers. *Acta Diabetol*. févr 2019;56(2):171-6.
11. Zhang SS, Tang ZY, Fang P, Qian HJ, Xu L, Ning G. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis. *Exp Ther Med*. janv 2013;5(1):215-22.
12. Sergi G, Coin A, Mulone S, Castegnarò E, Giantin V, Manzato E, et al. Resting Energy Expenditure and Body Composition in Bedridden Institutionalized Elderly Women With Advanced-Stage Pressure Sores. *J Gerontol Ser A*. 1 mars 2007;62(3):317-22.
13. Label SFNCM. SEFI-nutrition. [cité 27 juill 2022]. SEFI-nutrition. Disponible sur: <https://www.sefi-nutrition.com/principe-sefi>
14. Thibault R, Goujon N, Le Gallic E, Clairand R, Sébille V, Vibert J, et al. Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at-risk. *Clin Nutr Edinb Scotl*. avr 2009;28(2):134-40.
15. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. Best Practice Methods to Apply to Measurement of Resting Metabolic Rate in Adults: A Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. juin

- 2006;106(6):881-903.
16. Mtaweh H, Tuiria L, Floh AA, Parshuram CS. Indirect Calorimetry: History, Technology, and Application. *Front Pediatr* [Internet]. 19 sept 2018 [cité 13 déc 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157446/>
 17. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1918;4(12):370-3.
 18. Boothby WM, Sandiford I. Summary of the basal metabolism data on subjects with especial reference to the normal standards for estimation of the basal metabolic rate. *J Biol Chem*. déc 1922;54(4):783-803.
 19. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr Edinb Scotl*. févr 2019;38(1):1-9.
 20. Delarue J, Desport JC, Dubern B, Joly F, Mas E, Pitard A, et al. Diagnosing undernutrition children and adults: new French criteria. Why, for what and for whom? A joint statement of the French National Authority for Health and French Federation of Nutrition. *Br J Nutr*. 14 mars 2022;127(5):739-51.
 21. Alexander LR, Spungen AM, Liu MH, Losada M, Bauman WA. Resting metabolic rate in subjects with paraplegia: the effect of pressure sores. *Arch Phys Med Rehabil*. sept 1995;76(9):819-22.
 22. Liu MH, Spungen AM, Fink L, Losada M, Bauman WA. Increased energy needs in patients with quadriplegia and pressure ulcers. *Adv Wound Care J Prev Heal*. 1996;9(3):41-5.
 23. Singer P, Singer J. La calorimétrie indirecte: un outil précis trop peu utilisé. *Reanimation*. juill 2012;21(4):406-10.
 24. Lauwers P, Dirinck E, Van Bouwel S, Verrijken A, Van Dessel K, Van Gils C, et al. Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review. *Acta Clin Belg*. févr 2022;77(1):79-85.
 25. Eneroth M, Larsson J, Oscarsson C, Apelqvist J. Nutritional supplementation for diabetic foot ulcers: the first RCT. *J Wound Care*. juin 2004;13(6):230-4.
 26. Gau BR, Chen HY, Hung SY, Yang HM, Yeh JT, Huang CH, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. févr 2016;30(1):138-42.
 27. İmre E, Koçakgöl N, İmre E. Low handgrip strength is associated with diabetic foot disease in geriatric patients with type 2 diabetes. *Turk J Med Sci*. déc 2022;52(6):1854-62.
 28. López-Valverde ME, Aragón-Sánchez J, Víquez-Molina G. Handgrip Strength But Not Malnutrition According to Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria Is a Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients with Ischemic Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care*. mars 2023;12(3):127-34.
 29. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet Lond Engl*. 12 nov 2005;366(9498):1736-43.
 30. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds Compend Clin Res Pract*. déc 2015;27(12):327-35.
 31. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound

- Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 5 mars 2019;20(5):1119.
32. Pena G, Kuang B, Cowled P, Howell S, Dawson J, Philpot R, et al. Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv Wound Care.* 1 janv 2020;9(1):9-15.
 33. Bechara N, Gunton JE, Flood V, Hng TM, McGloin C. Associations between Nutrients and Foot Ulceration in Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients.* 27 juill 2021;13(8):2576.
 34. Kamble A, Ambad R, Padamwar M, Kakade A, Yeola M. To study the effect of oral vitamin D supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism. *Int J Res Pharm Sci.* 22 juin 2020;11:2701-6.
 35. Afzali H, Jafari Kashi AH, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* mai 2019;27(3):277-84.
 36. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* mai 2017;25(3):512-20.
 37. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev.* mars 2020;36 Suppl 1:e3272.
 38. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med [Internet].* 5 sept 2019 [cité 13 déc 2020];8(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780066/>

Tables and figures

Table 1: General characteristics of study population

	Overall (N= 39)	L-R (N=7)	HI-R (N=32)	<i>p-value*</i>
Gender, N (%)				
Male	33 (82.5)	7 (100)	26 (81.3)	0.57
Female	6 (17.5)	0	6 (18.7)	
Age, years	66 [62-70]	58 [51-67]	66 [61-70]	0.09
Smoke, n (%)				
Never	10 (25.6)	2 (28.6)	8 (25)	0.99
Active or weaned	29 (74.4)	5 (71.4)	24 (75)	
Diabetes type, n (%)				
Type 1	4 (10.3)	2 (28.6)	2 (6.3)	0.21
Type 2	34 (87.2)	5 (71.4)	29 (90.6)	
Other	1 (2.6)	0	1 (3.1)	
Duration of diabetes, years	19 [15-23]	22 [11-30]	19 [15-23]	0.63
HbA1c, %	8.4 [7-10]	8,6 [5.7-12,5]	8,4 [7-10.5]	0.89
Microangiopathy, n (%)	37 (94.9)	6 (85.7)	31 (96.9)	0.33
Nephropathy, n (%)	21 (53.8)	2 (28.6)	19 (59.4)	0.22
Albuminuria, mg/g of creatinuria	127 [16-415.5]	12.5 [4.3-277.5]	140 [22.3-584.5]	0.07
Retinopathy, n (%)	18 (47.4)	2 (28.6)	16 (50)	0.42
Peripheral neuropathy, n (%)	32 (82.1)	4 (57.1)	28 (87.5)	0.09
Comorbidity (<i>b</i>)				
≥ 1 cardiovascular risk factor, n (%)	37 (94.9)	7 (100)	30 (93.8)	0.99
High blood pressure, n (%)	31 (79.5)	5 (71.4)	26 (81.3)	0.62
Dyslipidemia, n (%)	30 (76.9)	6 (85.7)	24 (75)	0.99
Myocardial infarction history, n (%)	13 (33.3)	1 (14.3)	12 (37.5)	0.39
Stroke history, n (%)	3 (7.7)	0	3 (9.4)	0.99
Heart failure history, n (%)	6 (15.4)	1 (14.3)	5 (15.6)	0.99
Chronic renal failure, n (%)	14 (35.9)	2 (28.6)	12 (37.5)	0.99
Dialysis, n (%)	2 (5.1)	0	2 (6.3)	0.99
GFR MDRD, mL/min	69.5 [48.3-99.3]	74 [65.5-108.5]	69.5 [46.8-99.8]	0.56
Antidiabetic therapy,				
Biguanide, n (%)	20 (51.3)	4 (57.1)	16 (50)	0.99
Other oral therapy, n (%)	22 (56.4)	4 (57.1)	18 (56.3)	0.99
Insulin, n (%)	27 (69.2)	7 (100)	20 (62.5)	0.08

Antibiotics, Yes, n (%)	24 (61.5)	3 (42.9)	21 (65.6)	0.40
Cyclin	2 (5.1)	0	2 (6.3)	0.99
Quinolone	4 (10.3)	0	4 (12.5)	
Penicillin	17 (43.6)	3 (42.9)	14 (43.8)	
Cephalosporin	4 (10.3)	0	4 (12.5)	
Carbapenem	1 (2.6)	0	1 (3.1)	

Values are number n (%) or median [IQR]
 *: Comparison between L-R and HI-R groups
 IQR: interquartile ; GFR: glomerular filtration rate ; L-R: low Wifl score risk ; HI-R: high or intermediate Wifl score risk

Table 2: DFU characteristics

	Overall (N= 39)
Ulcer localization, n (%)	
Forefoot	15 (38.5)
Midfoot	3 (7.7)
Heel	1 (2.6)
Toe	19 (48.7)
Other	1 (2.6)
Deep tissues damage, n (%)	29 (74.4)
Duration of the wound, days	60 [21-180]
Resting systolic toe pressure, ratio	0.56 [0.42-0.78]
Ankle-brachial index, ratio	1.08 [0.79-1.25]
Diabetic foot history, n (%)	25 (64.1)
Artery disease, n (%)	20 (51.3)
Minor amputation history, n (%)	13 (33.3)
Wifl score (from 0 to 9)	4 (4-5)
Wifl group, N (%)	
Low risk	7 (17.9)
Intermediate risk	15 (38.5)
High risk	17 (43.6)

Values are number n (%) or median [IQR]
 IQR: interquartile

Table 3: Metabolic rate analysis

	Overall (N= 34)	L-R (N=6)	HI-R (N=28)	p-value*
Measured REE, kcal	1930 [1578-2080]	2028 [1864-2141]	1910 [1549-2057]	0.2
Measured REE/kg, kcal/kg	20.5 [17.5-22.3]	19.8 [18.8-21]	20.7 [17.1-22.4]	0.54
Calculated REE, kcal	1723 [1552-1888]	1862,7 [1784-1991]	1671 [1507-1852]	0.09
REE ratio, %	106.4 [98-118]	102 [98.2-106.7]	113.4 [96.6-119]	0.3
Metabolic status, n (%)				
Hypometabolic	3 (8.8)	0	3 (10.7)	0.99
Normometabolic	15 (44)	5 (83.3)	10 (35.7)	0.07
Hypermetabolic	16 (47)	1 (16.7)	15 (53.6)	0.18
VO2 variability, %	5 [3-7.5]	6.5 [4.5-7]	5 [3-7.5]	0.57
VCO2 variability, %	6 [4-7.8]	7 [6.3-9.3]	6 [4-7.8]	0.34
Respiratory quotient	0.76 [0.72-0.78]	0.8 [0.76-0.9]	0.76 [0.72-0.78]	0.12
Values are number n (%) or median [IQR] IQR: interquartile ; SD: standard deviation ; REE: resting energy expenditure				

Table 4: Clinical and biological nutritional parameters

	Overall (N= 39)	L-R (N=7)	HI-R (N=32)	p-value*
BMI, kg/m ²	29.4 [26.3-33]	32 [25.7-32.7]	29.2 [26.3-34.5]	0.98
Obesity, n (%)	18 (46.2)	4 (57)	14 (43.8)	0.68
Weight loss ≥ 10%, n (%)	6 (15.4)	2 (28.6)	4 (12.5)	0.3
Brachial circumference, cm	31 [29.2-34]	30.8 [28.6-32.4]	31 [29.1-34.1]	0.58
Hand grip strength, kg	29.1 [20.8-37.0]	38,1 [27.5-52.8]	26.1 [17.7-32.3]	0.02
SEFI score (from 0 to 10)	8 (7-9.8)	8.3 (7-8.9)	8 (7-10)	0.99
Heart rate, bpm	76 [68-84]	75 [72-7]	76 [68-88]	0,94
Malnutrition, n (%)	18 (46.2)	2 (28.6)	16 (50)	0.42
Including severe	12 (30.8)	1 (14.3)	11 (34.4)	0.40
Nutritional support, n (%)	23 (59)	5 (71.4)	18 (56.3)	0.68
ONS	20 (51.3)	4 (57.1)	16 (50)	0.99
Enteral support	3 (7.7)	1 (14.3)	2 (6.3)	0.46
Albumin, g/l	29 [25-32]	31.5 [24.5-35.3]	28.5 [25-32]	0.4
Transthyretin, g/l	0.14 [0.09-0.2]	0.16 [0.05-0.21]	0.14 [0.08-0.21]	0.8
Vitamin D, ng/ml	21 [10-24.5]	13 [6.5-21]	21 [10-25]	0.12
Vitamin C, μmol/l	17 [9-28]	9.5 [3-16]	19 [9-31]	0.23
Zinc, mg/l	0.58 [0.51-0.7]	0.68 [0.54-0.81]	0.58 [0.5-0.71]	0.55
Hemoglobin, g/dl	11.1 [10-12.1]	12.9 [11.6-13.6]	10.9 [9.7-11.9]	0.02
Values are number n (%) or median [IQR] ; *: Comparison between L-R and HI-R IQR: interquartile ; L-R: lower risk ; HI-R: high intermediate risk ; ONS : oral nutritional support				

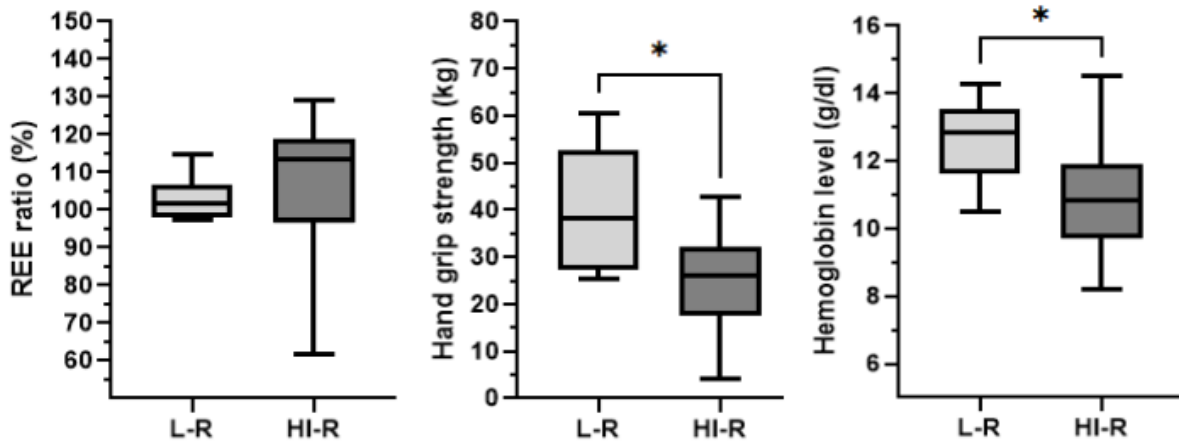


Figure 1: REE ratio, handgrip test and hemoglobin according to the low risk vs. high-intermediate risk Wifl groups

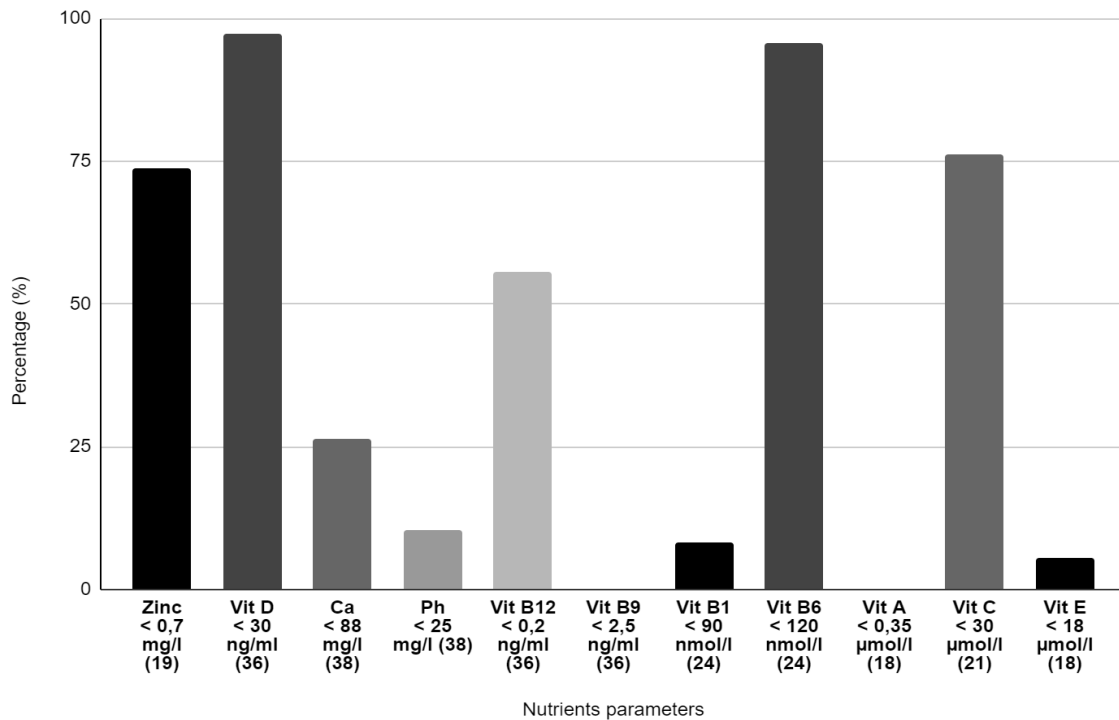


Figure 2: Frequency of micronutrients blood levels below normal values

IV. PERSPECTIVES ET CONCLUSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'association entre la gravité de l'ulcère du pied diabétique (UPD) grâce au score Wlfl, la dépense énergétique mesurée par calorimétrie indirecte et le statut nutritionnel. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui montre une fréquence élevée d'hypermétabolisme (47%) chez les patients atteints d'UPD. Nous n'avons cependant pas constaté d'association entre un score Wlfl élevé et l'existence d'une hypermétabolisme. Le faible effectif de l'étude et le déséquilibre entre les groupes score Wlfl faible versus score intermédiaire ou élevé ont certainement contribué à ce résultat. De plus, nous n'avons pas pu rapporter les résultats de mesure de la DER à la masse maigre, car nous ne disposions d'aucune étude de la composition corporelle. Dans ce contexte, l'existence d'une prévalence élevée d'obésité (46%) et de sarcopénie clinique (28%) ont pu contribuer à sous-estimer l'existence d'un hypermétabolisme. Par contre, nous avons constaté une force de préhension et un taux d'hémoglobine inférieurs dans le groupe des patients dont le score Wlfl était intermédiaire ou élevé versus faible.

Notre étude présente plusieurs points forts tels que le caractère prospectif ; l'utilisation d'un score validé pour la sévérité de l'UPD, l'utilisation d'une méthode fiable de mesure de la DER, la description détaillée du statut nutritionnel des patients. Cependant, elle comporte différentes faiblesses du fait de sa faible puissance statistique compte tenu de son effectif, du déséquilibre dans la répartition des groupes Wlfl et de l'absence d'évaluation de la masse maigre. Cette étude mériterait donc d'être poursuivie en y intégrant des patients atteints d'UPD moins sévères et en complétant leur évaluation par une étude de leur composition corporelle grâce à une impédancemétrie. Le caractère transversal de notre étude constitue une autre de ses limites puisque nous avons mélangé des patients indépendamment de l'initiation de leur prise en charge médicale. A cet effet, il

serait intéressant de suivre le devenir de cette cohorte afin de voir si l'existence d'un hypermétabolisme, d'une sarcopénie et d'une anémie se révèlent être des facteurs pronostics d'évolution de l'UPD et d'amputation.

Notre travail met en évidence le défi que représente l'étude d'une pathologie aussi complexe que l'ulcère du pied diabétique de par les nombreux facteurs impliqués dans sa cicatrisation mais également la difficulté d'obtenir une population homogène entre les différents stades de gravité. L'évaluation nutritionnelle de ces patients est également laborieuse puisque de nombreux facteurs confondants entrent en jeu : l'existence d'une artériopathie, d'un sepsis, la prise de poids sur syndrome oedémateux, l'insuffisance d'organe fréquemment associée qu'elle soit cardiaque, respiratoire ou rénale.

A l'heure de la médecine personnalisée, elle met également en avant l'intérêt de la calorimétrie indirecte, largement sous-utilisée, pour adapter plus finement la prise en charge nutritionnelle des patients diabétiques chez qui l'équilibre entre support nutritionnel et maintien d'une euglycémie peut parfois être délicat.

Notre prochain objectif sera donc de poursuivre ce travail avec un nombre de sujets inclus plus importants en y intégrant également des patients diabétiques sans trouble trophique qui constituera le seul moyen d'avoir des sujets dont le score Wfl sera très faible.

V. RÉFÉRENCES

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 12 janv 2005;293(2):217-28.
2. Complications et suivi du diabète : l'InVS réalise un bilan à partir des données de 3 millions de patients traités [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18622-complications-et-suivi-du-diabete-l-invs-realise-un-bilan-a-partir-des-donnees-de-3-millions-de-patients-traites.html>
3. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. oct 2008;51(10):1826-34.
4. Hunt NA, Liu GT, Lavery LA. The economics of limb salvage in diabetes. *Plast Reconstr Surg*. janv 2011;127 Suppl 1:289S-295S.
5. The Saint Vincent Declaration. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(S223):63-63.
6. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. mars 2020;36 Suppl 1:e3273.
7. Ha Van G. Pied diabétique - EM consulte [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/5-1-s2.0-S1155194118827421>
8. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. mars 2020;36 Suppl 1:e3276.
9. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. mai 2008;31(5):964-7.
10. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2007;44(4):562-5.
11. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Sherman R, Malas MB, Black JH, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. oct 2018;68(4):1096-103.
12. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg*. août 2017;66(2):488-498.e2.
13. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. janv 2014;59(1):220-234.e1-2.
14. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, et al.

- Predictive Ability of the SVS Wifl Classification System Following Infrapopliteal Endovascular Interventions for CLI. *J Vasc Surg.* sept 2016;64(3):616-22.
15. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* mars 2020;36 Suppl 1:e3266.
 16. Lepeut M. EM-Consulte. [cité 5 juill 2022]. La décharge du pied diabétique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1097787/la-decharge-du-pied-diabetique>
 17. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* mars 2020;36 Suppl 1:e3274.
 18. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* mars 2020;36 Suppl 1:e3283.
 19. Tarig E. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers - PubMed [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26804366/>
 20. Smith K, Collier A, Townsend EM, O'Donnell LE, Bal AM, Butcher J, et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: characterising the microbiome of ulcers. *BMC Microbiol.* 22 mars 2016;16(1):54.
 21. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* avr 2008;34(2):87-95.
 22. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. mars 2020 [cité 8 juill 2022];36(S1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3280>
 23. Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juill 2020;2020(7):CD011378.
 24. Behague A, Topolinski H, Elhadj H, Dufossez F, Baudoux F, Devemy F, et al. Pied diabétique et dénutrition. *Diabetes Metab.* mars 2013;39:A79.
 25. Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage.* oct 2004;50(10):54-63.
 26. Xie Y, Zhang H, Ye T, Ge S, Zhuo R, Zhu H. The Geriatric Nutritional Risk Index Independently Predicts Mortality in Diabetic Foot Ulcers Patients Undergoing Amputations. *J Diabetes Res.* 2017;2017:5797194.
 27. Zhang SS, Tang ZY, Fang P, Qian HJ, Xu L, Ning G. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis. *Exp Ther Med.* janv 2013;5(1):215-22.
 28. Rouland A, Fourmont C, Sberna AL, Aho Glele LS, Mouillot T, Simoneau I, et al. Malnutrition in type 2 diabetic patients does not affect healing of foot ulcers. *Acta Diabetol.* févr 2019;56(2):171-6.
 29. İmre E, Koçakgöl N, İmre E. Low handgrip strength is associated with diabetic foot disease in geriatric patients with type 2 diabetes. *Turk J Med Sci.* déc

2022;52(6):1854-62.

30. Lauwers P, Dirinck E, Van Bouwel S, Verrijken A, Van Dessel K, Van Gils C, et al. Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review. *Acta Clin Belg.* févr 2022;77(1):79-85.
31. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-d-e-l-adulte
32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165944/fr/diagnostic-de-la-denuitration-chez-la-personne-de-70-ans-et-plus
33. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* mars 1994;49(2):M85-94.
34. Label SFNCM. SEFI-nutrition. [cité 27 juill 2022]. SEFI-nutrition. Disponible sur: <https://www.sefi-nutrition.com/principe-sefi>
35. Thibault R, Goujon N, Le Gallic E, Clairand R, Sébille V, Vibert J, et al. Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at-risk. *Clin Nutr Edinb Scotl.* avr 2009;28(2):134-40.
36. Bouëtté G, Esvan M, Apel K, Thibault R. A visual analogue scale for food intake as a screening test for malnutrition in the primary care setting: Prospective non-interventional study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* janv 2021;40(1):174-80.
37. Russell L. The importance of patients' nutritional status in wound healing. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* mars 2001;10(6 Suppl):S42, S44-49.
38. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith APS, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: A prospective randomized controlled trial. *Diabet Med.* sept 2014;31(9):1069-77.
39. Eneroth M, Larsson J, Oscarsson C, Apelqvist J. Nutritional supplementation for diabetic foot ulcers: the first RCT. *J Wound Care.* juin 2004;13(6):230-4.
40. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet Lond Engl.* 12 nov 2005;366(9498):1736-43.
41. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds Compend Clin Res Pract.* déc 2015;27(12):327-35.
42. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 5 mars 2019;20(5):1119.
43. Pena G, Kuang B, Cowled P, Howell S, Dawson J, Philpot R, et al. Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv Wound Care.* 1 janv 2020;9(1):9-15.
44. Bechara N, Gunton JE, Flood V, Hng TM, McGloin C. Associations between Nutrients and Foot Ulceration in Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients.* 27 juill 2021;13(8):2576.
45. Kamble A, Ambad R, Padamwar M, Kakade A, Yeola M. To study the effect of

- oral vitamin D supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism. *Int J Res Pharm Sci.* 22 juin 2020;11:2701-6.
46. Afzali H, Jafari Kashi AH, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* mai 2019;27(3):277-84.
 47. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* mai 2017;25(3):512-20.
 48. Fontaine É, Péronnet F, Leverve X. *Métabolisme énergétique.* EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2008;5(2):1-16.
 49. Psota T, Chen K. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr.* mai 2013;67(5):436-42.
 50. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr.* nov 2005;82(5):941-8.
 51. Goran MI. Genetic influences on human energy expenditure and substrate utilization. *Behav Genet.* juill 1997;27(4):389-99.
 52. Day DS, Gozansky WS, Van Pelt RE, Schwartz RS, Kohrt WM. Sex hormone suppression reduces resting energy expenditure and β -adrenergic support of resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2005;90(6):3312-7.
 53. Maushart CI, Senn JR, Loeliger RC, Siegenthaler J, Bur F, Fischer JGW, et al. Resting Energy Expenditure and Cold-induced Thermogenesis in Patients With Overt Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 janv 2022;107(2):450-61.
 54. Garrel DR. Glucocorticoids and energy expenditure: relevance to the regulation of energy balance in man. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* mai 1997;13(5):482-3.
 55. Boothby WM, Sandiford I. Summary of the basal metabolism data on subjects with especial reference to the normal standards for estimation of the basal metabolic rate. *J Biol Chem.* déc 1922;54(4):783-803.
 56. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1918;4(12):370-3.
 57. Jansson S, Lie-Karlsen K, Stenqvist O, Körner U, Lundholm K, Tisell LE. Oxygen consumption in patients with hyperthyroidism before and after treatment with beta-blockade versus thyrostatic treatment: a prospective randomized study. *Ann Surg.* janv 2001;233(1):60-4.
 58. Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr.* nov 2016;70(11):1230-8.
 59. Barcellos PS, Borges N, Torres DPM. Resting energy expenditure in cancer patients: Agreement between predictive equations and indirect calorimetry. *Clin Nutr ESPEN.* avr 2021;42:286-91.

60. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg.* août 1998;228(2):146-58.
61. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg.* juin 2000;24(6):630-8.
62. Gürpınar F, Yılmaz M, Döşemeci L, Cengiz M, Ramazanoğlu A. Assessment of energy consumption by indirect calorimetric method and Harris–Benedict equation in patients with severe head injury. *Crit Care.* 2002;6(Suppl 1):P209.
63. Giantin V, Ceccon A, Enzi G, Sergi G, Perini P, Bussolotto M, et al. Heart rate and metabolic response to burn injury in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 1995;19(1):55-62.
64. Sergi G, Coin A, Mulone S, Castegnaro E, Giantin V, Manzato E, et al. Resting Energy Expenditure and Body Composition in Bedridden Institutionalized Elderly Women With Advanced-Stage Pressure Sores. *J Gerontol Ser A.* 1 mars 2007;62(3):317-22.
65. Atwater WO, Benedict FG. A Respiration Calorimeter With Appliances For The Direct Determination Of Oxygen. *Nutr Rev.* 27 avr 2009;41(11):353-6.
66. Mtaweh H, Taira L, Floh AA, Parshuram CS. Indirect Calorimetry: History, Technology, and Application. *Front Pediatr [Internet].* 19 sept 2018 [cité 13 déc 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157446/>
67. Auchter EC. Principles of nutrition and nutritive value of food. :42.
68. Jéquier E, Felber JP. Indirect calorimetry. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* nov 1987;1(4):911-35.
69. Quilliot D, Ronan T, Bachmann P, Guex E. SFNCM.org. [cité 27 juill 2022]. Traité de Nutrition Clinique. Disponible sur: <https://www.sfncm.org/boutique/product/135-traite-de-nutrition-clinique-numerique>
70. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med [Internet].* 5 sept 2019 [cité 13 déc 2020];8(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780066/>

AUTEURE : BUISSART-HANCQUART Emeline

Date de soutenance : 18 octobre 2023

Titre de la thèse : Association entre le score Wfl et la dépense énergétique chez des patients atteints d'ulcère de pied diabétique.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Diabétologie - Nutrition

DES : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition-Maladies métaboliques

Mots-clés : Dépense énergétique de repos, Ulcère de pied diabétique, Hypermétabolisme, Dénutrition, Sarcopénie, score Wfl.

Résumé :

Contexte et objectifs : En cas d'escarre, la dénutrition favorise le retard de cicatrisation et augmente le risque d'infection de la plaie à l'origine d'un hypermétabolisme. L'objectif était de montrer l'existence d'une association entre la gravité de l'ulcère du pied diabétique (UPD), la dépense énergétique de repos (DER), et l'état nutritionnel des patients diabétiques.

Matériel et méthodes : Etude prospective observationnelle monocentrique au CHU de Lille entre janvier 2021 et juillet 2023. La sévérité de la plaie était établie selon le score Wfl définissant le risque d'amputation à 1 an. La DER était mesurée par calorimétrie indirecte (CI) et exprimée en % de la DER théorique selon la formule de Harris et Benedict, un ratio de DER (RDER) $\geq 110\%$ définissant un hypercatabolisme. Les paramètres cliniques et sanguins (albumine, transthyrétine, hémoglobine, vitamines) étaient recueillis. Les patients à faible risque d'amputation (groupe FR) ont été comparés à ceux dont le risque était intermédiaire ou élevé (groupe RIE). Les données quantitatives exprimées en médiane [Interquartile Q1-Q3] analysées par test de Mann-Whitney, les qualitatives exprimées en % par test du Chi-2 ou de Fisher.

Résultats : Les 39 patients étudiés étaient en majorité des hommes de 66 ans [61,5-70], diabétiques de type 2 (87%) depuis 19 ans, avec une HbA1c de 8,5% [7-10,3]. Le score Wfl était de 4 [4-5], se répartissant en 17,9% de risque faible, 38,5% d'intermédiaire et 43,6% d'élevé. On constatait une perte de poids $\geq 10\%$ dans 15,4% des cas, un handgrip inférieur au seuil dans 28,2% des cas, un SEFI à 8 [7-9,8]. L'albumine et la transthyrétine étaient ≤ 35 g/L et 0,20 mg/L dans 90% et 71% des cas. 46,2% des patients étaient dénutris dont 67% de dénutrition sévère. Le RDER des 34 patients ayant bénéficié d'une CI exploitable était de 106% [98-118] définissant un hypermétabolisme chez 47% des patients. Il était comparable entre les groupes FR et RIE (102% [98-107] vs. 113% [97-119]). Ces deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des variables étudiées exceptées pour le HG (38 kg [28-53] vs. 26 kg [18-32], $p=0,02$) et pour l'hémoglobine (12,9 g/dL [11,6-13,6] vs. 10,9 g/dL [9,7-11,9], $p=0,02$) qui étaient meilleurs dans le groupe FR.

Conclusion : L'étude d'un nombre limité de patients atteints d'UPD suggère que la sarcopénie et l'anémie, mais pas l'hypermétabolisme, sont associées à un risque plus élevé de score Wfl prédisant le risque d'amputation à 1 an.

Composition du Jury :

Présidente : Pr Anne VAMBERGUE

Assesseurs : Pr Eric SENNEVILLE

Dr Florence BAUDOUX

Directeur de thèse : Pr David SEGUY