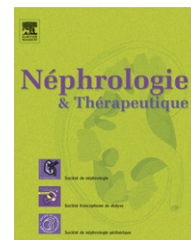


Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

## ÉDITORIAL

## Leçons de l'étude NPPD

## FINEs, French intradialytic nutrition evaluation study

## MOTS CLÉS

Hémodialyse ;  
Dénutrition ;  
Albumine ;  
Transthyrétine ;  
Compléments  
nutritionnels oraux ;  
Nutrition ;  
Parentérale  
perdialytique ;  
Survie ;  
Handicap ;  
Hospitalisation

## KEYWORDS

Hemodialysis;  
Malnutrition;  
Albumin;  
Transthyretin;  
Oral nutritional;  
Complements;  
Nutrition;  
Parenteral perdialectic;  
Survival;  
Handicap;  
Hospitalisation

Depuis le début des années 1980, l'état nutritionnel est considéré comme un déterminant de la survie en dialyse. Plusieurs paramètres nutritionnels ont fait la preuve de leur valeur pronostique, les plus pertinents étant les marqueurs protéiques, albumine et transthyrétine (préalbumine) sériques en particulier. Ainsi, la mortalité annuelle en dialyse, de l'ordre de 10 à 15 % en l'absence de dénutrition, est proche de 30 % chez le patient dénutri [1,2]. La dénutrition du patient dialysé relève de deux mécanismes [3]. La dénu-

trition primaire est due à une insuffisance des apports alimentaires, en rapport avec une fréquente anorexie et souvent liée à un état dépressif, aux hospitalisations répétées et à la polymédication. La dénutrition dite secondaire est due aux anomalies du métabolisme des nutriments qui accompagnent l'insuffisance rénale terminale et son traitement : insulino-résistance, acidose, inflammation, androgénopénie, anomalies des facteurs de croissance et effets de la dialyse sur le métabolisme protéique, qui associent une réduction de la protéosynthèse et une activation de la protéolyse.

La fréquence et l'impact pronostic de la dénutrition en hémodialyse ont suscité la publication par les sociétés savantes (National Kidney Foundation, European Dialysis Transplantation Association, European Society of Clinical Nutrition and Metabolism) de recommandations concernant les apports nutritionnels souhaitables chez l'hémodialysé [4]. Les apports énergétiques recommandés dans cette population sont de 30 à 35 kcal/kg par jour, en fonction de l'âge et du niveau d'activité physique et l'apport protéique de 1,1 à 1,4 g de protéines/kg par jour. Les enquêtes diététiques pratiquées chez l'hémodialysé dénutri montrent que, le plus souvent, le déficit nutritionnel prédomine sur l'apport énergétique qui est de l'ordre de 20 à 25 kcal/kg par jour. L'apport protéique, de 0,8 à 1 g/kg par jour, est également déficitaire, mais à un moindre degré.

Il a été montré que le suivi diététique régulier permettait d'améliorer l'état nutritionnel des patients dialysés. Lorsque l'insuffisance d'apport alimentaire persiste malgré le conseil diététique, plusieurs méthodes d'intervention nutritionnelle ont été préconisées comme suit [5] :

- compléments oraux ;
- nutrition parentérale perdialytique (NPPD) et ;
- nutrition entérale.

L'administration de compléments oraux et la NPPD permettent de combler l'écart entre les ingesta réels et les apports recommandés, qui est de l'ordre de 5 à 10 kcal et 0,2 à 0,4 g de protéines/kg par jour lorsque les ingesta spontanés ne sont pas inférieurs à 20 kcal/kg par jour. Les effets

métaboliques et nutritionnels de l'administration de compléments oraux et de la NPPD ont été évalués [6]. Il a ainsi été montré que ces deux modes de support nutritionnel permettent de contrebalancer les effets de l'hémodialyse sur le métabolisme protéique musculaire. De même de multiples études, dont plusieurs ont été conduites de manière contrôlée et randomisée, ont démontré que les compléments oraux et la NPPD sont capables d'améliorer l'état nutritionnel [3]. Trois questions restaient cependant en suspens et sont les suivantes :

- les compléments oraux ayant sur la NPPD l'avantage de leur caractère plus physiologique et leur moindre coût, quand prescrire la NPPD ?
- l'administration d'un support nutritionnel, permet-il d'améliorer la survie de l'hémodialysé dénutri et, en particulier, l'amélioration des marqueurs nutritionnels obtenue pendant le support nutritionnel prédit-elle une meilleure survie ?
- peut-on identifier des paramètres prédictifs de la réponse au support nutritionnel ?

L'étude NPPD, effectuée au sein du groupe de recherche nutrition et hémodialyse (CRNH), a permis d'apporter des réponses à ces questions [7]. Cette étude prospective, contrôlée, randomisée, en intention de traiter, a eu pour premier objectif d'évaluer, chez le patient hémodialysé dénutri, l'effet de la NPPD sur la morbidité et la mortalité. Le second objectif était de déterminer les facteurs prédictifs de la survie chez l'hémodialysé dénutri recevant un support nutritionnel. Cent quatre-vingt-six patients hémodialysés dénutris, traités dans 38 centres d'hémodialyse, ont été inclus. Le diagnostic de dénutrition était porté lorsque deux des quatre critères suivants étaient présents :

- albuminémie inférieure à 35 g/l ;
- transthyrétinémie (préalbuminémie) inférieure à 300 mg/l ;
- indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 ;
- amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel dans les six derniers mois.

Deux groupes de 93 patients ont été considérés : un groupe témoin recevant des compléments oraux (5,4 kcal et 0,42 g de protéine/kg par jour) pendant un an et un groupe traité (groupe NPPD) recevant en sus des compléments oraux une NPPD (13,8 kcal et 0,62 g d'acides aminés/kg par dialyse) d'une durée d'un an également. Il n'a pas été considéré de groupe témoin sans support nutritionnel. Ce choix éthique devait être conforté par l'analyse de l'évolution spontanée des marqueurs nutritionnels avant l'entrée dans l'étude, qui montrait une rapide détérioration. Les patients ont été suivis pendant deux ans, année de traitement incluse. Le critère principal de jugement était la mortalité à deux ans et les critères secondaires étaient le taux d'hospitalisation, le score de Karnofsky et les marqueurs nutritionnels, IMC, albuminémie et transthyrétinémie.

L'étude de la compliance aux deux supports nutritionnels a été riche d'enseignement. Elle a permis d'observer une bonne compliance aux compléments oraux, variant entre 60

et 75 % pendant toute la durée du traitement, sans différence entre les deux groupes. Parallèlement, l'observance de la NPPD, dont on pouvait penser qu'elle serait proche de 100 %, diminuait pendant le suivi, 40 % des patients ne recevant plus le traitement au bout d'un an. Les causes de l'arrêt de la NPPD étaient les suivantes :

- une interruption du traitement par le praticien du fait d'une amélioration de l'état nutritionnel dans sept cas ;
- la demande du patient dans neuf cas ;
- un effet secondaire attribué à la NPPD dans 11 cas (nausées, crampes, hypertriglycéridémie, douleur au niveau de la fistule) ;
- d'autres raisons dans cinq cas.

Il est à noter que la survenue d'effets secondaires était similaire dans les groupes NPPD et témoin. L'analyse en intention de traiter des paramètres nutritionnels a montré, dans les deux groupes, une amélioration significative de l'IMC, de l'albuminémie et de la transthyrétinémie, sans différence intergroupe. Cette amélioration se produisait pendant les trois premiers mois et se poursuivait jusqu'au dix-huitième mois de suivi pour l'albumine et jusqu'à la fin du suivi pour la transthyrétine. De manière concordante avec l'évolution de l'état nutritionnel, la mortalité, de 22,6 et 40,3 % à un et deux ans, n'était pas différente dans les deux groupes. Ainsi, les compléments oraux permettaient d'obtenir un effet nutritionnel net et durable et l'ajout de la NPPD apparaissait sans influence sur l'évolution des marqueurs nutritionnels, la morbidité et la mortalité.

Cette étude avait également pour objectif d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de la survie de l'hémodialysé dénutri recevant un support nutritionnel. Pour cette analyse, les deux groupes se comportant de manière identique, l'ensemble de la population a été regroupé. L'analyse multivariée selon le modèle de Cox a montré que quatre paramètres possédaient une valeur prédictive indépendante pour la survie. Trois de ces paramètres étaient de fait des témoins de la sévérité du statut initial du patient : nombre de comorbidités et valeurs de l'albuminémie et de la créatininémie pré-dialytique. De manière plus intéressante, le quatrième paramètre était l'évolution de la transthyrétinémie pendant le support nutritionnel : l'élévation de la transthyrétine plasmatique égale ou supérieure à 30 mg/l au cours des trois premiers mois de support nutritionnel était associée à une réduction de 54 % du risque de décès à deux ans. Ainsi, cette étude montrait pour la première fois chez l'hémodialysé que l'amélioration de l'état nutritionnel, obtenue par une intervention nutritionnelle, était associée à une amélioration de la survie. De plus, l'amélioration nutritionnelle était associée à une réduction du taux d'hospitalisation et du degré handicap. Dans cette étude, l'augmentation de la transthyrétine plasmatique, au moins égale à 30 mg/l en trois mois a été observée chez 50 % des patients.

L'étude NPPD a également permis d'évaluer l'influence de l'état inflammatoire et de la présence d'un diabète sur la réponse à l'intervention nutritionnelle. Dans la population étudiée, la médiane de la C-réactive protéine plasmatique (CRP) était de 10 mg/l. Lorsque les patients étaient séparés en deux groupes, inflammatoire (CRP supérieure ou égale à

10 mg/l) et non inflammatoire (CRP inférieure à 10 mg/l), il est apparu que la réponse à la rénutrition n'était pas affectée par la présence d'une inflammation ainsi définie. De plus, la valeur de la CRP n'était pas corrélée avec le pronostic. Les patients diabétiques répondaient également à la rénutrition mais leur réponse, en termes d'IMC et albuminémie, était plus faible qu'en l'absence de diabète. De plus, chez les patients diabétiques, l'amélioration de l'état nutritionnel, et particulièrement de la transthyrétine, n'était pas associée à une meilleure survie. Ce résultat décevant était en accord avec un travail précédant du GRNH qui montrait que la dénutrition protéique, bien que plus fréquente chez le dialysé diabétique, n'était pas un facteur déterminant de la survie.

Ainsi, l'étude NPPD a permis d'aboutir à quatre conclusions principales :

- chez l'hémodialysé dénutri, il n'y a pas d'avantage à ajouter la NPPD au complément oral, en termes de réponse nutritionnelle, de morbidité et de mortalité ;
- l'administration de compléments oraux est suivie par une amélioration franche et prolongée des marqueurs nutritionnels, indépendamment de la valeur de la CRP ;
- l'amélioration de l'état nutritionnel, apprécié par une élévation de la transthyrétine supérieure ou égale à 30 mg/l, est associée à un doublement de la survie à deux ans ;
- l'absence d'amélioration de l'état nutritionnel, évaluée par l'élévation de la transthyrétine, pendant les trois premiers mois de l'intervention nutritionnelle et la présence d'un diabète sont des facteurs de non réponse en terme de survie.

En pratique clinique, l'étude NPPD aide principalement à clarifier la prise en charge de la dénutrition en dialyse en démontrant l'intérêt du support nutritionnel : celui-ci est capable d'améliorer l'état nutritionnel et par là même, la survie. Si l'on doit tirer des leçons de cette étude, la première est que, parallèlement au suivi diététique, un support nutritionnel doit être proposé à l'hémodialysé dénutri, selon les critères définis plus haut, et ce, indépendamment de l'état inflammatoire. La seconde leçon, qui concerne la stratégie du support nutritionnel, est que les compléments oraux doivent être administrés en premier lieu parce qu'ils sont bien acceptés et parce que leur efficacité est démontrée. La NPPD reste logiquement indiquée chez les patients n'acceptant ou ne tolérant pas les compléments oraux, ce qui représente 30 à 40 % d'entre eux. Il convient de souligner que la limite de cette approche est la hauteur des ingesta spontanés. Lorsque ceux-ci sont inférieurs à 20 kcal/kg par jour, un support nutritionnel plus substantiel doit être mis en œuvre pour couvrir les besoins, en règle sous forme d'une nutrition entérale.

Les résultats de l'étude NPPD confortent sur l'efficacité de l'intervention nutritionnelle et permettent de mieux en codifier la prescription. Cet acquis ne représente toutefois qu'une étape dans l'évolution du traitement de la dénutrition en dialyse. D'autres approches sont actuellement émergentes, qui visent à améliorer l'appétit, à réduire le catabolisme et/ou à améliorer la synthèse protéique. La dialyse quotidienne, qui induit une libéralisation des ingesta

et une amélioration de l'état nutritionnel, doit être évaluée comme un traitement possible de la dénutrition dans certaines conditions [8]. Certaines molécules orexigènes, telles que les inhibiteurs des récepteurs 4 de la mélanocortine constituent une autre perspective [9]. Comme le montrent certains résultats préliminaires obtenus avec l'administration de pentoxifylline, la lutte contre le rôle de l'inflammation dans le catabolisme protéique constitue également une autre approche [10]. De même, l'accrétion protéique pourrait être améliorée par l'administration de certains acides aminés capables de promouvoir la synthèse protéique ou par le type et les modalités de l'apport protéique comme cela est montré chez le sujet âgé [11,12]. L'association de l'intervention nutritionnelle à l'exercice et/ou à l'administration d'androgènes ou de facteurs de croissance est également une voie prometteuse [13,14]. Ainsi, dans la lutte contre la dénutrition en dialyse, les perspectives thérapeutiques sont nombreuses. Parmi elles, l'approche multimodale, associant support nutritionnel, exercice et hormones anabolisantes à visée substitutive, a montré son intérêt au cours d'autres maladies cachectisantes et paraît devoir être testée chez l'hémodialysé [15].

## Références

- [1] Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:912–20.
- [2] Combe C, Chauveau P, Laville M, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 French patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S81–8.
- [3] Cano N, De Précigout V, Chauveau P, Aparicio M. Nutrition et insuffisance rénale chronique. In: Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Nourrir l'homme malade*. Paris: Springer; 2006. p. 893–910.
- [4] Fouque D, Vennegoor M. Ter Wee Pea. EBP guideline in nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:ii45–87.
- [5] Cano N. Nutritional supplementation in adult patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:103–5.
- [6] Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS, et al. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E954–65.
- [7] Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583–91.
- [8] Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1555–60.
- [9] Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005;115:1659–65.
- [10] Biolo G, Ciocchi B, Bosutti A, Situlim R, Toigo G, Guarnieri G. Pentoxifylline acutely reduces protein catabolism in chronically uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1162–72.
- [11] Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1856–62.
- [12] Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for

the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250–8.

- [13] Johansen KL, Mulligan K, Schambelan M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:1275–81.
- [14] Garibotto G, Barreca A, Russo R, et al. Effects of recombinant human growth hormone on muscle protein turnover in malnourished hemodialysis patients. *J Clin Invest* 1997;99:97–105.
- [15] Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791–7.

Noël J.M. Cano<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>*Service de nutrition, hôpital G.-Montpied,  
CHU de Clermont-Ferrand,  
63003 Clermont-Ferrand, France*

<sup>b</sup>*Faculté de médecine, université Clermont-1,  
63001 Clermont-Ferrand, France*

<sup>c</sup>*CRNH d'Auvergne, 58, rue Montalembert,  
B.P. 321, 63009 Clermont-Ferrand cedex, France*

*Adresse e-mail : [noel.cano@clermont.inra.fr](mailto:noel.cano@clermont.inra.fr)*

4 novembre 2007