



Bénéfices / risques des apports hyperprotéiques Chez le dénutri

Dr Corinne Bouteloup
CHU Estaing
Clermont-Ferrand



Introduction



- **Apports normoprotéiques = sujet sain**

OMS 2007

Besoins protéiques = 0,66 g/kg par jour

ANSES 2007

Apports nutritionnels conseillés = 0,83 g/kg par jour

10 à 15% AET

- **Apports hyperprotéiques**

> 1 g/kg par jour

> 15% AET → 20% ou + AET

*FAO/WHO/ONU World Health Organ Tech Rep Ser 2007
ANSES ANC protéines 2007*

Introduction



Bases physiopathologiques pour un apport hyperprotéique

- Agression ⇒ ↗ Besoins protéiques
 - ↘ synthèse
 - ↗ catabolisme (musculaire)
 - ↗ besoin AAE → Glutamine, Alanine

Catabolisme protéique musculaire, modulé par médiateurs pro-inflammatoires (TNF α , IL6...) non réversible par la nutrition

Apports protéiques = support à la synthèse protéique

- ◆ musculaire
- ◆ hépatique
- ◆ système immunitaire

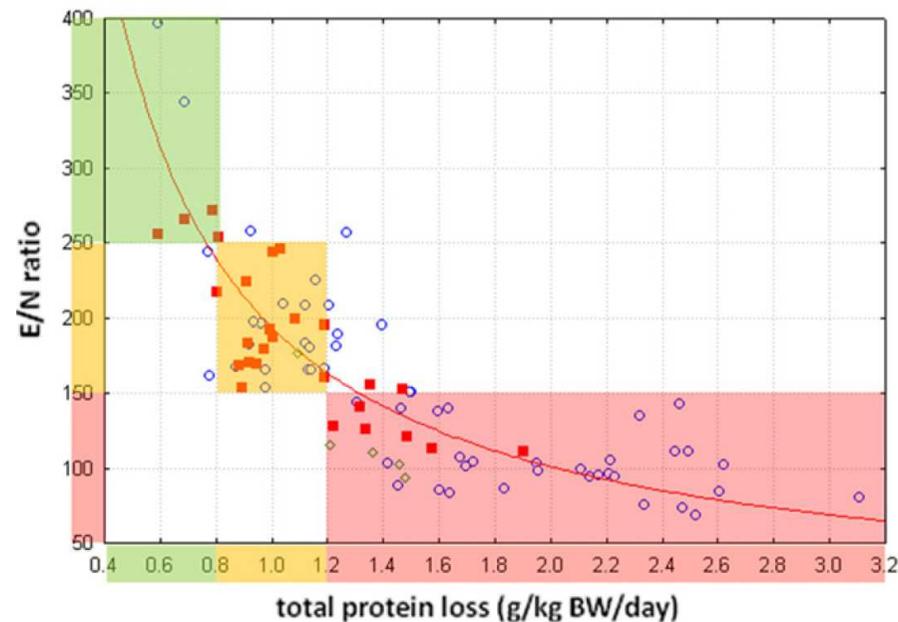
Introduction



Bases physiopathologiques pour un apport hyperprotéique

- Le rapport calorico/azoté n'est pas le même chez le sujet sain et le malade.

- Le rapport calorico/azoté diminue de façon continue avec l'augmentation des pertes protéiques.



91 cohortes	n	DET kcal/kg/j	Perte Prot T g/kg/j
Patients	881	31,2 ± 7,2	1,5 ± 0,57
Sujets sains	266	35,6 ± 4,3	0,94 ± 0,24

*Braga Clin Nutr 2009 ;
Kreymann Clin Nutr 2012*

Introduction

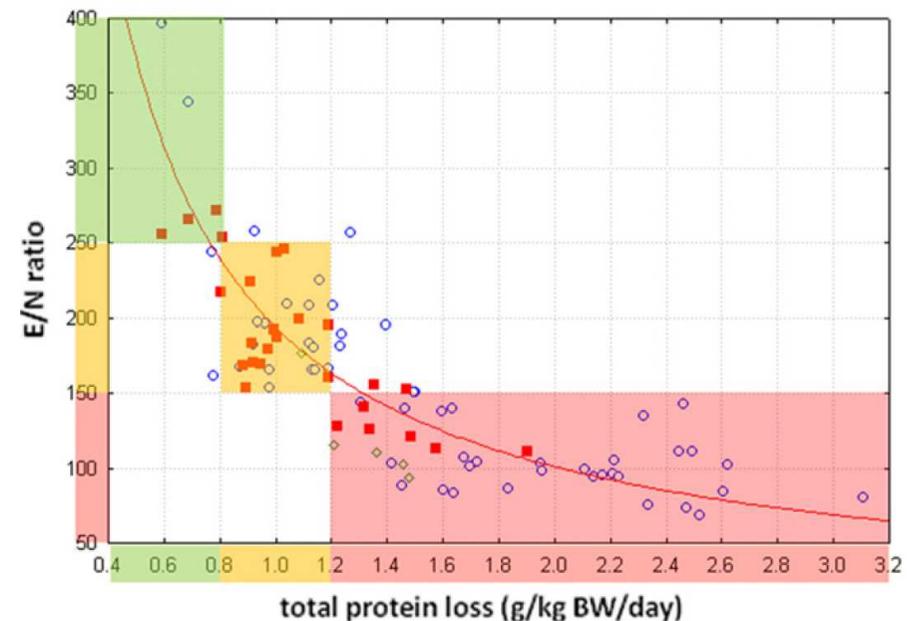
Bases physiopathologiques pour un apport hyperprotéique

Rapport calorico-azoté optimal pour l'anabolisme chez le sujet sain
= 300 soit 50 kcal/g de protéines
chez le malade agressé
= 100-200 soit 16-32 kcal/g

Si apport énergétique trop faible
⇒ bilan azoté négatif

Le bilan protéique dépend alors de l'apport protéique qui devra être augmenté.

Kreymann Clin Nutr 2012



91 cohortes	n	DET kcal/kg/j	Perte Prot T g/kg/j
Patients	881	31,2 ± 7,2	1,5 ± 0,57
Sujets sains	266	35,6 ± 4,3	0,94 ± 0,24

Bénéfices des apports hyperprotéiques chez le dénutri

■ Oncologie

Les recommandations

- SFNEP RPC Nutrition et cancer 2012
1,2 à 1,5 g/ kg par jour
- ESPEN Guidelines NE 2006 et NP 2009
> 1g/kg par jour et cible à 1,2-2 g/kg par jour

A noter : Avis d'experts ou faible grade

Arends et al Clin Nutr 2006 ; Bozzetti F, et al. Clin Nutr 2009 ; Senesse P, et al. Nutr Clin Métabol 2012 ; Bozzetti Crit Rev Oncol Hematol 2013

Bénéfices des apports hyperprotéiques **Oncologie**

Etudes isotopiques du métabolisme protéique - court terme

Patients dénutris (PP = 8,5 à 22%) avec cancers variés ; n = 3-43 / étude

Apport intraveineux d'AA		AA g/kg/j
Synthèse corps entier	↗ ↘/=	2,0 1,25-1,7
Catabolisme corps entier	↘/=	1,25-1,7
Synthèse musculaire	↗ =	1,4 - 2,0 1,25-2,0
Catabolisme musculaire	=	1,4-1,7

Apport oral d'AA

6 patientes avec cancer ovarien opéré (> 6 mois), dénutries (PP > 10%) ;
Chimiothérapie en cours

40 g d'AA (30 ml/10mn sur 3h) ⇒ synthèse protéique musculaire ↗
vs basal catabolisme =
bilan protéique net nul (vs négatif)

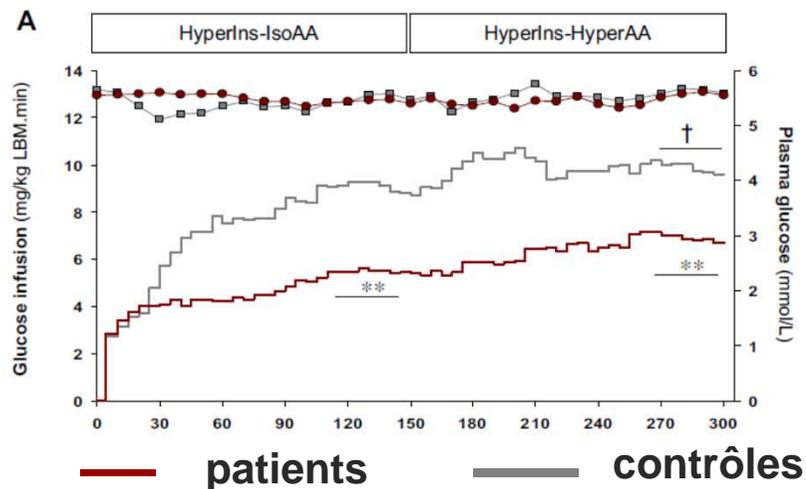
Burt ME et al Cancer 1984 ; Jeevanandam M et al JPEN 1988 ; Hytlander A et al. Eur J Cancer 1991 ; Shaw JHF et al. Surgery 1991 ; Bozzetti F et al. Tumori 2000 ; Dillon et al Clin Nutr 2007 ; Bozzetti F et al. Clin Nutr 2013.

Bénéfices des apports hyperprotéiques **Oncologie**

Winter A et al Clin Nutr 2013

10 patients (P) avec cancer du poumon
dénutrition modérée PP>5%
10 contrôles (C) (id âge, sexe, IMC, tabac)
Clamp hyperinsulinique, euglycémique,
iso/hyperaminoacidémique

↘ captation du glucose
= Insulino résistance chez les patients



Métabolisme protéique

	Basal	IsoAA	HyperAA
Synthèse	C = P	→ C = P	↑↑ C = P
Oxydation	C = P	↑ C = P	↑↑ C = P
Catabolisme	C = P	↓↓ C ↓ P P<0,05	→ C = P

Bilan protéique net

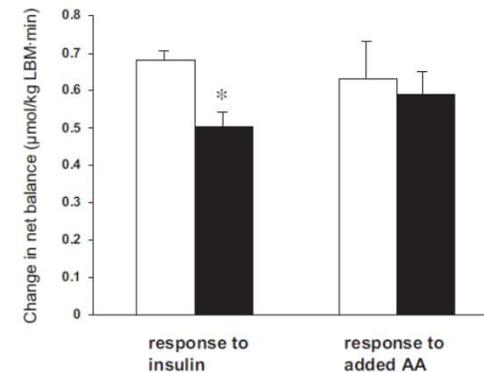


Fig. 3. Change in whole-body net leucine balance in response to the hyperinsulinemic, euglycemic, iso/hyperaminoacidemic clamp. Bars are means ± SEM. White bars: Controls; Black bars: NSCLC. Net balance = synthesis – breakdown. *p < 0.05 versus controls by ANCOVA with adjustment for the change in insulin.

Bénéfices des apports hyperprotéiques **Oncologie**

Etudes cliniques

De Cicco et al JPEN 1993

- Greffe de CSH dénutris et non dénutris
- NP 35 kcal/kg/j et **1,4 g prot/kg/j** vs AO standard

➤ Albumine, RBP, bilan azoté

seulement chez les patients dénutris sous NP

Bénéfices des apports hyperprotéiques **Oncologie**

Lundholm K, et al. Cancer 2004

309 patients avec K digestifs ; PP 9-10% avec survie > 6 mois et traitement > 2 mois ; traitement par AINS +/- EPO

Traités = Conseils diététiques + CNO +/- NP \Rightarrow apports protéiques estimés à **1,4-1,7 g/kg par jour** (pendant une durée médiane de 46 jours)

Contrôles = AO habituelle

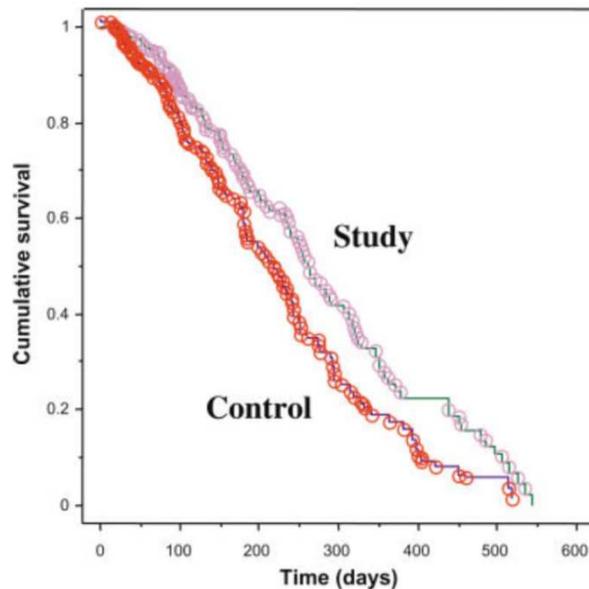


FIGURE 1. Survival data for the study (nutritional support) and control groups over the course of follow-up ('as-treated' analysis; $P < 0.001$).

Amélioration de la balance énergétique
Augmentation de la masse grasse
Augmentation de la capacité maximale d'exercice

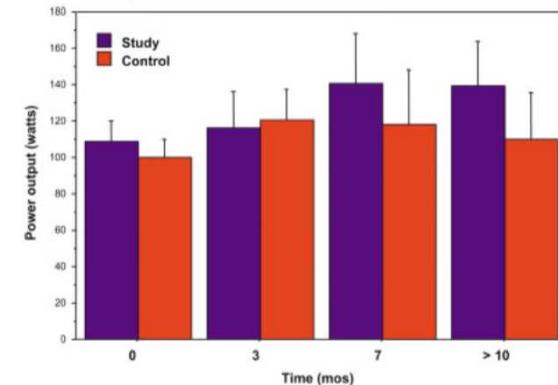


FIGURE 4. Maximum exercise capacity (power output) in the study (nutritional support) and control groups over the course of follow-up ('as-treated' analysis using survival as a covariate; $P < 0.04$).

Bénéfices des apports hyperprotéiques **Oncologie**

L'apport protéique optimal pour les patients atteints de cancer n'est, à l'heure actuelle, encore pas déterminé.

Au vu des quelques études métaboliques et cliniques,

Chez les patients sévèrement dénutris, le niveau d'apport d'acides aminés permettant d'obtenir un bilan azoté positif devrait être **proche de 1,8-2g/kg par jour** avec 50% d'acides aminés essentiels (et 50% acides aminés ramifiés)

Chez les patients moins sévèrement dénutris, des apports de **1,25-1,7 g/kg** par jour semblent toutefois nécessaires pour obtenir un effet clinique.

Bozzetti F, et al. Clin Nutr 2013 ; Bozzetti Crit Rev Oncol Hematol 2013

Bénéfices des apports hyperprotéiques

■ Péri-opératoire

Les recommandations

- SFNEP/SFAR RPC Nutrition péri-opératoire 2010
1,25 à 1,56 g/kg par jour
- ESPEN Guidelines NP 2009
1,5 g/kg poids idéal par jour ou 20% AET (niveau B)

*Braga M, et al. Clin Nutr 2009 ;
Senesse P, Chambrier C Nutr Clin Metabol 2010*

Bénéfices des apports hyperprotéiques Péri-opératoire

468 patients modérément à sévèrement dénutris (SGA B ou C)
Chirurgie pour cancer gastrique ou colorectal

	n = 235 NE et/ou NP 25 kcal GL /kg/j et 1,56 g prot /kg/j 8-10 j pré-op (+ AO) 7 j post-op	n=233 pré-op AO std hôpital post-op NP 600 kcal GL+ 60g AA	P
Complications postopératoires	18,3 %	33,5 %	0,012
Complications septiques majeures	14,9%	27,9%	0,011
Mortalité	2,1 %	6,0 %	0,003
Durée totale d'hospitalisation	22 j	29 j	0,014

Bénéfices des apports hyperprotéiques Péri-opératoire

90 patients avec cancer digestif et perte pondérale $\geq 10\%$

	n = 43 NPT ~ 34 kcalGL/kg/j + 1,56 g AA /kg/j pré-op (10 j) post-op (9 j)	n = 47 pré-op AO (hôpital) post-opératoire NP 940 kcal GL + 85 g AA jusqu'au BHA	P
Complications (% de pts)	37%	57 %	0,03
Complications infectieuses	19	28	NS
Complications non infectieuses (% de pts)	6	23	0,02
Nb de décès	0	5	0,05

Bénéfices des apports hyperprotéiques

■ Réanimation

Les recommandations

- SFAR/SRLF/SFNEP RFE Nutrition et réanimation 2014
1,2 à 1,5 g/ kg par jour (accord fort)
- ESPEN Guidelines NE 2006 et NP2009
1,3-1,5 g/kg/j
- SCCM/ASPEN Guidelines ICU 2009
1,2 – 2 g/kg/j

*Lefrant Y et al Ann Fr Anesth Réa 2014 ;
Singer P et al Clin Nutr 2009 ;
McClave, et al JPEN 2009*

Bénéfices des apports hyperprotéiques Réanimation

Hoffer et Bistrain AJCN 2012 revue systématique

13 études sur les effets de différents apports en AA : 12 prospectives
/ 1 rétro ; 4 randomisées ; 0 aveugle ; 1 à plusieurs points faibles
méthodologiques

Apports en AA : 0 à 2,5 g/kg/j

- ↪ Quand les apports en protéines/acides aminés augmentent
 - Amélioration du bilan azoté
 - du turnover protéique
 - du devenir clinique (2 études)

Résultats possiblement meilleurs avec un apport à 2 -2,5 g/kg/j

Bénéfices des apports hyperprotéiques Réanimation

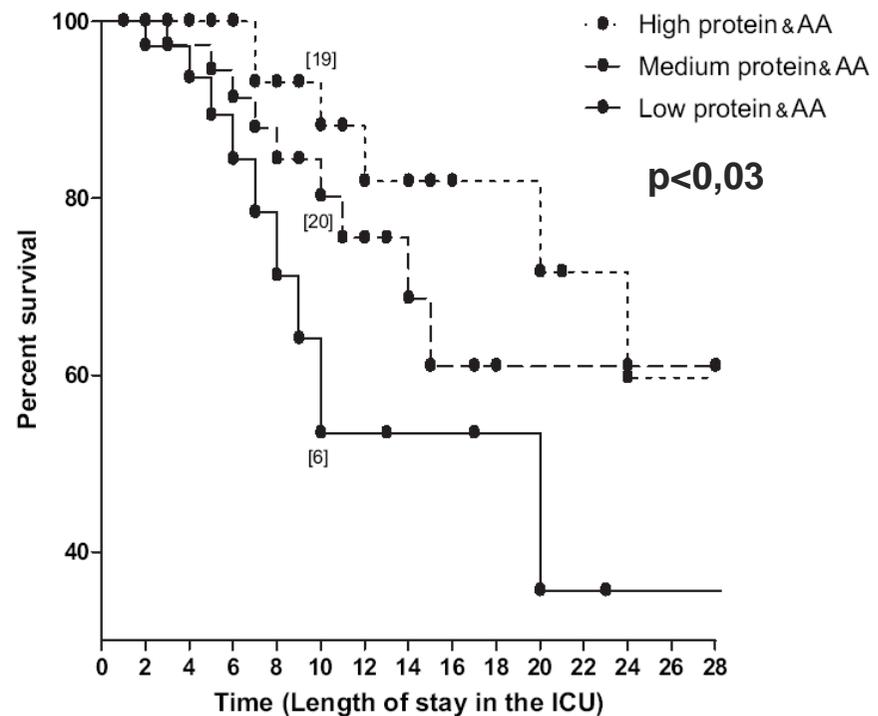
■ *Allingstrup et al Clin Nutr 2012*

Etude de cohorte prospective observationnelle

113 patients USI médicale et chirurgicale

	AA g/kg/j	Kcal/kg
LP (n=37)	0,79 ± 0,29	21,7 ± 6,7*
MP (n= 38)	1,06 ± 0,23	24,7 ± 5,7
HP (n= 38)	1,46 ± 0,29	27,2 ± 6,7*
	p<0,001	*p<0,001

Survie



Pas de corrélation avec l'apport énergétique, la DERm le bilan azoté ou énergétique

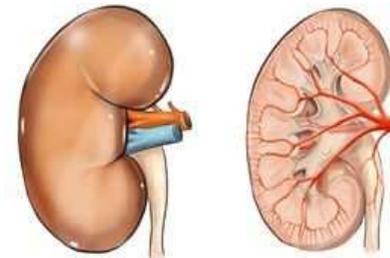
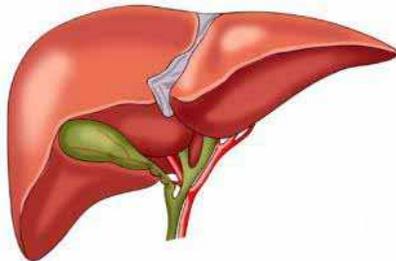
Risques des apports hyperprotéiques

■ Métabolisme protéines/AA

↗ apports protéines/aa ⇒ ↗ synthèse protéique
mais ↗ oxydation plus forte

↗ production ammoniacque
↗ synthèse d'urée

↗ élimination déchets azotés



Coût énergétique
1 urée = 4 ATP (- 3 ATP/NADH)

Surcharge glomérulaire et tubulaire

Risques des apports hyperprotéiques

■ En pratique

- Pas de données vraiment convaincantes sur les risques d'un apport trop élevé en protéines
- Athlètes (entraînement en force) : consommation jusqu'à 4g/kg/j sans conséquence et apports jusqu'à 8g/kg/j sur de courtes durées avec une bonne tolérance
- Chez les malades (USI, brûlés), études avec 2 à 3 g/kg/j
↑urée sanguine id avec 2g vs 1g ou 1,5 g/kg/j

*Durnin JVGA et al Eur J Clin Nutr 1999 ; Jackson AA Eur J Clin Nutr 1999
Twyman JPEN 1985 ; Hoffer Am J Clin Nutr 2012*

Risques des apports hyperprotéiques

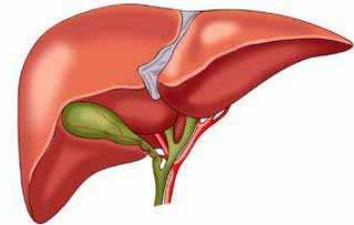
Insuffisance hépatique

- ↘ synthèse de l'urée
⇒ hyperammoniémie
⇒ déséquilibre acido-basique (alcalose)

- ↗ AAA /AAR

↓ utilisation hépatique AAA et ↑ utilisation musculaire AAR

➔ Encéphalopathie hépatique

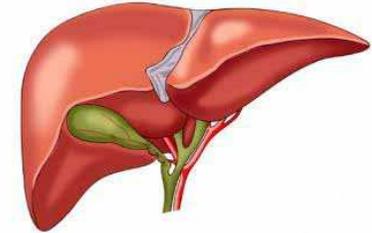


Risques des apports hyperprotéiques

Insuffisance hépatique

Apports protéiques recommandés

- Hépatite alcoolique aiguë et Cirrhose :
1,2 -1,5 g/kg/j avec une bonne tolérance
- Insuffisance hépatique aiguë :
pas d'apport ou normoprotéique 0,8-1,2 g/kg/j.
- Encéphalopathie
peu fréquente avec apports protéiques normaux
en NP, rare même avec des apports quotidiens de 1,2 à 1,5
g/kg poids idéal/j
Restriction protéique (0,5 g/kg/j) en dernier recours et
courte durée (5-7j) ; pas toujours efficace.



Risques des apports hyperprotéiques

Insuffisance rénale

↘ excrétion de l'urée ⇒ accumulation dans l'organisme ⇒ toxicité

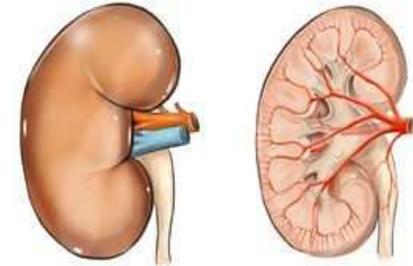
Altération de la régulation de la production d'ammonium

⇒ perturbation de l'équilibre acido-basique (acidose)

Mais aussi

↗ catabolisme protéique

↘ synthèse d'AANE (tyrosine, sérine)



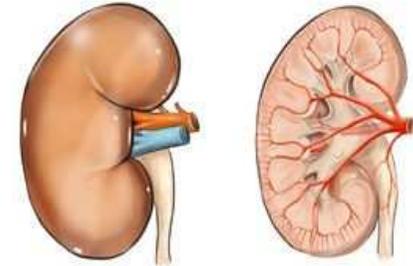
Risques des apports hyperprotéiques Insuffisance rénale

Apports recommandés

- **Insuffisance rénale aiguë**

- Isolée avec diurèse conservée : 0,6-0,8 (max 1) g/kg/j pour limiter l'accumulation de déchets azotés et le recours à l'EER
- EER et catabolisme modéré à sévère : 1,0-1,5 g/kg/j → 1,7 g/kg/j pour essayer de compenser l'hypercatabolisme et les pertes azotée liées à EER

Quelques études non contrôlées avec apports de 2 à 2,5 g/kg/j pour positiver la balance azotée ; pas ECR pour évaluer l'innocuité



Risques des apports hyperprotéiques **Insuffisance rénale**

Apports recommandés

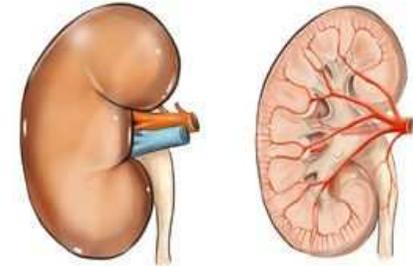
- **Insuffisance rénale chronique**

Avant EER → 0,55-0,8 g/kg/j selon DFG

limiter la toxicité urémique et préserver la fonction rénale

Nécessité d'apports caloriques suffisants (35 kcal/kg/j)
pour maintenir la balance azotée

Avec EER → apports hyperprotéiques 1,2-1,5 g/kg/j



[En conclusion]

- Les apports hyperprotéiques sont (probablement) bénéfiques chez le malade dénutri
Mais nécessité d'études cliniques randomisées contrôlées comparant différents niveaux d'apports protéiques, à apports énergétiques équivalents (ou rapport caloricoazoté équivalent?)
- Les apports hyperprotéiques, au moins dans les valeurs proposées (jusqu'à 2g/kg/j) entraînent peu de complications excepté en cas d'insuffisance hépatique aiguë (et hypoperfusion hépatique) et d'insuffisance rénale sans épuration.

[En conclusion]

Usez, n'abusez pas ; ni l'abstinence ni l'excès ne rendent un homme heureux.

Voltaire