

Evaluation d'une nutrition entérale immuno- modulatrice chez le patient de réanimation ventilé : étude randomisée contrôlée multicentrique

Laurent Petit (Bordeaux), Jean-Charles Preiser
(Bruxelles), François Sztark (Bordeaux), Jean-François
Timsit (Paris), Jean-Louis Vincent (Bruxelles), Jean-
Fabien Zazzo (Paris), Arthur R.H. van Zanten (Ede
Pays Bas), **MetaPlus Study Group**

Rationnel



- Une solution entérale de nutriments immunomodulateurs, comme la glutamine, les oméga3, le selenium, les antioxydants, pourrait diminuer le risque d'infection chez le patient de réanimation et améliorer son pronostic.
- Cependant, selon les protocoles et les mélanges utilisés, les résultats restent controversés et il n'existe pas de consensus entre les recommandations actuelles.

Metaplus



- Etude multicentrique européenne, en groupe parallèle, randomisée, contrôlée et en double aveugle (Pays Bas, Belgique, Allemagne et France – 14 centres)

- Comparer une nutrition entérale
 - **hyperprotéinée immuno-modulatrice (IMHP)**
enrichie en glutamine, vitamine C et E, sélénium, zinc and acides gras oméga-3 (EPA et DHA)
 - **polymérique iso calorique et iso azotée (HP)**

- Chez des adultes de réanimation sous ventilation mécanique

Etude sponsorisée par Nutricia Advanced Medical Nutrition, Nutricia Research, Utrecht, the Netherlands.



Objectifs de l'étude



Objectif principal :

- Incidence des infections nosocomiales (critères du CDC)

Objectifs secondaires :

- Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)
- Durée de ventilation,
- Durée du séjour
- Dose d'insuline
- mortalité.
- Evaluer la fiabilité et la tolérance du produit test par rapport au produit contrôle
- Concentration plasmatique J0, J4, J8 (glutamine, Vit C, vit E, Sélénium, Zinc, DHA)



Critères d'inclusion

- Age \geq 18 ans.
- Ventilation mécanique $>$ 72 h prévue
- Début de l'administration du produit dans les 48 h
- Nutrition entérale prévue $>$ 72 h
- Consentement éclairé

Critères d'exclusion

- Contre-indication à la nutrition entérale (choc sévère, obstruction intestinale, ischémie intestinale ou un infarctus mésentérique).
- Femme enceinte.
- Indice de Masse Corporelle (IMC) $>$ 40 kg/m².
- suppléments préalable à l'hospitalisation en : glutamine, vitamine C, de la vitamine E, sélénium, zinc, l'EPA et DHA.

Metaplus : composition



Nutritional composition of IMHP and HP enteral nutrition (per 1500 ml)

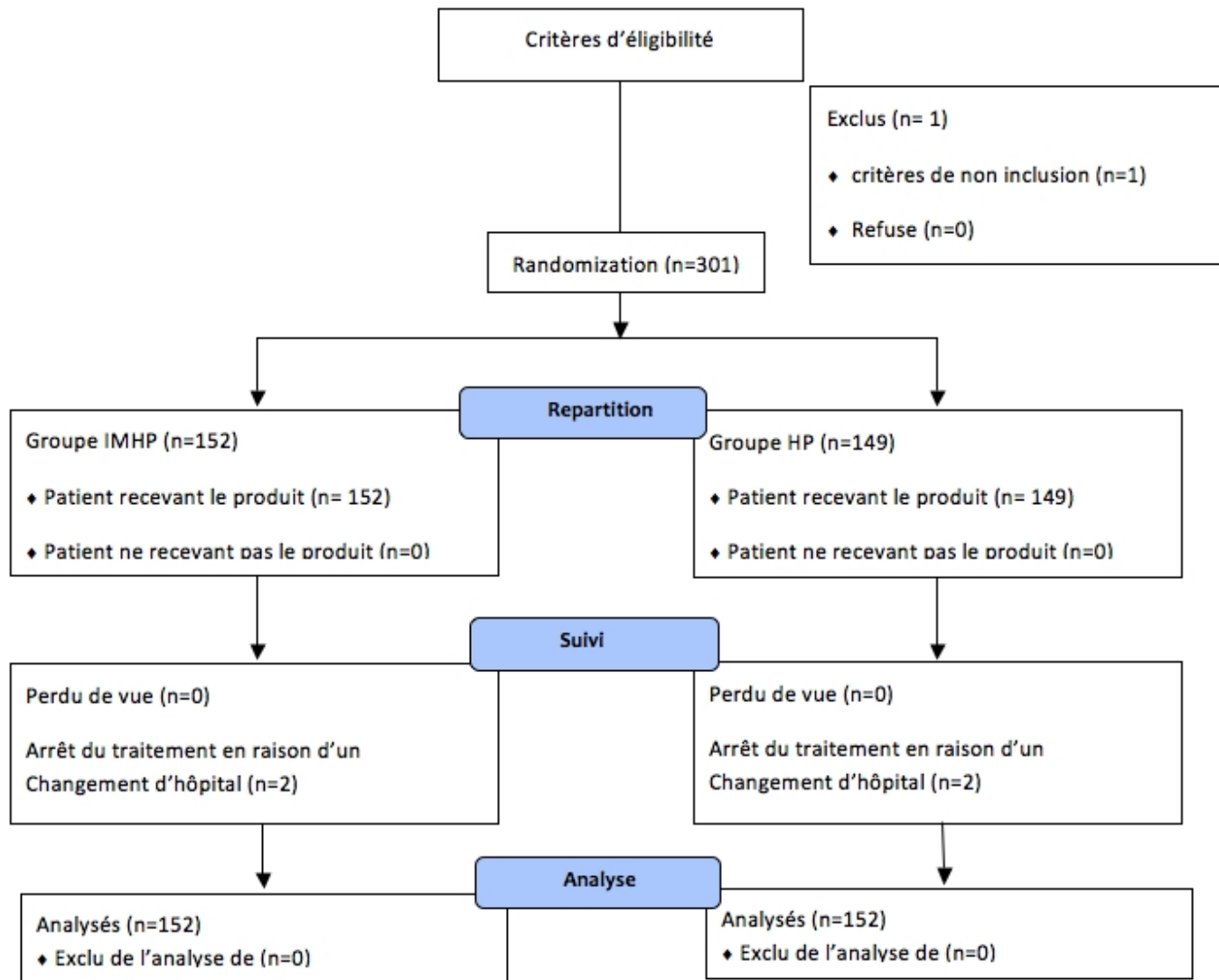
Nutriments	IMHP	HP
Energie(kcal)	1920	1920
Protéine (g)	112.5	112.5
Glutamine (g)	30	9
Hydrate de Carbone (g)	141.0	231.0
Lipides (g)	96.0	55.5
MCT (g)	19.5	0
EPA + DHA (g)	7.5	0
Anti-oxidants		
vitamine C (mg)	690	195
vitamine E (mg alpha tocopherol)	266	23
Sélénium (mcg)	285	113
Zinc (mg)	30	23
Autres vitamines, et éléments traces	Valeurs standards	Valeurs standards
Fibres (g)	22.5	22.5

Metaplus : Résultats (groupe)



	Total Group		Medical Patients		Surgical patients		Trauma patients	
	IMHP	HP	IMHP	HP	IMHP	HP	IMHP	HP
	n=152	n=149	n=54	n=55	n=81	n=75	n=55	n=54
Age, mean (SD), y	57 (19)	59 (18)	64 (15)	65 (14)	54 (21)	57(19)	45(20)	48(20)
Sex, No (%)	100 (66)	102 (68)	35 (65)	32 (58)	54 (67)	52 (69)	41 (75)	46 (85)
Weight, mean (SD), kg	77.3 (14.1)	78.8 (15.9)	74.2 (13.6)	79.0 (14.5)	79.1 (13.7)	78.7 (17.2)	81.4 (13.4)	80.1 (17.8)
BMI, mean (SD), kg/m ²	26.1 (4.5)	26.5 (4.8)	25.2 (4.6)	27.0 (4.7)	26.4 (4.1)	26.3 (5.0)	26.9 (4.9)	26.6 (5.1)
APACHE-II score, mean (SD)	22.0 (8.5)	21.3 (7.7)	26.7 (8.0)	24.9 (7.8)	20.4 (7.6)	19.7 (6.8)	17.0 (7.4)	17.5 (6.4)
Adjusted predicted mortality, mean (SD), %	39.8 (27.3)	37.4 (12.9)	56.3 (25.2)	50.8 (26.2)	33.8 (24.0)	31.4 (23.0)	22.5 (21.9)	22.5 (16.8)
SOFA score, mean (SD)	8.5 (2.3)	8.4 (2.3)	8.9 (2.3)	8.4 (2.4)	8.5 (2.4)	8.3 (2.2)	8.5 (2.5)	8.9 (2.2)

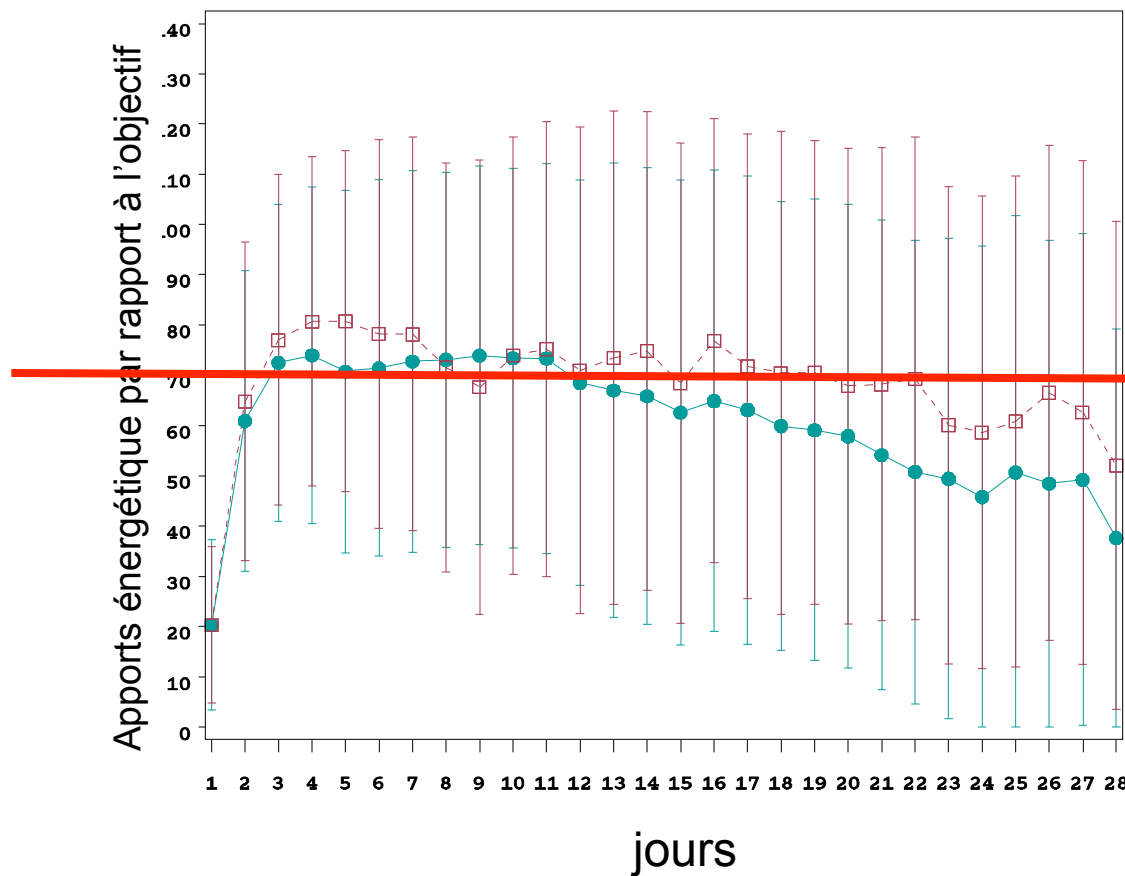
Metaplus : Résultats



Metaplus : Résultats



Résultats : apports énergétiques



Calcul apport calorique
25 kcal/kg/j
(max 2500 kcal)

70 % de la cible

Apports protéiques
1.2 g/kg/jour > J3

IMPH (—•—) HP (----□----)

Metaplus : Résultats



Résultats : Dosages spécifiques (HP versus IMHP)

	Glutamine	EPA+DHA/ LCP	Vit C	Vit E	Sélénium	Zinc
J0	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J4	↗	↗	↗	↗	NS	NS
J8	NS	↗	↗	↗	NS	NS

NS : pas de différence avec le produit standard
↗ : différence significative (augmenté par rapport HP)

Résultats : critère principal (incidence des infections)



	Patients totaux			Patients médicaux			Patient chirurgicaux			Patients traumatisés		
	IMHP (152)	HP (149)	<i>P</i>	IMHP (54)	HP (55)	<i>P</i>	IMHP (81)	HP (75)	<i>P</i>	IMHP (55)	HP (54)	<i>P</i>
Incidence des infections * (n, (%))	80 (53%)	78 (52%)	.96	21 (39%)	26 (47%)	.38	50 (62%)	38 (51%)	.16	32 (58%)	36 (67%)	.36
Nombre total d'infection (n)	119	122		32	40		75	58		47	58	
Nombre d'infection par patient	0.78	0.82	.73	0.59	0.73	.39	0.93	0.77	.30	0.85	1.07	.24

Résultats : critère principal (type d'infection)

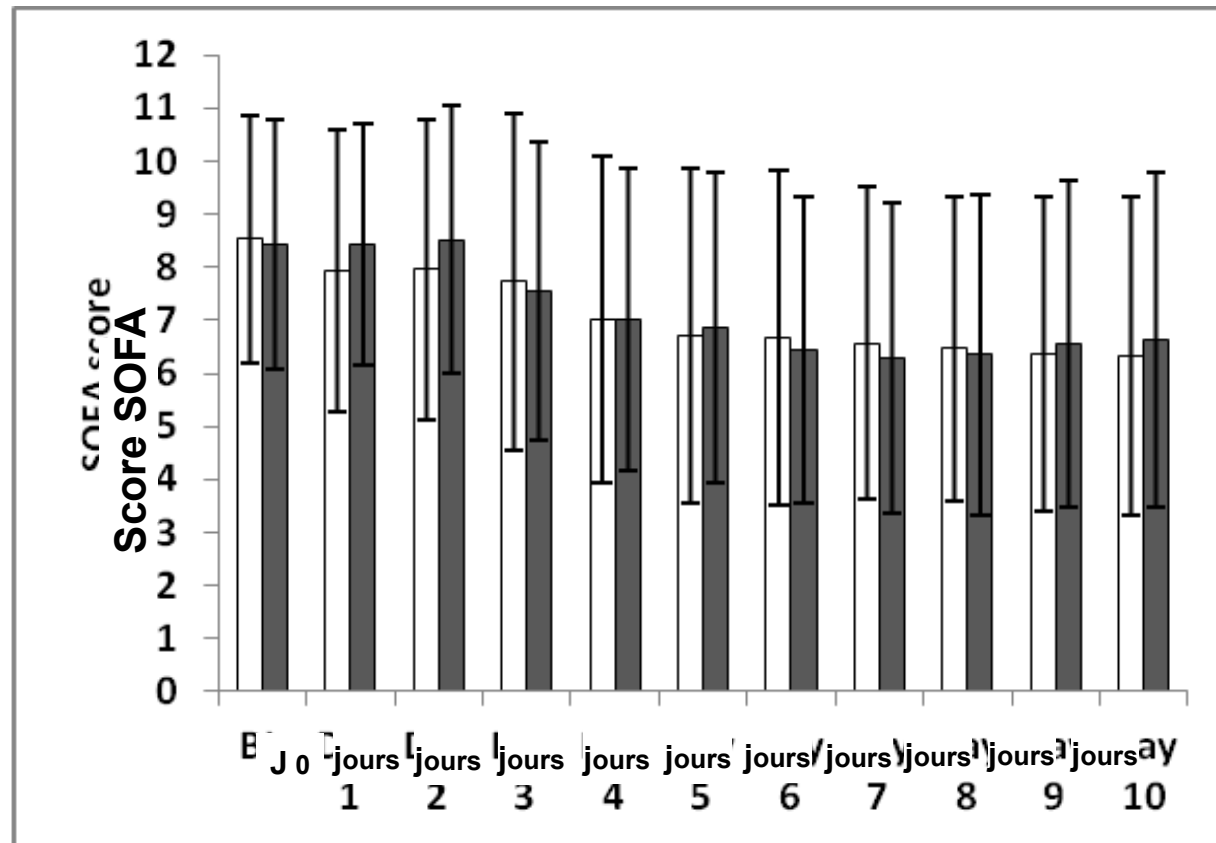


	Total patients		Patients médicaux		Patient chirurgicaux		Patients traumatisés		P value
	IMHP (152)	HP (149)	IMHP (54)	HP (55)	IMHP (54)	HP (75)	IMHP (55)	HP (54)	
Nombre d'infection	119 (53%)	122 (52%)	32 (39%)	40 (47%)	75 (62%)	58 (51%)	47 (58%)	58 (67%)	.43¹
Infection urinaires	16 (10%)	17 (10%)	5 (7%)	4 (7%)	9 (11%)	6 (8%)	6 (11%)	12 (19%)	.29 ¹
Infections du site chirurgical	3 (2%)	6 (4%)			3 (4%)	6 (8%)		4 (7%)	.44 ¹
Pneumopathies	61 (37%)	66 (40%)	14 (22%)	25 (36%)	38 (43%)	28 (36%)	26 (47%)	33 (57%)	.34 ¹
Bactériémies	15 (10%)	12 (8%)	6 (11%)	7 (13%)	9 (11%)	5 (7%)	4 (7%)	3 (6%)	>.99 ¹
Infections du système nerveux	5 (3%)	1 (1%)			5 (5%)	1 (1%)	2 (2%)		
Infections cardiovasculaires	1 (1%)	2 (1%)			1 (1%)	2 (3%)			
Infections ORL, yeux	2 (1%)	2 (1%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)		
Infections digestives	5 (3%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	4 (5%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	>.99 ¹
Infection respiratoire basses	11 (7%)	12 (7%)	5 (9%)	2 (4%)	5 (6%)	6 (7%)	5 (9%)	5 (9%)	>.99 ¹
Infection de la peau et des tissus mous	3 (2%)	6 (4%)			3 (4%)	6 (8%)	2 (4%)	4 (7%)	.44 ¹

Résultats : critère secondaire (score SOFA)



Pas de différence



Résultats : critères secondaires (autres)

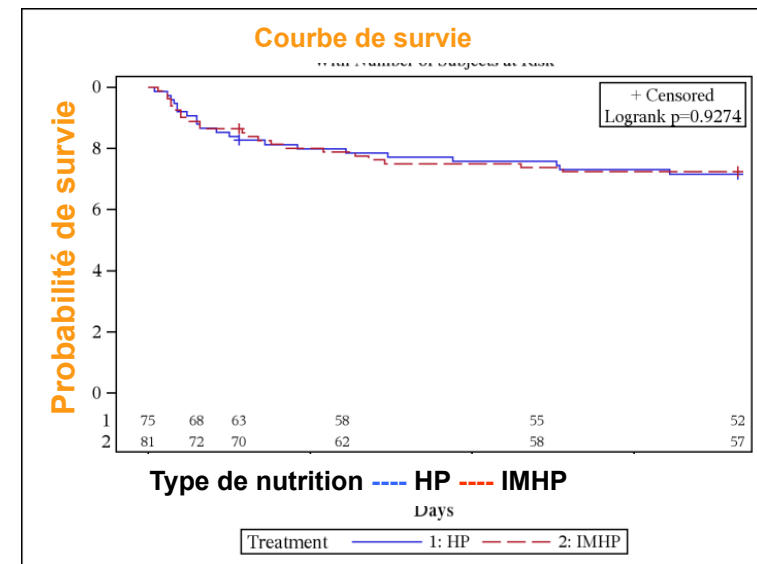
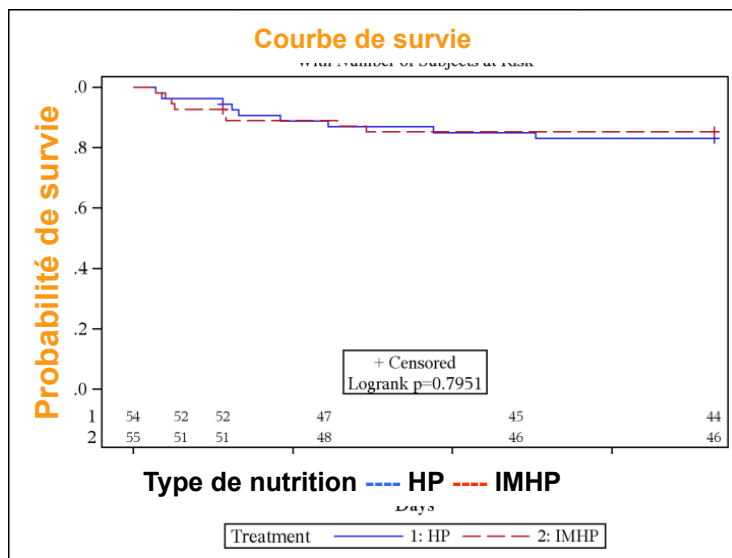


Pas de différences

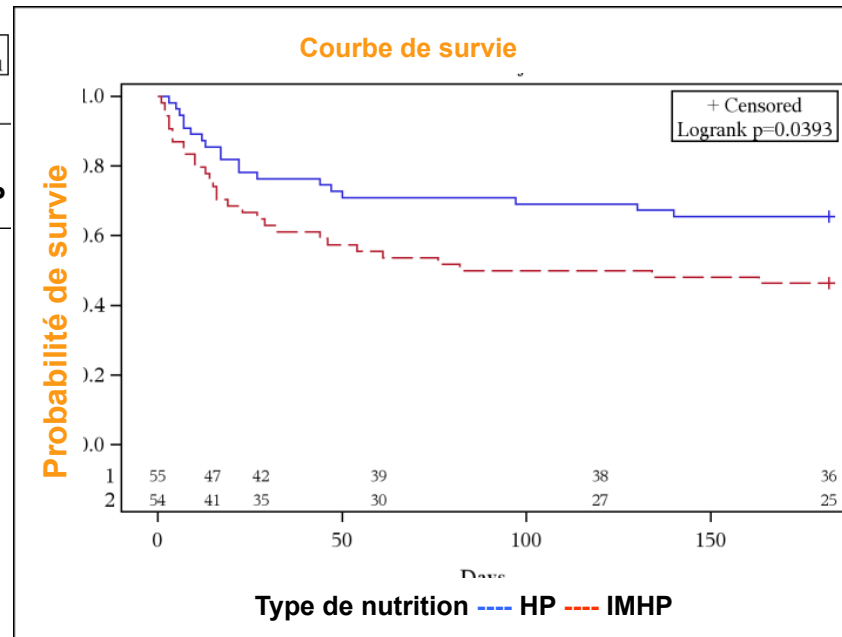
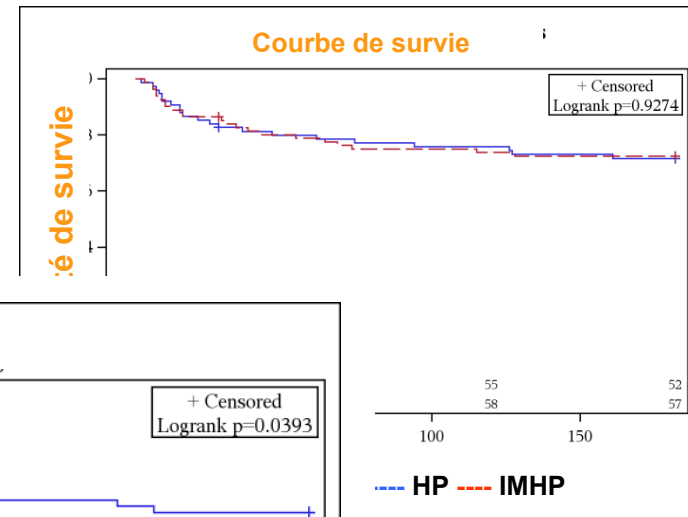
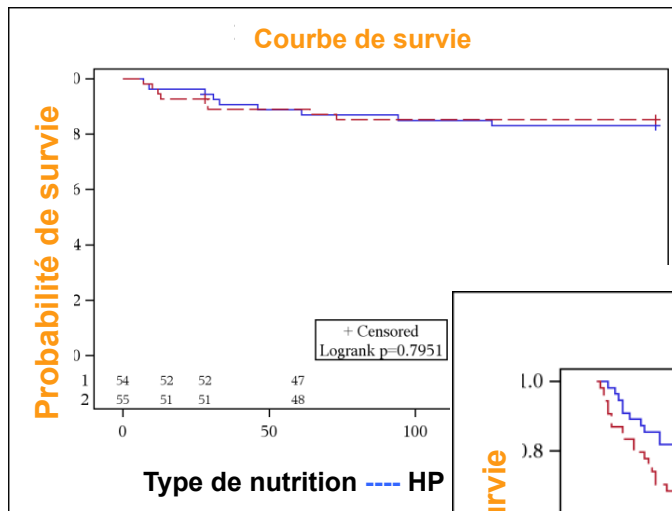
- Dose d'insuline
- Durée de ventilation,
- Durée du séjour
- Tolérance du produit (effets secondaires)

	Total Group			Medical patients			Surgical patients			Trauma patients		
	IMHP	HP	P Value	IMHP	HP	P Value	IMHP	HP	P Value	IMHP	HP	P Value
ICU	30 (20)	29 (20)	.95 ^b	17 (32)	12 (22)	.25 ^b	11 (14)	16 (22)	.20 ^b	5 (9)	6 (11)	.73 ^b
Hospital	38 (25)	33 (23)	.56 ^b	23 (43)	16 (29)	.14 ^b	13 (17)	16 (22)	.39 ^b	6 (11)	6 (11)	.97 ^b
28 days	31 (20)	25 (17)	.42 ^b	19 (35)	13 (24)	.19 ^b	11 (14)	12 (16)	.67 ^b	4 (7)	2 (4)	.68 ^b
Mean (SD) days	10.3 (6.7)	10.6 (7.9)	.72 ^c	7.9 (4.7)	11.0 (8.2)	.05 ^c	12.1 (7.3)	10.3 (8.0)	.22 ^c	11.5 (7.0)	10.9 (7.0)	.73 ^c

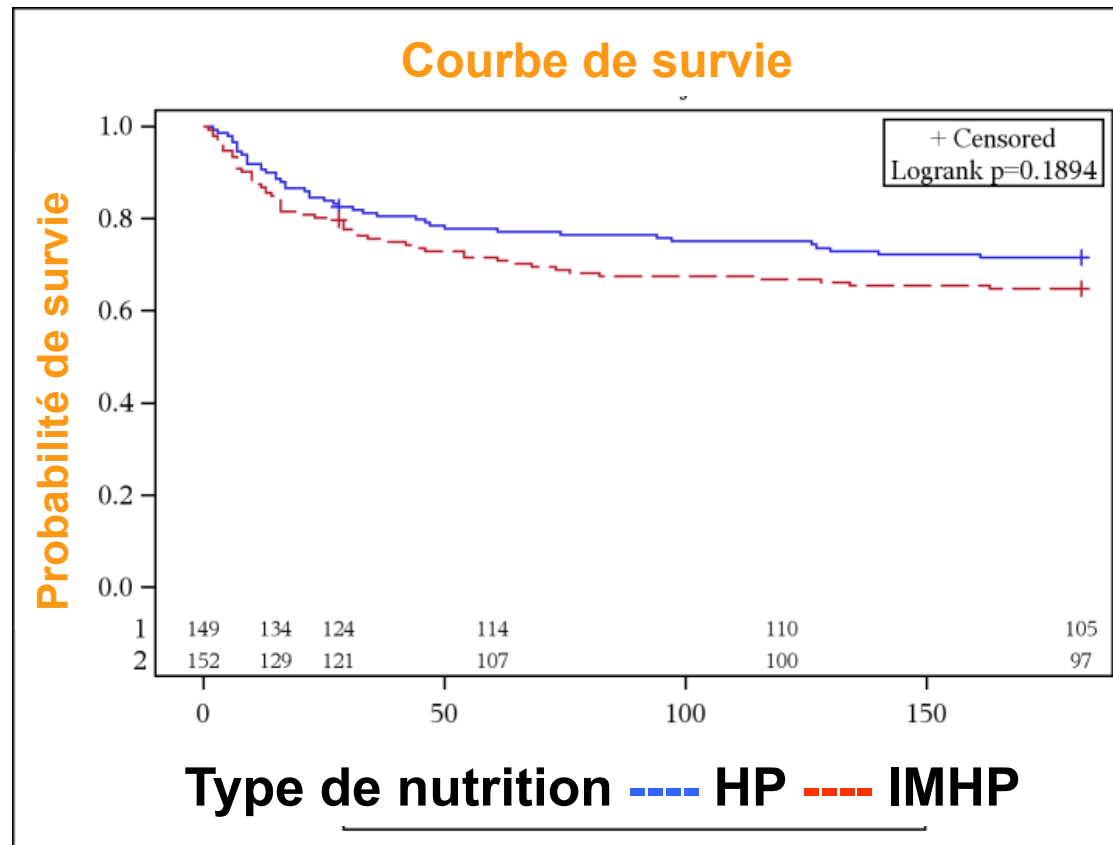
Résultats : critères secondaires (mortalité à 6 mois)



Résultats : critères secondaires (mortalité à 6 mois)



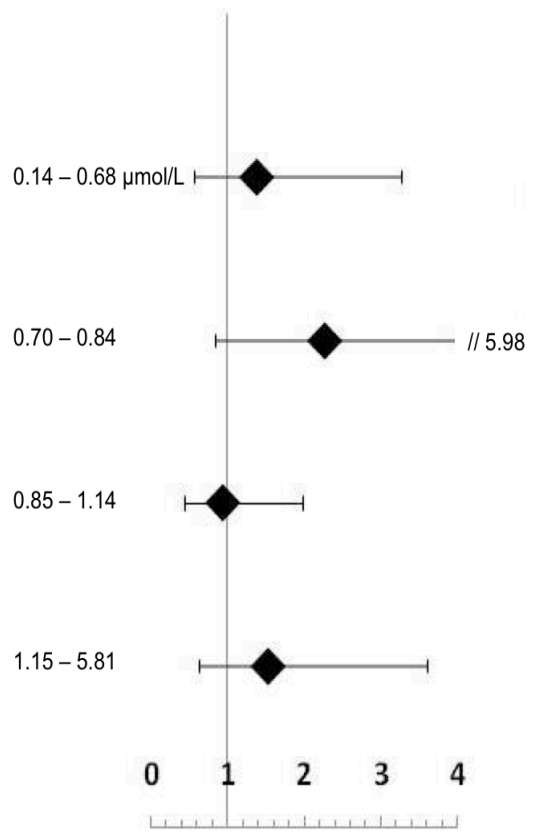
Résultats : critères secondaires (mortalité à 6 mois)



Résultats : effets des traitements (mortalité à 6 mois)

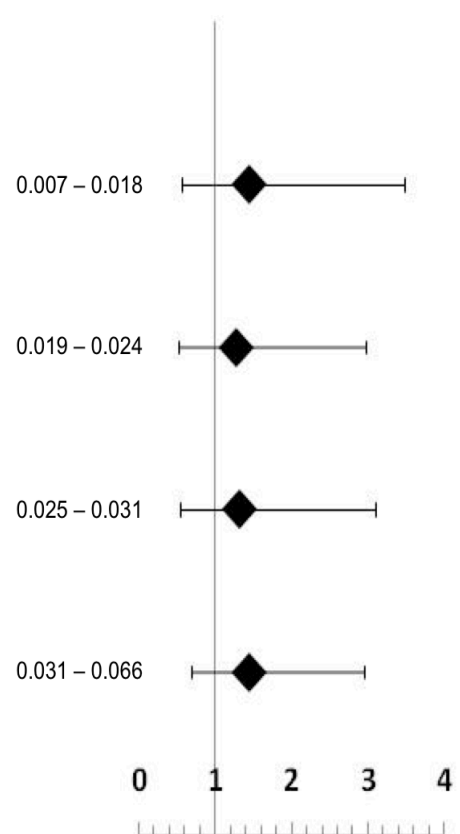


Baseline Selenium (quartiles)



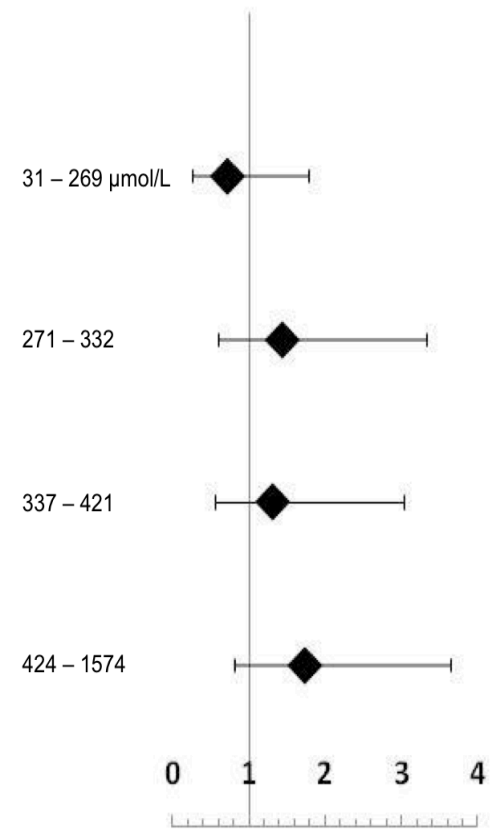
En faveur IMHP <-> En faveur HP

Baseline EPA+DHA/LCP (quartiles)



En faveur IMHP <-> En faveur HP

Baseline glutamine (quartiles)

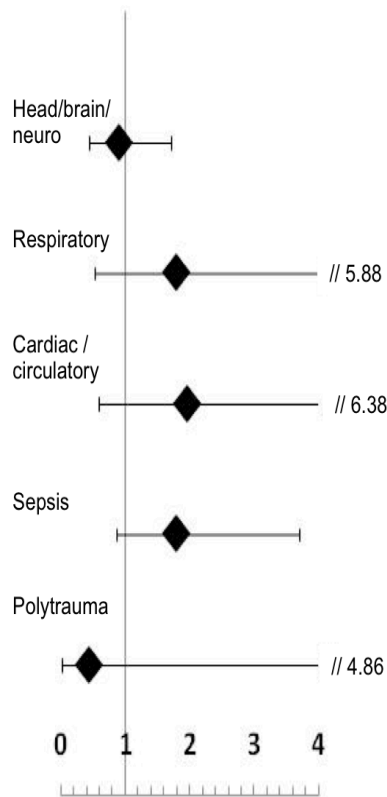


En faveur IMHP <-> En faveur HP

Résultats : type de malade (mortalité à 6 mois)

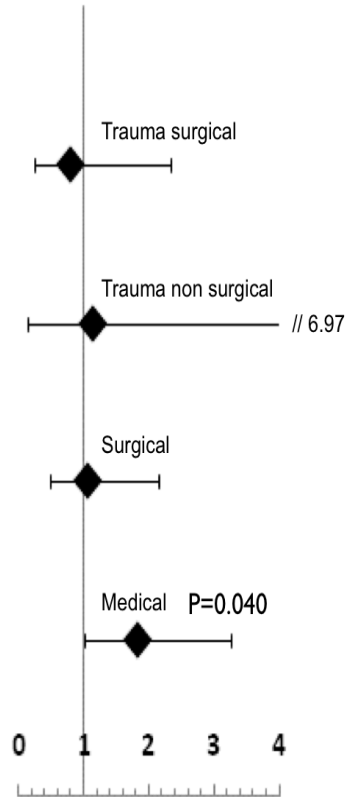


Reason for Admission



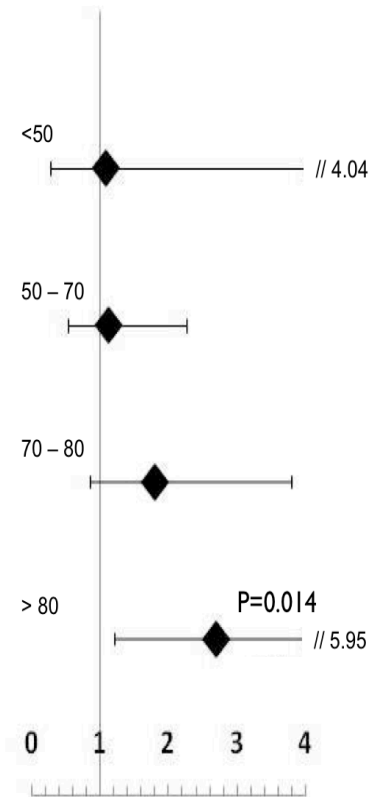
En faveur IMHP <-> En faveur HP

Type of Subject



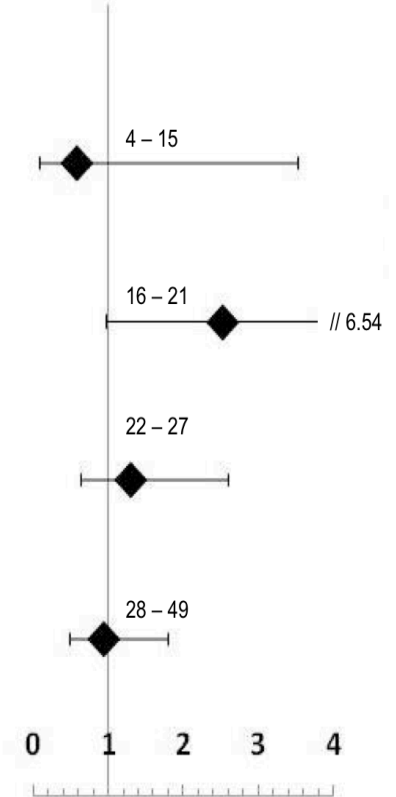
En faveur IMHP <-> En faveur HP

Age (categories)



En faveur IMHP <-> En faveur HP

APACHE-II (quartiles)



En faveur IMHP <-> En faveur HP

Etude MetaPlus : conclusion



- Pas de bénéfice d'une nutrition hyper protéinée enrichie en immuno-nutriments par rapport à une nutrition hyper protéinée
- Patients > 70% cible calorique et 1.2 g/protéine/kg
- Augmentation mortalité à 6 mois chez les patients médicaux