



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

« La dénutrition à l'hôpital : de la physiopathologie à la prise en charge »

Séance thématique

Mercredi 18 mars 2015 à 14 h 00

Salle des Actes

Faculté de Pharmacie

4, avenue de l'Observatoire Paris 6

Programme

Accueil par Jean-Luc DELMAS, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Introduction générale

Pr. Luc CYNOBER, Service de Biochimie, Hôpital Cochin, APHP et Unité Pédagogique Nutrition, Faculté de Pharmacie Paris Descartes

La dénutrition résulte d'une inadéquation entre les besoins et les apports protéiques et/ou énergétiques, que les besoins soient augmentés ou que les apports soient diminués. Les causes de dénutrition sont donc parfaitement symétriques à celles de l'obésité. Tandis que ces deux situations sont responsables de morbi-mortalité, les effets de la dénutrition sont beaucoup moins médiatisés et pris en compte que ceux de l'obésité. Pourtant, sa prévalence est très élevée dans les établissements de santé et elle a un impact majeur en termes médical et économique.

Il y a dénutrition dès lors qu'il existe une perte de poids non voulue de 10 % en 6 mois et que celle-ci entraîne une perte de fonctions, en particulier musculaire. Chez l'enfant, elle est objectivée par une cassure de la courbe de croissance.

Chez les personnes âgées hospitalisées en long séjour (SSR), la prévalence de la dénutrition est de 65 % ; chez les malades atteints de cancer, elle est en moyenne de 50 % avec une grande variabilité (de 67 % dans le cancer du pancréas, à moins de 10 % dans celui du sein) et elle est majorée par les traitements (chimiothérapie, radiothérapie). La dénutrition est également très présente (40 à 50 %) chez les insuffisants respiratoires, en hépato-gastroentérologie, en réanimation et à la suite d'une chirurgie lourde.

La dénutrition entraîne une augmentation du nombre de complications (en particulier infectieuses), de la durée de séjour à l'hôpital et de la mortalité. Elle est responsable d'une diminution de la tolérance à la chimiothérapie et de la facilité de sevrage d'une ventilation mécanique.

Il faut savoir :

- qu'un malade dénutri à 4 fois plus de risques de faire une complication infectieuse qu'un malade normo-nutri, toutes choses étant égales par ailleurs ;
- que 10 à 20 % des malades atteints de cancer meurent des conséquences de leur dénutrition, pas de leur cancer ;
- que la dénutrition majore le coût d'une hospitalisation de plus de 1 000 €.

Diagnostiquer la dénutrition et la traiter (ou encore mieux, la prévenir) est donc un véritable enjeu de santé publique.

« Comprendre la physiopathologie de la dénutrition pour mieux la traiter »

Pr Jean-Pascal de BANDT, Service de Biochimie, Hôpital Cochin, APHP et Unité Pédagogique Physiologie, Faculté de Pharmacie Paris Descartes

L'ANAES en 2003 proposait la définition suivante : « La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire. ». Mais il vaudrait mieux parler des états de dénutrition plutôt que de « la dénutrition ». En effet, les mécanismes y conduisant associent à des degrés divers carence d'apport et augmentation des besoins avec des conséquences cliniques différentes.

L'adaptation à la carence d'apport vise à mettre en place un mode de fonctionnement d'économie dans la durée en utilisant au mieux les réserves énergétiques tout en préservant autant que faire se peut le capital protéique. Cela est réalisé en diminuant le

métabolisme base (basse T3), en diminuant la sécrétion des facteurs anaboliques et en augmentant de façon modérée les hormones cataboliques.

À la différence du processus précédent qui vise « simplement » la survie, la réponse métabolique à l'agression, qui va induire une augmentation des besoins, aura comme finalité immédiate la défense de l'organisme en y mettant tous les moyens nécessaires. En particulier, l'organisme puisera de manière parfois importante dans son capital protéique pour faire de la néoglucogénèse et produire le glucose nécessaire par exemple aux cellules immunitaires. La réponse endocrine à l'agression associe un état de résistance à l'anabolisme et une augmentation des hormones cataboliques. Toutefois, cela n'explique qu'une partie de cette réponse métabolique et les trois dernières décennies ont progressivement mis en évidence le rôle des cytokines pro-inflammatoires, en réponse aux agents pathogènes, et plus récemment des alarmines, en réponse au stress endogène, dans les phénomènes inflammatoires de la réponse à l'agression et dans le développement d'un état de dénutrition.

Le traitement de ces états de dénutrition diffèrera donc : favoriser l'anabolisme dans un cas, lutter contre la résistance à l'anabolisme et l'hypercatabolisme dans l'autre.

« **Du dépistage du risque de dénutrition à l'évaluation de l'efficacité de la renutrition** »

Dr Christian AUSSEL, *Unité fonctionnelle de Nutrition, PUI Hôpital Henri Mondor, CréteilAPHP*

Dès le début de l'hospitalisation ou lors des consultations pré opératoires, un dépistage puis un diagnostic de la dénutrition doivent être établis. Cette démarche est essentielle pour établir un risque de morbimortalité lié à l'état nutritionnel qui conduira à une prise en charge. Celle-ci doit intervenir très rapidement car l'apparition d'une dénutrition au décours de l'hospitalisation ou son aggravation conduisent à une augmentation de la morbidité de la mortalité hospitalière, de la durée moyenne de séjour et à une perte de la qualité de vie des patients.

Il faut, comme partout ailleurs, mais plus encore dans le domaine de la nutrition utiliser le bon outil pour répondre à la question posée. Il existe quatre situations qui feront appel à des outils différents. Ces outils sont d'ordre cliniques, diététiques (recueil des ingesta), biologiques (CRP, transthyrétine, albumine, bilan d'azote), anthropométriques (poids, tailles indice de masse corporelle, perte de poids, mesure de la composition corporelle), examen clinique et des index associant plusieurs facteurs (Nutritional Risk Index, Geriatric Nutritional Risk Index, Mini Nutritional Assessment, Malnutrition Screening Tool) mais aucuns n'est spécifiques d'une situation donnée.

Les quatre situations sont les suivantes ; le dépistage d'un risque nutritionnel, le diagnostic d'une dénutrition en évaluant la sévérité de la dénutrition, le dépistage des risques de complications liées à la dénutrition, c'est-à-dire établir un pronostic et enfin le suivi de l'efficacité d'une prise en charge.

La dénutrition hospitalière entraîne aussi des coûts supplémentaires qui doivent être valorisés par un codage de la dénutrition lors du séjour, pour cela l'HAS a retenu comme critères ; la perte de poids, l'IMC, l'albuminémie et la transthyrétinémie.

« **État nutritionnel et index thérapeutique des traitements anti-tumoraux** »

Pr François GOLDWASSER, *Service de cancérologie, GH Cochin Port-Royal, Faculté de médecine Paris Descartes, Unité INSERM U1016, Institut Cochin*

Les cancers menacent la vie par deux mécanismes principaux :

- le syndrome tumoral peut provoquer la défaillance d'un organe vital envahi par la prolifération tumorale,
- le syndrome inflammatoire et hypercatabolique peut provoquer une dénutrition et un épuisement.

Ces deux menaces n'ont pas été considérées chacune avec la même attention et il apparait désormais indispensable de mesurer tout l'enjeu du maintien de l'état nutritionnel du patient.

Les traitements anti-tumoraux agissent en provoquant un stress cellulaire et entraînent invariablement une augmentation de la dépense énergétique. Ceci se traduit très concrètement pour le patient par une asthénie rythmée par les traitements. C'est également mesurable en suivant la dépense énergétique du patient par calorimétrie.

Il résulte du mécanisme d'action des anti-tumoraux qu'ils peuvent être une aide chez un patient présentant une prolifération tumorale incontrôlée et un bon état nutritionnel, mais inversement, ils précipitent le danger et raccourcissent son espérance de vie si la prolifération tumorale est au second plan et que c'est la dénutrition qui prédomine. Les anti-tumoraux peuvent donc augmenter la survie dans les essais de phase III pivotaux d'enregistrement ou la réduire dans d'autres essais de phase III reproduisant les pratiques habituelles (1). Avant la mise en route du traitement anti-tumoral, l'évaluation du rapport bénéfice/risque passe donc nécessairement par l'analyse approfondie de l'extension de la maladie tumorale et de l'état nutritionnel, musculaire et fonctionnel du patient (2). Ceci suppose de recenser des données d'entretien clinique (ingesta, activité), d'examen physique (poids, index de masse corporelle, état musculaire, biologiques (protéines de l'état inflammatoire et nutritionnel). Nous conseillons d'ajouter également une mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie et une mesure de la sarcopénie par scanner. La faisabilité des traitements, leur toxicité aigüe, sont fortement influencés par ces paramètres initiaux (2-5). La dénutrition modifie la pharmacocinétique des médicaments et de surcroit augmente la fragilité des tissus soumis à un stress thérapeutique donné. L'analyse des risques thérapeutiques est d'autant plus essentielle que les traitements ont un index thérapeutique étroit et que les patients sont de plus en plus âgés et atteints de comorbidités (5). L'impact d'interventions nutritionnelles précoces, et de l'exercice physique, est en cours d'évaluation.

Références

- 1-Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733-42.
- 2-Cessot A, Coriat R, Mir O, Boudou-Rouquette P, Giroux J, Durand JP, Alexandre J, and F. Goldwasser. Nutritional status is superior to the ECOG performance status in predicting the dose-intensity of the GEMOX chemotherapy regimen in patients with advanced cancer. *Nutr Cancer*; 1-4, 2013.

3-Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Delongchamps NB, Zerbib M, and F Goldwasser. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 108(5):1034-41, 2013.

4-Narjot C, Cessot A, Thomas-Schoemann A, Golmard JL, Huillard O, Boudou-Rouquette P, Behouche A, Taieb F, Durand JP, Dauphin A, Coriat R, Vidal M, Tod M, Alexandre J, Lorient MA, Goldwasser F, Blanchet B. Role of the lean body mass and of pharmacogenetic variants on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sunitinib in cancer patients. *Invest New Drugs*. 2015 Feb;33(1):257-68.

5-Huillard O, Boissier E, Blanchet B, Thomas-Schoemann A, Cessot A, Boudou-Rouquette P, Durand JP, Coriat R, Giroux J, Alexandre J, Vidal M, and F Goldwasser. Drug safety evaluation of sorafenib for treatment of solid tumors: consequences for the risk assessment and management of cancer patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 May;13(5):663-73.

« **Pharmacologie nutritionnelle en réanimation** »

Pr Pierre DÉCHELOTTE, *Service de Nutrition, Hôpital Charles Nicolle, Rouen*

Résumé à venir

« **Nutrition parentérale chez le prématuré : pas simplement une question de survie** »

Pr Olivier BOURDON, *PUI, Hôpital Robert Debré, APHP et Unité pédagogique pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Paris Descartes*

Résumé à venir

Conclusion

Pr. Alain ASTIER, *PUI, Hôpital Henri Mondor, APHP et Unité Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Paris Sud*

Clôture par Jean-Luc DELMAS, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*