

Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock : a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2)

www.thelancet.com

Vol 391

January 13, 2018

Strasbourg, 5 et 6 Juin 2018

TEXTORIS Laura

DES Pneumologie

DESC Réanimation Médicale



- Etats cliniques nécessitant une ventilation mécanique entraînent un risque de :
 - Malnutrition sévère
 - Infections
 - Perte musculaire
 - Rétablissement retardé
 - Augmentation de la mortalité
 - Support nutritionnel capital

- Recommandations :
 - Nutrition entérale très tôt dans la prise en charge
 - 20 à 25 kcal/kg/jour durant la phase aiguë
 - MAIS : faible niveau de preuve

- De plus : le moment d'introduction, la voie, la dose
 - influencent-ils le devenir du patient ?

- En comparaison avec la nutrition parentérale, la nutrition entérale est associée à une meilleure
 - intégrité de la muqueuse gastro-intestinale
 - fonction immunitaire
 - réparation tissulaire
- Et donc :
 - diminution des infections nosocomiales
 - séjours hospitaliers et dans les unités de soins intensifs
 - coûts de santé

- Initiation rapide de la nutrition entérale améliorerait ses effets bénéfiques et réduirait les taux de mortalité
 - MAIS augmentation :
 - Intolérance gastro-intestinale (ex : vomissement dans 30 à 70%)
 - PAVM
 - Sous nutrition

- Nutrition entérale et ischémie intestinale :
 - augmentée chez les patients en choc
 - méta analyses avec des résultats contraires
 - MAIS études au design très varié
- Recommandations : nutrition entérale chez les patients stables sur le plan hémodynamique
 - Meilleur taux de survie si introduction précoce d'une nutrition entérale chez les patients ventilés et instables sur le plan hémodynamique

- ▣ La nutrition entérale précoce en 1ère intention
 - ▣ a des effets bénéfiques cliniques
- ▣ par comparaison à une nutrition parentérale précoce en 1ère intention
 - ▣ avec un apport cible normo-calorique
- ▣ chez les patients sous ventilation mécanique et avec support vasopresseur

Design de l'étude

- Essai NUTRIREA-2
- Randomisé
- Contrôlé
- multi-centrique : 44 services français de soins intensifs dont 28 (64%) dans des CHU
- Ouvert
- En groupe parallèle

Population

- Adultes admis en unité de soins intensifs / réa éligibles si :
 - ventilation mécanique > 48h
 - + traitement vasopresseur via une VVC
 - et début d'un support nutritionnel dans les 24h après l'IOT (ou dans les 24h après l'entrée si IOT réalisée avant l'admission)

Critères d'exclusion

- Ventilation mécanique débutée 24h après l'admission en SI / réa
- Chirurgie digestive datant de moins d'1 mois
- Antécédent :
 - gastrectomie / oesophagectomie / duodéno-pancréatectomie / by-pass
 - pansement gastrique / syndrome de l'intestin court
 - gastrostomie ou jéjunostomie / besoins nutritionnels spécifiques
 - saignement actif gastro-intestinal / limitation de soins / patient sous tutelle ou curatelle
 - femme enceinte / allaitement
 - inclusion dans une autre étude comparant la nutrition entérale et parentérale
 - contre-indication à la nutrition parentérale

- Etude approuvée par le Comité d'Éthique de la société française des soins intensifs et le Comité de Protection des personnes de Poitiers
- En accord avec la Loi française :
 - traitement et stratégie de l'étude = traitement standard
 - pas de signature de consentement exigée : patient ou proche(s) informé(s) avant l'inclusion, qui est ensuite confirmée par écrit

Randomisation

- Système de réponse Web informatisé, sécurisé et interactif disponible dans chaque centre d'étude
- Au hasard en 1 : 1
- Stratifiée par centre
- Blocs de permutations de taille variable
- Pas d'accès à la liste de randomisation ; pas de connaissance de la taille des blocs
- Pas d'aveugle ni pour les médecins ni pour les infirmières ni pour le patient / proche(s) du patient

Procédures

- Tous les membres des équipes médicales participants :
 - formation sur la nutrition entérale et parentérale
 - formation sur la prise en charge de leurs effets secondaires

Groupe « nutrition parentérale »

- Tous les patients ont reçu uniquement de la nutrition parentérale via une VVC, durant au moins 72h après la randomisation
- De J4 à J8, voie de la nutrition selon l'état hémodynamique :
 - stabilité hémodynamique (pas de support vasopresseur durant 24h consécutives et lactates artériels < 2 mmol/L)
 - switch de la nutrition parentérale pour une nutrition entérale
- A J8, switch automatique pour une nutrition entérale quelque soit l'état hémodynamique
 - 7 jours maximum de nutrition parentérale

Groupe « nutrition entérale »

- Jusqu'à J8 : préparations iso-osmotiques, iso-caloriques, normo-protéinées et polymériques
- Si intolérance gastro-intestinale persistante et cible calorique quotidienne non atteinte
 - nutrition parentérale complémentaire à J8 au plus tôt
- Volumes résiduels gastriques non surveillés
- Pas d'arrêt si régurgitation mineure

Dans les 2 groupes

- Début de la nutrition le plus tôt possible après la randomisation
 - Dans les 24h après l'IOT / l'admission
- Prescrit en mL/h pour atteindre en 24h la cible calorique :
 - 20 à 25 kcal/kg/jour durant les 7 premiers jours
 - puis 25 à 30 kcal/kg/jour de J8 à l'extubation
- Patient ré-intubé dans les 7 jours après leur inclusion : même prise en charge jusqu'à J8 que durant leur période d'intubation
- Patient ré-intubé après 7 jours : nutrition entérale si pas de contre indication
- Supplémentation en eau, électrolytes, vitamines et oligo-éléments

Critère de jugement principal

- Mortalité toute cause à J28

Critères de jugement secondaires

- score SOFA (Sequential / Sepsis-related Organ Failure Assessment)
- poids ; quantité de protéines et calories délivrées
- vomissement ; traitement pro-kinétique ; selles
- glycémie ; traitement insulinique
- lactatémie ; ASAT / ALAT / bilirubine
- prophylaxie anti-ulcère ; traitement anti-infectieux
- décubitus ventral
- dialyse
- Mortalité à J90 ; mortalité en SI ; mortalité hospitalière
- Durée de séjour en SI / réa ; durée du séjour à l'hôpital ; nombre de jour sans support à la vie
- infections acquises en SI / réa ; complications non infectieuses toute cause à J28

- Caractéristiques de base : inclusion
- SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) : 24h après l'admission en SI
- Données nutritionnelles, traitements, infections nosocomiales, complications digestives, biologies et dispositif invasif : enregistrés quotidiennes après l'initiation de la nutrition
- Statut viral enregistré à la sortie des SI / réa, à la sortie de l'hôpital, à J28 et à J90
- Complications digestives et infectieuses diagnostiquées par des critères pré-définis
- Ischémie intestinale définie par l'absence de flux sanguin dans 1 des 4 principales artères intestinales avec preuve de l'ischémie via une imagerie, une endoscopie ou une chirurgie
- Diagnostic de PAVM : corrélations entre les données cliniques, radiologiques et bactériologiques
- Données enregistrées jusqu'au 12/01/2016

Analyses statistiques

- 2 analyses intermédiaires : après l'inclusion du 1000e patient, puis du 2000e
- Conseil sur l'innocuité et le contrôle des données : indépendant, composé de 2 médecins + 1 bio-statisticien
 - ne participaient pas à l'essai
 - avaient accès, pour les 2 analyses intermédiaires
 - mortalité à J28
 - variations du score SOFA entre le J1 et le J7
 - valeurs de la bilirubine
 - proportions de patients ayant des infections acquises en réanimation
- Résultats des analyses intermédiaires non renseignés aux investigateurs

- Estimation de la taille des échantillons basée sur les taux de mortalité de l'essai NUTRIREA-1
- nutrition parentéral : 37% de mortalité à J28
- nutrition entérale : 32% de mortalité à J28
- alpha = 4,9%
- puissance = 80%
 - => 2854 patients nécessaires
- arrêt précoce si différence observée avec un $p < 0,001$

- Analyse en intention de traiter
 - $p < 0,049$ pour l'analyse du critère de jugement principal
 - $p < 0,05$ pour l'analyse des critères de jugement secondaires
- Pas de test pour comparer les caractéristiques de base
- Mortalité à J28 : test du Chi2 avec un IC à 95%

- Données manquantes = patient décédé
- Analyse de sensibilité avec les patients sans données manquantes
- Analyse de sensibilité post hoc pour rechercher un effet de centre via une régression logistique
- Critères de jugement secondaires : test du Chi2
 - Données continues : test t de Student ou le test non paramétrique de Wilcoxon

Rôle des financiers

- Aucun
 - design de l'étude
 - collecte, analyse et interprétation des données
 - écriture de l'article
 - décision de soumettre à la publication

Résultats

- ❏ Après la 2e analyse intermédiaire : arrêt du recrutement des patients

Randomisation :
22/03/2013 -> 30/06/2015

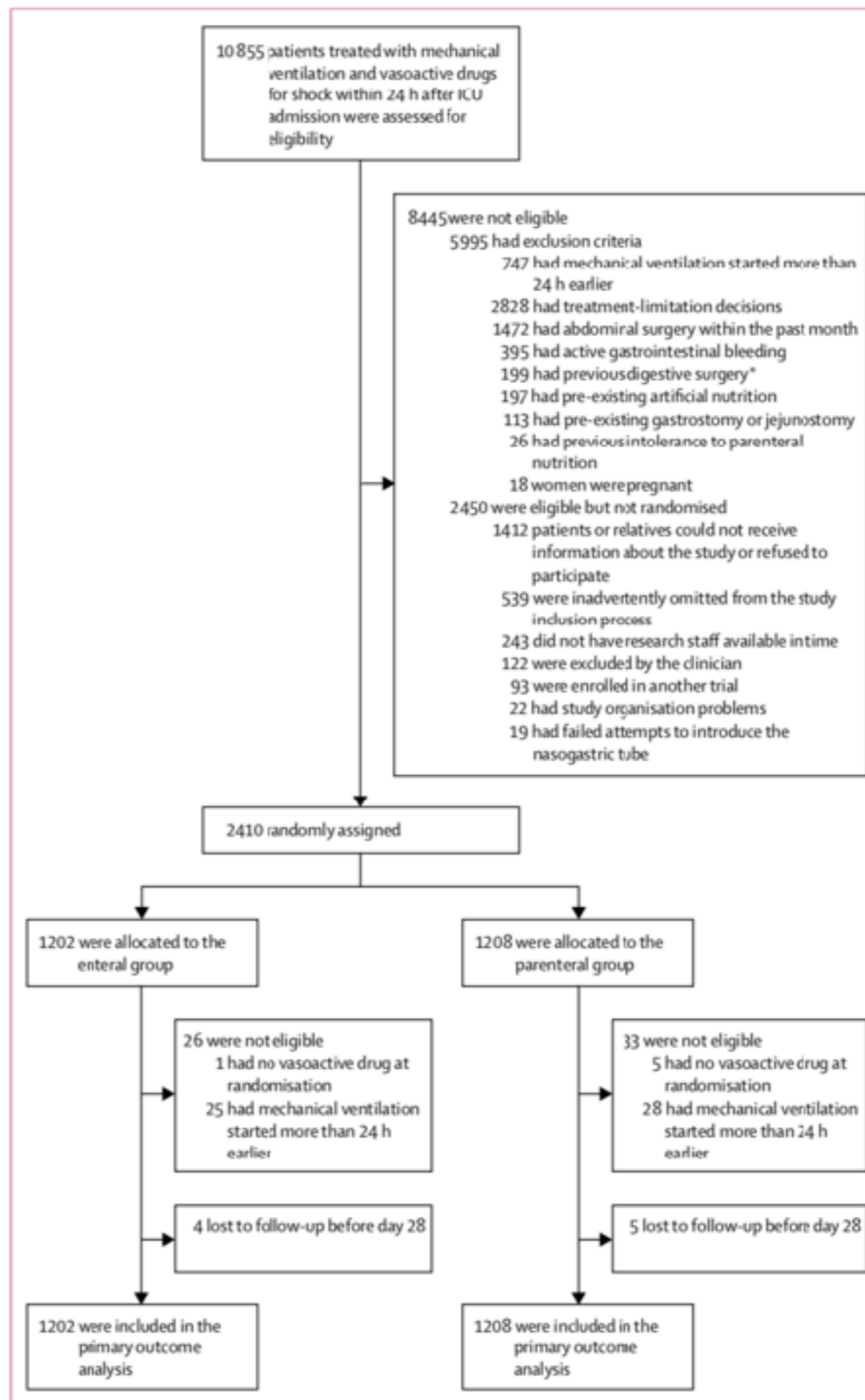


Figure 1: Trial profile

ICU=intensive-care unit. *Gastrectomy, oesophagectomy, duodeno-pancreatectomy, bypass surgery, gastric banding, or short bowel syndrome.

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)
Age (years)	66 (14)	66 (14)
Sex		
Men	809 (67%)	815 (67%)
Women	393 (33%)	393 (33%)
McCabe score		
(0) No fatal underlying disease	741 (62%)	750 (62%)
(1) Death expected within 5 years	402 (33%)	394 (33%)
(2) Death expected within 1 year	57 (5%)	62 (5%)
Pre-existing illness at ICU admission		
Chronic renal failure	161 (13%)	161 (13%)
Liver disease	94 (8%)	112 (9%)
Cardiovascular disease	276 (23%)	274 (23%)
Chronic respiratory failure	184 (15%)	169 (14%)
Neurological disease	160 (13%)	159 (13%)
Cancer or immune deficiency	346 (29%)	352 (29%)
Oesophageal, gastric, or duodenal ulcer	77 (6%)	75 (6%)
Diabetes	298 (25%)	338 (28%)
Weight (kg)	79.4 (20.5)	79.2 (20.3)
BMI (kg/m ²)	28.0 (7.2)	27.7 (6.8)
SAPS II	59 (19)	61 (20)
SOFA at baseline	11 (3)	11 (3)
Medical diagnosis at admission	1104 (92%)	1127 (93%)
Acute illness at ICU admission		
Cardiac arrest	121 (10%)	137 (11%)
Acute heart failure	259 (22%)	228 (19%)
Acute CNS failure	94 (8%)	91 (8%)
Acute respiratory failure	589 (49%)	613 (51%)
Trauma	27 (2%)	25 (2%)
Miscellaneous	110 (9%)	112 (9%)
Cause of shock		
Cardiac	229 (19%)	227 (19%)
Sepsis	728 (61%)	776 (64%)
Other	243 (20%)	203 (17%)

(Table 1 continues in next column)

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)
(Continued from previous column)		
Ongoing treatments		
Prone position	44 (4%)	59 (5%)
Sedative drugs	1038 (86%)	1036 (86%)
NMB drugs	351 (29%)	357 (30%)
Insulin	469 (39%)	482 (40%)
Antiulcer medication	485 (40%)	531 (44%)
Prokinetic drugs*	27 (2%)	15 (1%)
Anti-infectious treatment	1012 (84%)	1000 (83%)
Dialysis	189 (16%)	183 (15%)
Vasopressor support		
Norepinephrine alone	978 (81%)	973 (81%)
Epinephrine alone	43 (4%)	48 (4%)
Dobutamine alone	28 (2%)	37 (3%)
At least two drugs	144 (12%)	138 (11%)
Norepinephrine dose (µg/kg per min)	0.56 (0.30-1.20)	0.50 (0.25-1.03)
FiO ₂	55 (23)	55 (23)
PEEP (cmH ₂ O)	7 (3)	7 (3)
Glucose (mmol/L)	10.2 (5.5)	11.0 (8.2)
Serum creatinine (µmol/L)	189.4 (168.2)	190.4 (156.9)
Lactate (mEq/L)	3.8 (3.5)	3.9 (3.5)
C reactive protein (mg/dL)	170.3 (138.3)	159.2 (130.6)
Serum albumin (g/L)	25.5 (7.0)	25.8 (6.8)
Time from intubation to randomisation (h)	15 (7-20)	15 (7-21)
Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). SAPS II scores can range from 0 (lowest level of critical illness) to 163 (most severe level of critical illness with 100% predicted mortality). A score of 50 predicts a 46.1% risk of death. SOFA scores can range from 0 (no organ failure) to 24 (most severe level of multiorgan failure). Subscores of the SOFA score at ICU admission are detailed in the appendix (p 13). Demographic characteristics were recorded at study inclusion. SAPS II was calculated 24 h after ICU admission. Anti-infectious treatments included antibiotics, antiviral agents, and antifungal agents. Anti-ulcer treatments included proton-pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonists. Prokinetic drugs were metoclopramide and erythromycin. SI conversion factors: to convert glucose values to mg/dL, multiply by 18.02; to convert creatinine values to mg/dL, multiply by 0.113. ICU=intensive-care unit. BMI=body-mass index. SAPS II=Simplified Acute Physiologic Score. ¹⁶ SOFA score=Sequential Organ Failure Assessment score. ¹⁵ NMB=neuromuscular blockade. FiO ₂ =inspired fraction of oxygen. PEEP=positive end-expiratory pressure.		

Table 1: Baseline characteristics of the participants

Mortalité à J28

- 443 (37%) décès dans le groupe nutrition entérale
- 422 (35%) dans le groupe nutrition parentérale

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary outcome					
Day 28 mortality	443/1202 (37%)	422/1208 (35%)	2.0 (-1.9 to 5.8)	..	0.33

- 2,1% ; IC à 95% [1,8 - 5,8] ; p = 0,31
- 1,1 ; IC à 95% [0,9 - 1,3] ; p = 0,33

- Durée moyenne entre l'IOT et le début de la nutrition :
 - groupe nutrition entérale : 16,2 h [8,9 - 21,7]
 - groupe nutrition parentérale : 16,1 h [9,9 - 22,0]
- 46 (4%) des patients du groupe nutrition parentérale ont eu une nutrition entérale à partir de J3
- 70 (6%) des patients du groupe nutrition entérale ont eu de la nutrition parentérale entre le J0 et le J7

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Days with parenteral nutrition	0.0 (0.0-0.0)	4.0 (3.0-6.0)	..	<0.0001
Days with enteral nutrition	6.0 (3.0-8.0)	1.0 (0.0-3.0)	..	<0.0001
Total calories received (kcal/kg)*	113.5 (61.2)	125.7 (61.9)	..	<0.0001
Daily calorie intake (kcal/kg per 24 h)	17.8 (5.5)	19.6 (5.3)	..	<0.0001
Total protein intake (g/kg)	4.1 (2.3)	5.1 (2.5)	..	<0.0001
Daily protein intake (g/kg/d)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	..	<0.0001
Patients with vomiting*	333 (28%)	158 (13%)	2.37 (1.97-2.84)	<0.0001
Patients receiving prokinetic drugs*	352 (29%)	130 (11%)	3.13 (2.57-3.79)	<0.0001
Absence of stool†	154 (13%)	273 (23%)	..	<0.0001
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Daily highest	11.7 (9.4-14.4)	11.7 (9.5-15.1)	..	0.20
Daily lowest	6.2 (5.1-7.5)	6.4 (5.2-7.6)	..	0.01
Patients receiving insulin*	954 (79%)	995 (82%)	0.93 (0.87-0.98)	0.009
Patients with hypoglycaemia*‡	29 (2%)	13 (1%)	2.26 (1.18-4.33)	0.01
Maximum blood lactate level during intervention period (mEq/L)				
Daily highest	3.0 (2.0-5.7)	3.0 (1.9-5.4)	..	0.28
Patients with normalisation of the blood lactate concentration*§	743 (62%)	797 (66%)	0.91 (0.83-0.99)	0.03
Blood bilirubin concentration (µmol/L)				
Daily highest	16.0 (9.0-31.0)	17.0 (9.0-36.0)	..	0.26
Blood alanine aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	66 (33-171)	71 (34-185)	..	0.39
Blood aspartate aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	37 (23-69)	38.0 (23-69)	..	0.94
Patients receiving antiulcer prophylaxis*	809 (67%)	883 (73%)	0.90 (0.84-0.97)	0.005
Anti-infectious treatment*¶	1147 (95%)	1132 (94%)	1.03 (0.99-1.07)	0.07
Prone position*	161 (13%)	144 (12%)	1.12 (0.89-0.90)	0.30
Dialysis*	407 (34%)	419 (35%)	0.97 (0.86-1.10)	0.67

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%), unless otherwise indicated. SI conversion factors: to convert glucose values to mg/dL, multiply by 18.02; to convert bilirubin value to mg/L, multiply by 0.58. Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's t tests. Categorical data were reported as median (IQR) and compared by applying Wilcoxon's non-parametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and intensive-care unit (ICU) discharge as competing risks. Secondary outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using the χ^2 . The intervention period started with the initiation of nutritional support and ended after day 7 or at ICU discharge or death. *Calories in propofol and dextrose solutions were included in the total calorie count. †Absence of stool was defined as no passage of stools from randomisation to day 6 included. ‡Hypoglycaemia was defined as blood glucose concentration lower than 2.3 mmol/L. §Blood lactate concentration was considered normal when lower than 2 mmol/L. ¶Anti-infectious treatments included antiviral agents, anti-fungal agents, and antibiotics.

Table 2: Clinical management and outcome during the intervention period (day 0 through day 7)

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Days with parenteral nutrition	0.0 (0.0-0.0)	4.0 (3.0-6.0)	..	<0.0001
Days with enteral nutrition	6.0 (3.0-8.0)	1.0 (0.0-3.0)	..	<0.0001
Total calories received (kcal/kg)*	113.5 (61.2)	125.7 (61.9)	..	<0.0001
Daily calorie intake (kcal/kg per 24 h)	17.8 (5.5)	19.6 (5.3)	..	<0.0001
Total protein intake (g/kg)	4.1 (2.3)	5.1 (2.5)	..	<0.0001
Daily protein intake (g/kg/d)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	..	<0.0001
Patients with vomiting*	333 (28%)	158 (13%)	2.37 (1.97-2.84)	<0.0001
Patients receiving prokinetic drugs*	352 (29%)	130 (11%)	3.13 (2.57-3.79)	<0.0001
Absence of stool†	154 (13%)	273 (23%)	..	<0.0001
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Daily highest	11.7 (9.4-14.4)	11.7 (9.5-15.1)	..	0.20
Daily lowest	6.2 (5.1-7.5)	6.4 (5.2-7.6)	..	0.01
Patients receiving insulin*	954 (79%)	995 (82%)	0.93 (0.87-0.98)	0.009
Patients with hypoglycaemia*‡	29 (2%)	13 (1%)	2.26 (1.18-4.33)	0.01
Maximum blood lactate level during intervention period (mEq/L)				
Daily highest	3.0 (2.0-5.7)	3.0 (1.9-5.4)	..	0.28
Patients with normalisation of the blood lactate concentration*§	743 (62%)	797 (66%)	0.91 (0.83-0.99)	0.03
Blood bilirubin concentration (µmol/L)				
Daily highest	16.0 (9.0-31.0)	17.0 (9.0-36.0)	..	0.26
Blood alanine aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	66 (33-171)	71 (34-185)	..	0.39
Blood aspartate aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	37 (23-69)	38.0 (23-69)	..	0.94
Patients receiving antiulcer prophylaxis*	809 (67%)	883 (73%)	0.90 (0.84-0.97)	0.005
Anti-infectious treatment*¶	1147 (95%)	1132 (94%)	1.03 (0.99-1.07)	0.07
Prone position*	161 (13%)	144 (12%)	1.12 (0.89-0.90)	0.30
Dialysis*	407 (34%)	419 (35%)	0.97 (0.86-1.10)	0.67

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%), unless otherwise indicated. SI conversion factors: to convert glucose values to mg/dL, multiply by 18.02; to convert bilirubin value to mg/L, multiply by 0.58. Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's t tests. Categorical data were reported as median (IQR) and compared by applying Wilcoxon's non-parametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and intensive-care unit (ICU) discharge as competing risks. Secondary outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using the χ^2 . The intervention period started with the initiation of nutritional support and ended after day 7 or at ICU discharge or death. *Calories in propofol and dextrose solutions were included in the total calorie count. †Absence of stool was defined as no passage of stools from randomisation to day 6 included. ‡Hypoglycaemia was defined as blood glucose concentration lower than 2.3 mmol/L. §Blood lactate concentration was considered normal when lower than 2 mmol/L. ¶Anti-infectious treatments included antiviral agents, anti-fungal agents, and antibiotics.

Table 2: Clinical management and outcome during the intervention period (day 0 through day 7)

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Days with parenteral nutrition	0.0 (0.0-0.0)	4.0 (3.0-6.0)	..	<0.0001
Days with enteral nutrition	6.0 (3.0-8.0)	1.0 (0.0-3.0)	..	<0.0001
Total calories received (kcal/kg)*	113.5 (61.2)	125.7 (61.9)	..	<0.0001
Daily calorie intake (kcal/kg per 24 h)	17.8 (5.5)	19.6 (5.3)	..	<0.0001
Total protein intake (g/kg)	4.1 (2.3)	5.1 (2.5)	..	<0.0001
Daily protein intake (g/kg/d)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	..	<0.0001
Patients with vomiting*	333 (28%)	158 (13%)	2.37 (1.97-2.84)	<0.0001
Patients receiving prokinetic drugs*	352 (29%)	130 (11%)	3.13 (2.57-3.79)	<0.0001
Absence of stool†	154 (13%)	273 (23%)	..	<0.0001
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Daily highest	11.7 (9.4-14.4)	11.7 (9.5-15.1)	..	0.20
Daily lowest	6.2 (5.1-7.5)	6.4 (5.2-7.6)	..	0.01
Patients receiving insulin*	954 (79%)	995 (82%)	0.93 (0.87-0.98)	0.009
Patients with hypoglycaemia*‡	29 (2%)	13 (1%)	2.26 (1.18-4.33)	0.01
Maximum blood lactate level during intervention period (mEq/L)				
Daily highest	3.0 (2.0-5.7)	3.0 (1.9-5.4)	..	0.28
Patients with normalisation of the blood lactate concentration*§	743 (62%)	797 (66%)	0.91 (0.83-0.99)	0.03
Blood bilirubin concentration (µmol/L)				
Daily highest	16.0 (9.0-31.0)	17.0 (9.0-36.0)	..	0.26
Blood alanine aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	66 (33-171)	71 (34-185)	..	0.39
Blood aspartate aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	37 (23-69)	38.0 (23-69)	..	0.94
Patients receiving antiulcer prophylaxis*	809 (67%)	883 (73%)	0.90 (0.84-0.97)	0.005
Anti-infectious treatment*¶	1147 (95%)	1132 (94%)	1.03 (0.99-1.07)	0.07
Prone position*	161 (13%)	144 (12%)	1.12 (0.89-0.90)	0.30
Dialysis*	407 (34%)	419 (35%)	0.97 (0.86-1.10)	0.67

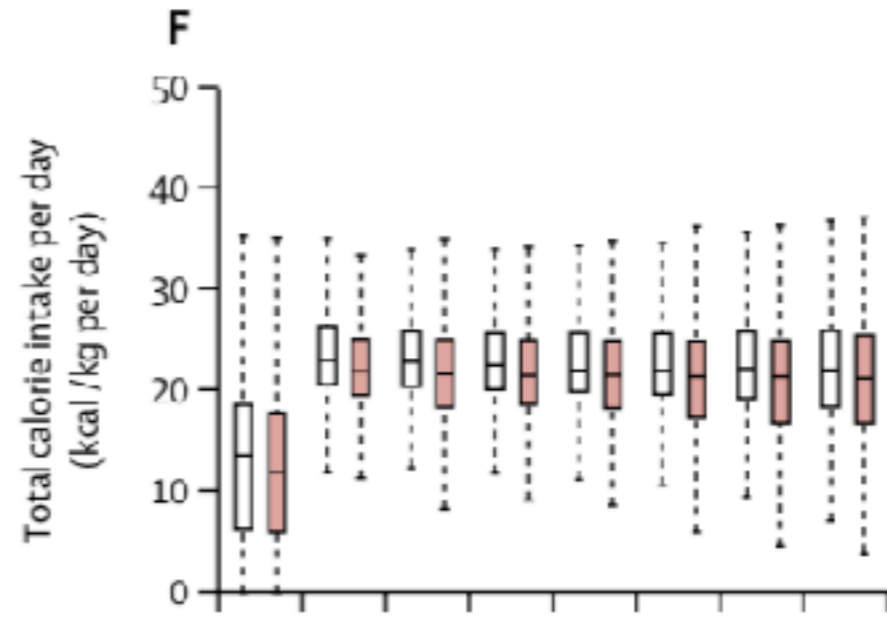
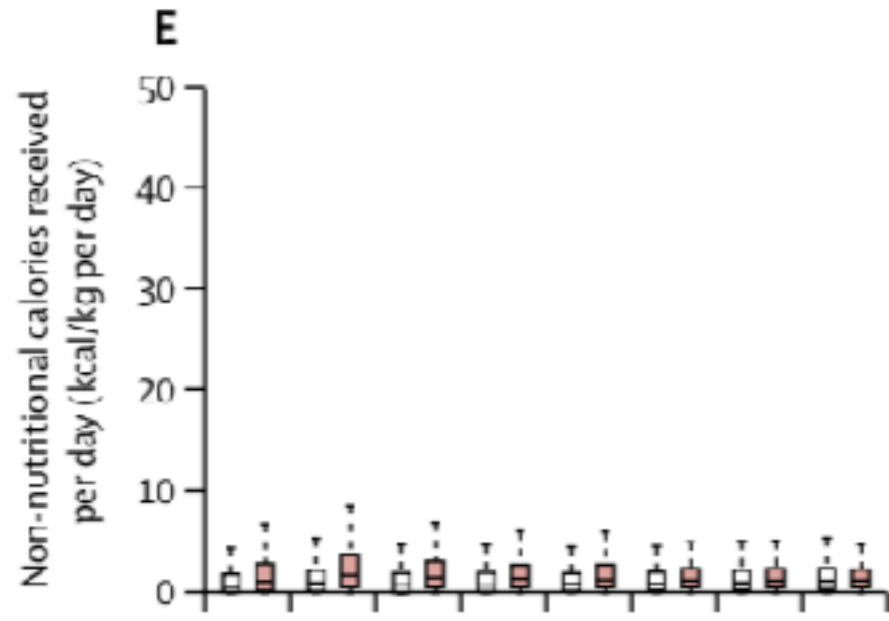
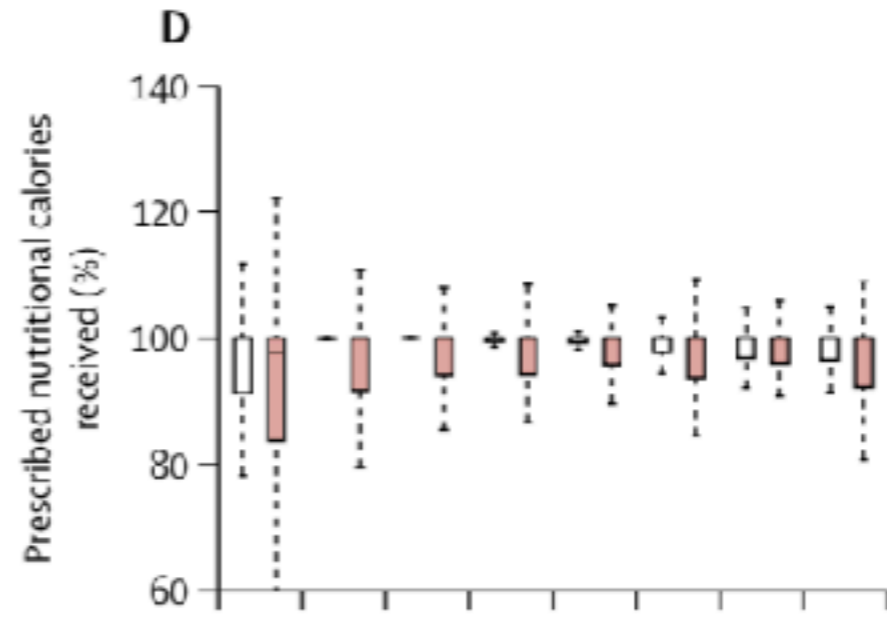
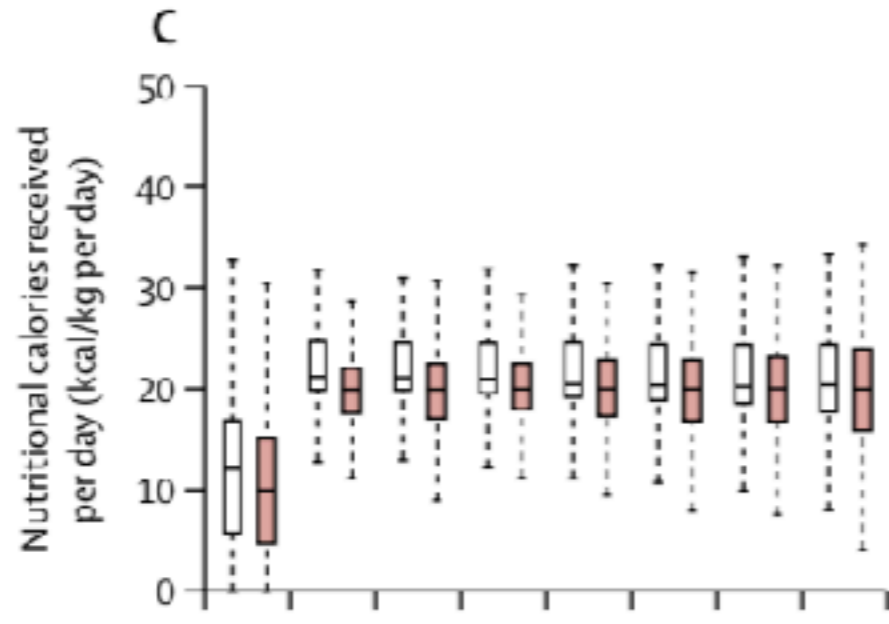
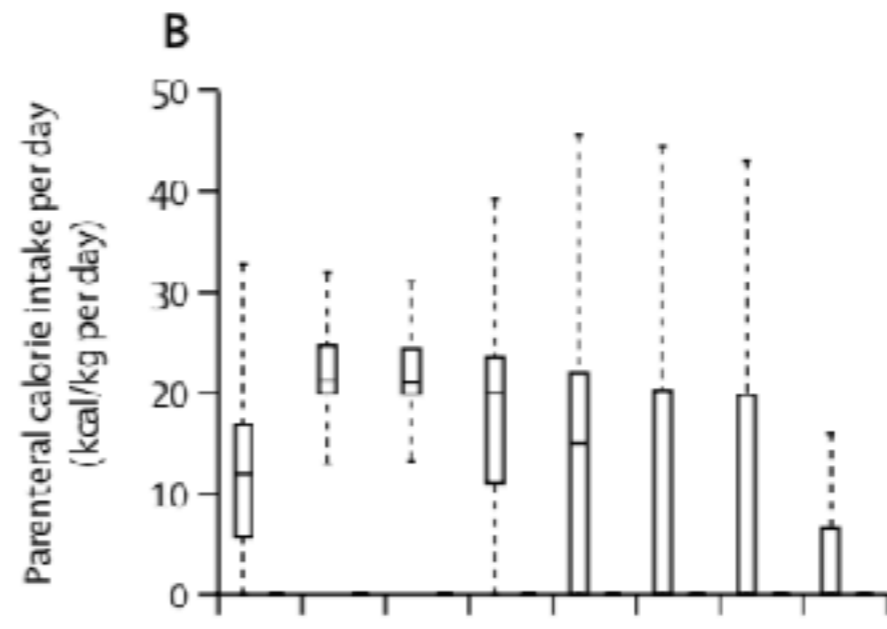
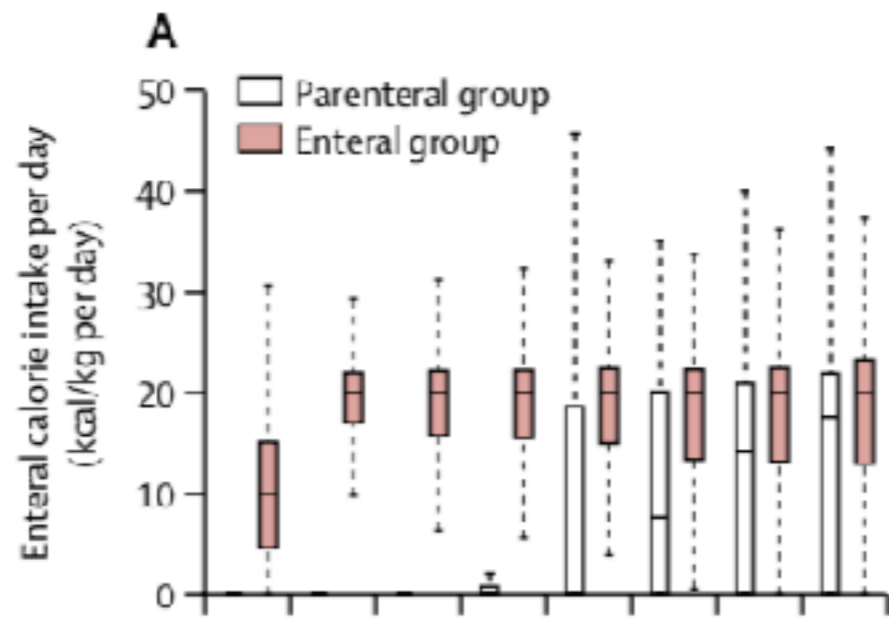
Data are median (IQR), mean (SD), or n (%), unless otherwise indicated. SI conversion factors: to convert glucose values to mg/dL, multiply by 18.02; to convert bilirubin value to mg/L, multiply by 0.58. Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's t tests. Categorical data were reported as median (IQR) and compared by applying Wilcoxon's non-parametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and intensive-care unit (ICU) discharge as competing risks. Secondary outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using the χ^2 . The intervention period started with the initiation of nutritional support and ended after day 7 or at ICU discharge or death. *Calories in propofol and dextrose solutions were included in the total calorie count. †Absence of stool was defined as no passage of stools from randomisation to day 6 included. ‡Hypoglycaemia was defined as blood glucose concentration lower than 2.3 mmol/L. §Blood lactate concentration was considered normal when lower than 2 mmol/L. ¶Anti-infectious treatments included antiviral agents, anti-fungal agents, and antibiotics.

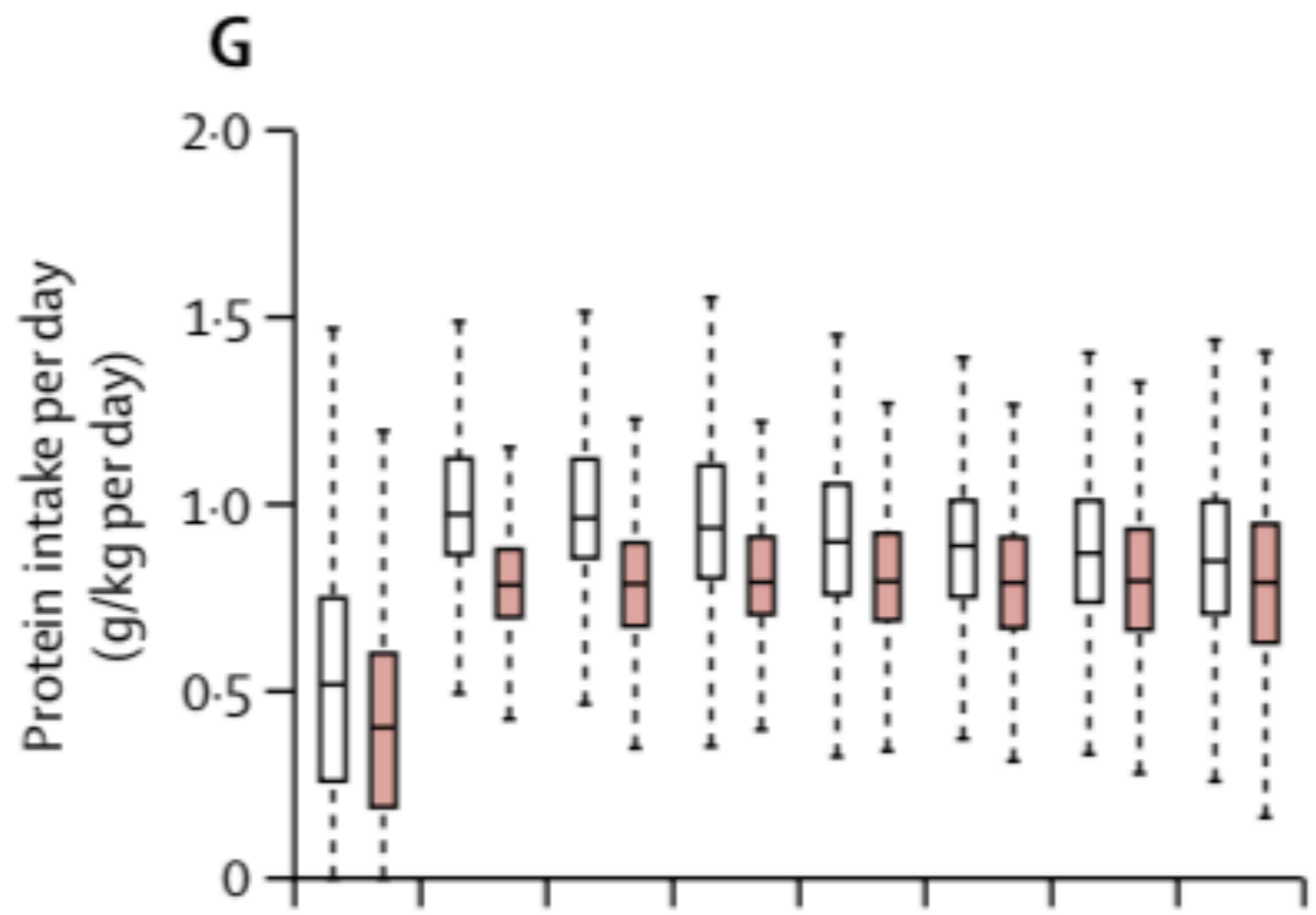
Table 2: Clinical management and outcome during the intervention period (day 0 through day 7)

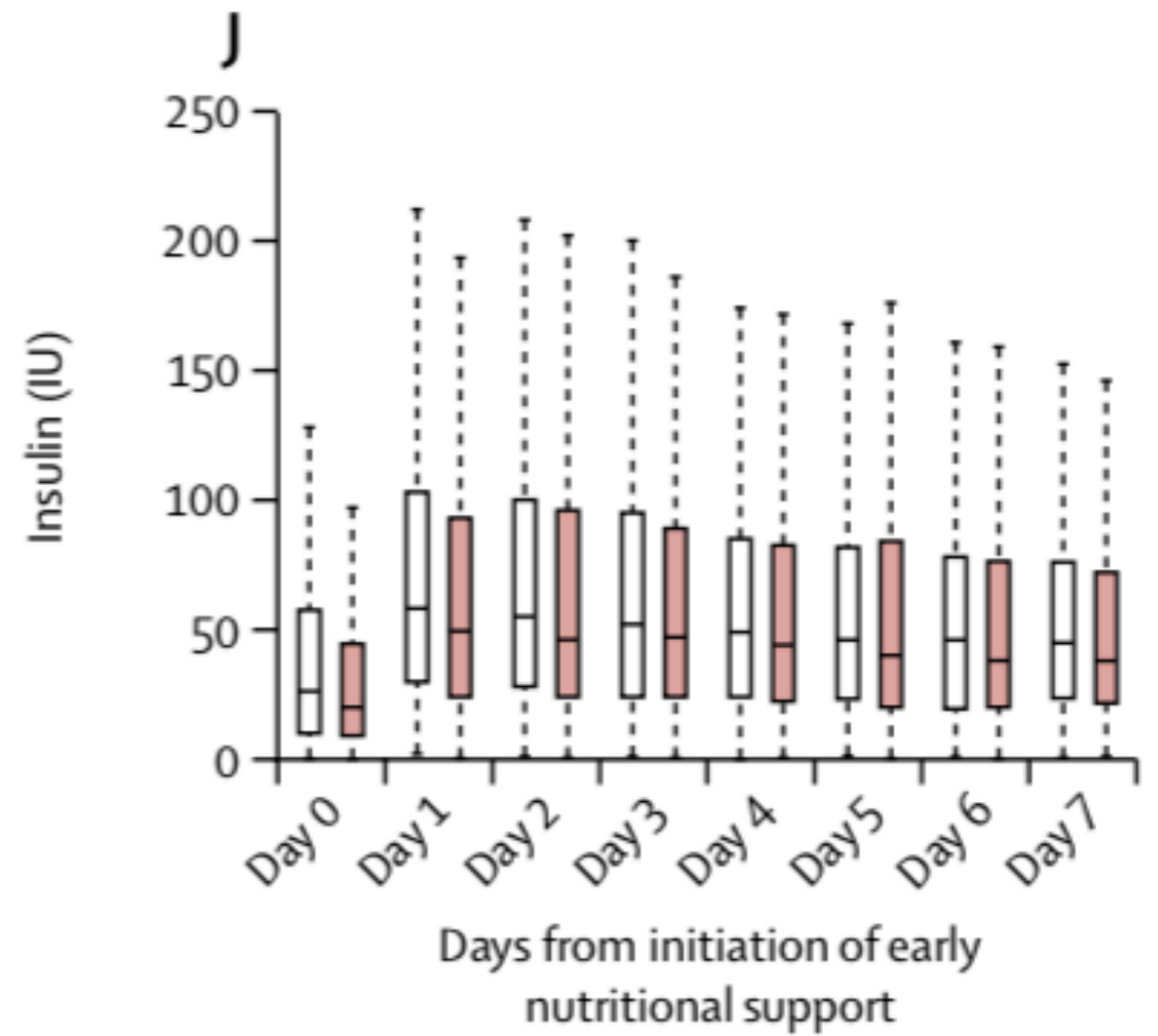
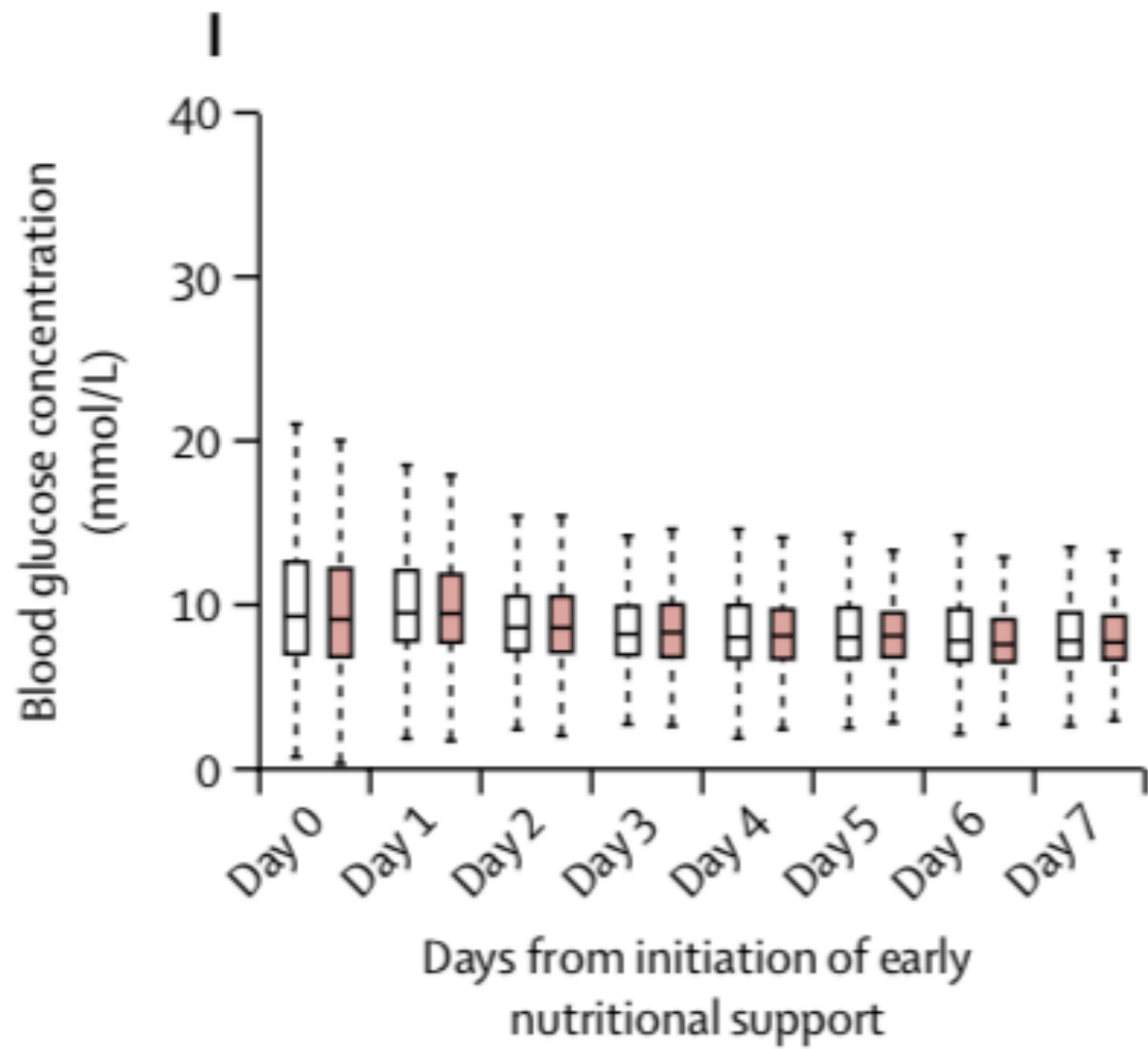
	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary outcome					
Day 28 mortality	443/1202 (37%)	422/1208 (35%)	2.0 (-1.9 to 5.8)	..	0.33
Secondary outcomes					
Day 90 mortality	530/1185 (45%)	507/1192 (43%)	2.2 (-1.8 to 6.2)	..	0.28
ICU mortality*	429 (33%)	405 (31%)	..	1.10 (0.96 to 1.26)	0.17
Hospital mortality*	498 (36%)	479 (34%)	..	1.08 (0.95 to 1.22)	0.25
ICU length of stay (days)	9.0 (5.0 to 16.0)	10.0 (5.0 to 17.0)	0.08
Acute-care hospital length of stay (days)	17.0 (8.0 to 32.0)	18.0 (9.0 to 33.0)	0.11
Days without vasopressor support*	20.0 (0.0 to 25.0)	21.0 (0.0 to 26.0)	0.10
Days without dialysis*	27.0 (0.0 to 28.0)	27.0 (0.0 to 28.0)	0.52
Days without mechanical ventilation*	11.0 (0.0 to 23.0)	12.0 (0.0 to 23.0)	0.54
Infections					
ICU-acquired infection*	173 (14%)	194 (16%)	..	0.89 (0.72 to 1.09)	0.25
Ventilator-associated pneumonia*	113 (9%)	118 (10%)	..	0.96 (0.74 to 1.24)	0.75
Bacteraemia*	38 (3%)	55 (5%)	..	0.69 (0.46 to 1.04)	0.08
CVC-related infection*	29 (2%)	27 (2%)	..	1.07 (0.64 to 1.81)	0.79
Urinary tract infection*	18 (2%)	16 (1%)	..	1.13 (0.58 to 2.21)	0.73
Soft-tissue infection					
Patients (n)	1/1202	6/1208
Other infection*	11 (1%)	21 (2%)	..	0.52 (0.25 to 1.09)	0.08
Gastrointestinal complications					
Vomiting*	406 (34%)	246 (24%)	..	1.89 (1.62 to 2.20)	<0.0001
Diarrhoea*	432 (36%)	393 (33%)	..	1.20 (1.05 to 1.37)	0.009
Bowel ischaemia*	19 (2%)	5 (<1%)	..	3.84 (1.43 to 10.3)	0.007
Acute colonic pseudo-obstruction*	11 (1%)	3 (<1%)	..	3.7 (1.03 to 13.2)	0.04

Data are n/N (%), cumulative incidence (%), and median (IQR). Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's *t* tests and categorical data described as median (IQR) were using Wilcoxon's nonparametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and ICU discharge as competing risks; the only exceptions were ICU mortality and hospital mortality, for which competing risks were only ICU discharge and hospital discharge, respectively. ICU-acquired infections included ventilator-associated pneumonia, bacteraemia, urinary tract infections, catheter-related infections, and other infections. Outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using χ^2 tests. ICU=intensive-care unit. CVC=central venous catheter. *Number of days alive and free of specified organ support up to day 28.

Table 3: Outcomes





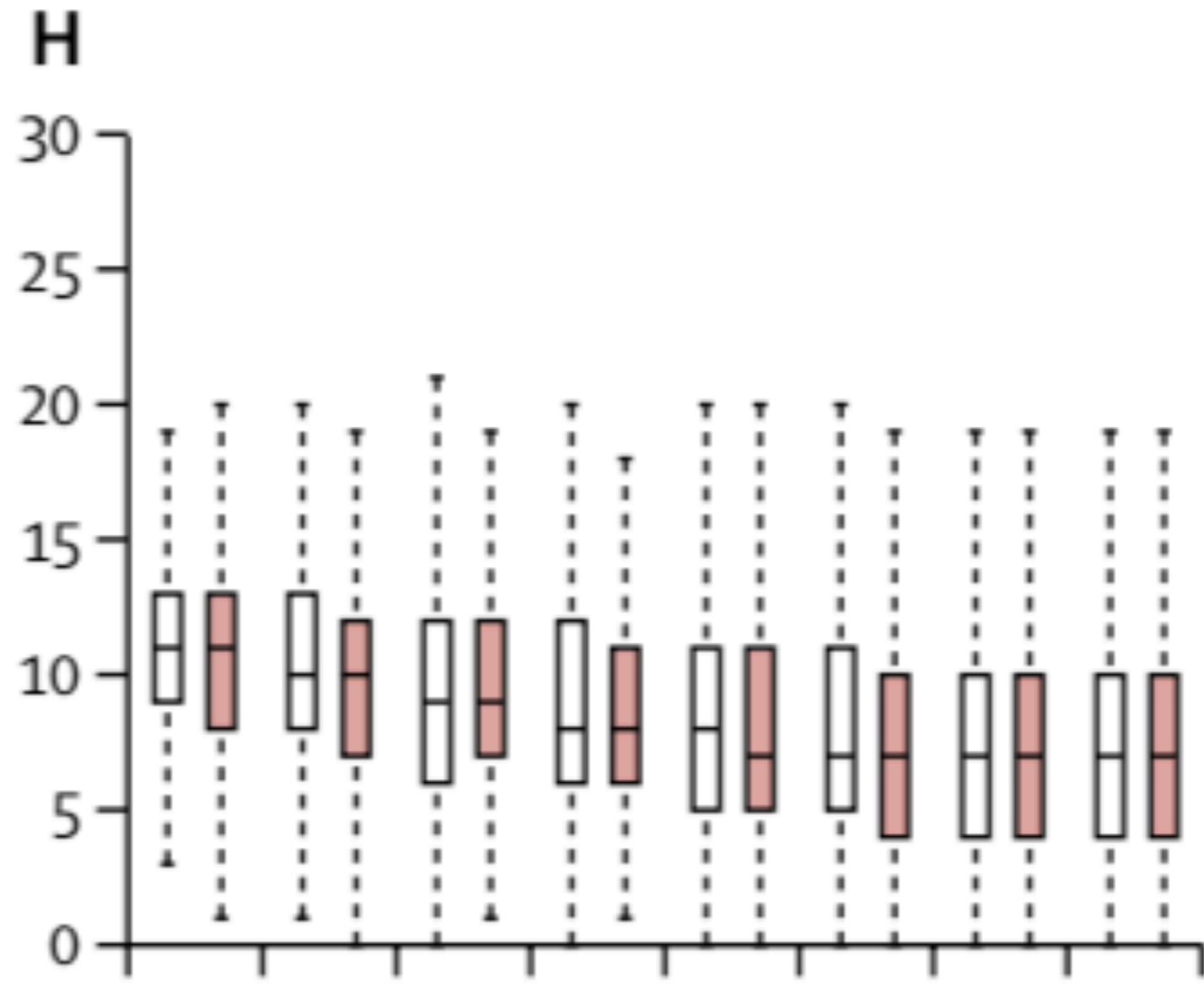


	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Days with parenteral nutrition	0.0 (0.0-0.0)	4.0 (3.0-6.0)	..	<0.0001
Days with enteral nutrition	6.0 (3.0-8.0)	1.0 (0.0-3.0)	..	<0.0001
Total calories received (kcal/kg)*	113.5 (61.2)	125.7 (61.9)	..	<0.0001
Daily calorie intake (kcal/kg per 24 h)	17.8 (5.5)	19.6 (5.3)	..	<0.0001
Total protein intake (g/kg)	4.1 (2.3)	5.1 (2.5)	..	<0.0001
Daily protein intake (g/kg/d)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	..	<0.0001
Patients with vomiting*	333 (28%)	158 (13%)	2.37 (1.97-2.84)	<0.0001
Patients receiving prokinetic drugs*	352 (29%)	130 (11%)	3.13 (2.57-3.79)	<0.0001
Absence of stool†	154 (13%)	273 (23%)	..	<0.0001
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Daily highest	11.7 (9.4-14.4)	11.7 (9.5-15.1)	..	0.20
Daily lowest	6.2 (5.1-7.5)	6.4 (5.2-7.6)	..	0.01
Patients receiving insulin*	954 (79%)	995 (82%)	0.93 (0.87-0.98)	0.009
Patients with hypoglycaemia*‡	29 (2%)	13 (1%)	2.26 (1.18-4.33)	0.01
Maximum blood lactate level during intervention period (mEq/L)				
Daily highest	3.0 (2.0-5.7)	3.0 (1.9-5.4)	..	0.28
Patients with normalisation of the blood lactate concentration*§	743 (62%)	797 (66%)	0.91 (0.83-0.99)	0.03
Blood bilirubin concentration (µmol/L)				
Daily highest	16.0 (9.0-31.0)	17.0 (9.0-36.0)	..	0.26
Blood alanine aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	66 (33-171)	71 (34-185)	..	0.39
Blood aspartate aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	37 (23-69)	38.0 (23-69)	..	0.94
Patients receiving antiulcer prophylaxis*	809 (67%)	883 (73%)	0.90 (0.84-0.97)	0.005
Anti-infectious treatment*¶	1147 (95%)	1132 (94%)	1.03 (0.99-1.07)	0.07
Prone position*	161 (13%)	144 (12%)	1.12 (0.89-0.90)	0.30
Dialysis*	407 (34%)	419 (35%)	0.97 (0.86-1.10)	0.67

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%), unless otherwise indicated. SI conversion factors: to convert glucose values to mg/dL, multiply by 18.02; to convert bilirubin value to mg/L, multiply by 0.58. Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's t tests. Categorical data were reported as median (IQR) and compared by applying Wilcoxon's non-parametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and intensive-care unit (ICU) discharge as competing risks. Secondary outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using the χ^2 . The intervention period started with the initiation of nutritional support and ended after day 7 or at ICU discharge or death. *Calories in propofol and dextrose solutions were included in the total calorie count. †Absence of stool was defined as no passage of stools from randomisation to day 6 included. ‡Hypoglycaemia was defined as blood glucose concentration lower than 2.3 mmol/L. §Blood lactate concentration was considered normal when lower than 2 mmol/L. ¶Anti-infectious treatments included antiviral agents, anti-fungal agents, and antibiotics.

Table 2: Clinical management and outcome during the intervention period (day 0 through day 7)

Variations in SOFA score per day



	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary outcome					
Day 28 mortality	443/1202 (37%)	422/1208 (35%)	2.0 (-1.9 to 5.8)	..	0.33
Secondary outcomes					
Day 90 mortality	530/1185 (45%)	507/1192 (43%)	2.2 (-1.8 to 6.2)	..	0.28
ICU mortality*	429 (33%)	405 (31%)	..	1.10 (0.96 to 1.26)	0.17
Hospital mortality*	498 (36%)	479 (34%)	..	1.08 (0.95 to 1.22)	0.25
ICU length of stay (days)	9.0 (5.0 to 16.0)	10.0 (5.0 to 17.0)	0.08
Acute-care hospital length of stay (days)	17.0 (8.0 to 32.0)	18.0 (9.0 to 33.0)	0.11
Days without vasopressor support*	20.0 (0.0 to 25.0)	21.0 (0.0 to 26.0)	0.10
Days without dialysis*	27.0 (0.0 to 28.0)	27.0 (0.0 to 28.0)	0.52
Days without mechanical ventilation*	11.0 (0.0 to 23.0)	12.0 (0.0 to 23.0)	0.54
Infections					
ICU-acquired infection*	173 (14%)	194 (16%)	..	0.89 (0.72 to 1.09)	0.25
Ventilator-associated pneumonia*	113 (9%)	118 (10%)	..	0.96 (0.74 to 1.24)	0.75
Bacteraemia*	38 (3%)	55 (5%)	..	0.69 (0.46 to 1.04)	0.08
CVC-related infection*	29 (2%)	27 (2%)	..	1.07 (0.64 to 1.81)	0.79
Urinary tract infection*	18 (2%)	16 (1%)	..	1.13 (0.58 to 2.21)	0.73
Soft-tissue infection					
Patients (n)	1/1202	6/1208
Other infection*	11 (1%)	21 (2%)	..	0.52 (0.25 to 1.09)	0.08
Gastrointestinal complications					
Vomiting*	406 (34%)	246 (24%)	..	1.89 (1.62 to 2.20)	<0.0001
Diarrhoea*	432 (36%)	393 (33%)	..	1.20 (1.05 to 1.37)	0.009
Bowel ischaemia*	19 (2%)	5 (<1%)	..	3.84 (1.43 to 10.3)	0.007
Acute colonic pseudo-obstruction*	11 (1%)	3 (<1%)	..	3.7 (1.03 to 13.2)	0.04

Data are n/N (%), cumulative incidence (%), and median (IQR). Continuous data described as mean (SD) were compared using Student's *t* tests and categorical data described as median (IQR) were using Wilcoxon's nonparametric test. Outcomes reported as cumulative incidences were analysed using a competing risk approach, with death and ICU discharge as competing risks; the only exceptions were ICU mortality and hospital mortality, for which competing risks were only ICU discharge and hospital discharge, respectively. ICU-acquired infections included ventilator-associated pneumonia, bacteraemia, urinary tract infections, catheter-related infections, and other infections. Outcomes expressed as percentages of patients with each outcome were compared between the two groups using χ^2 tests. ICU=intensive-care unit. CVC=central venous catheter. *Number of days alive and free of specified organ support up to day 28.

Table 3: Outcomes

Ischémie mésentérique

- Durée moyenne entre l'initiation de la nutrition et le diagnostic :
 - groupe nutrition entérale : 4,0 jours [1,0 - 12,0]
 - 10 patients (53%) opérés
 - 14 décès (74%)
 - groupe nutrition parentérale : 3,0 jours [1,0 - 9,0]
 - 3 patients (60%) opérés
 - 4 décès (80%)

Discussion

- Pas de différence significative sur le mortalité à J28 entre la nutrition précoce normo-calorique entérale ou parentérale chez les patients ventilés en choc
- La voie entérale est associée à
 - apports caloriques et protéiques légèrement inférieurs
 - fréquence plus importante d'hypoglycémie et d'effets secondaires digestifs

- Pas de différence pour :
 - fréquence des complications infectieuses
 - sévérité et durée des défaillances d'organe
 - durée nécessaire des supports à la vie
 - durée d'hospitalisation en SI et à l'hôpital
 - mortalité en SI / réa, à l'hôpital, à J90

- Données sur la mortalité en accord avec celles de l'essai CALORIES

- NUTRIREA-2 : 1er essai sur des patients ventilés en choc
 - hypothèse : effets positifs de la nutrition entérale plus bénéfiques chez ces patients
 - d'où l'hypothèse de la diminution de la mortalité
 - mais apports caloriques et protéiques moindres
 - en accord avec les précédentes études MAIS PAS avec l'essai CALORIES (apports similaires)
 - MAIS il est peu probable que cela masque une différence
 - différence entre les 2 groupes pour les calories et les protéines faibles
 - quantités caloriques quotidiennes proches de la cible des 20 kcal/kg/j
- Pas d'effet délétère si nutrition entérale hypocalorique

- Protocole conçu pour correspondre à l'évolution des besoins lors d'une maladie grave :
 - phase 1, aiguë = catabolique :
 - réponses inflammatoires, immunitaires et métaboliques variables
 - défaillance d'organe, infections secondaires, perte musculaire, augmentation de la mortalité, séquelles
 - meilleur pronostic si nutrition précoce ?
 - phase 2, de récupération = anabolique
- Recherche sur la nutrition chez les patients en SI / réa quasi exclusivement lors de la phase aiguë
 - la plupart des études, CALORIES compris, durée = 5 à 7 jours
- NUTRIREA-2 = 1er essai multicentrique dans lequel le protocole de nutrition a impliqué l'adaptation à l'évolution de la nutrition à la phase aiguë

- Résultats sur l'ischémie mésentérique et les pseudo-occlusions coliques :
- différents des précédentes études non randomisées
 - nutrition entérale précoce bénéfiques chez les patients en choc
- différent de l'essai CALORIES : tendance à un risque non-significatif de majoration des complications digestives chez les patients avec une nutrition entérale
- Recommandations : nutrition parentérale ou pas de nutrition chez les patients en choc
 - tendance retrouvée dans NUTRIREA-2

- L'apport calorique, influence-t-il le devenir des patients ?
- CALORIES et NUTRIREA-2 :
 - 20 kcal/kg/jour = guidelines
 - nutrition hypo-calorique durant la phase aiguë pourrait être bénéfique
 - nutrition entérale hypo-calorique associée à un risque moindre de complications digestives, particulièrement l'ischémie mésentérique
 - MAIS nécessité d'études complémentaires pour prouver les bénéfices de la nutrition hypo-calorique, par la voie entérale
- Idem, nécessité d'études complémentaires pour savoir quand débuter une nutrition parentérale complémentaire et quand débuter une nutrition entérale

- Infections acquises en SI / réa :
 - plus de patient avec une bactériémie dans le groupe nutrition parentérale
 - différence non significative
 - puissance insuffisante ?
 - MAIS même résultat dans l'essai CALORIES : pas de différence
 - contrairement aux méta-analyses : fréquence plus importante d'infections dans le groupe nutrition parentérale
 - MAIS études datant > 20 ans
- Progrès dans la prise en charge de l'alimentation parentérale et la prévention des infections nosocomiales en SI / réa ? ou infections plutôt liées à la posologie de la nutrition parentérale plutôt qu'à la voie en elle-même ? études complémentaires nécessaires

Limite 1

- Arrêt prématuré après la 2e analyse intermédiaire
 - 2410 (84%) des 2854 patients nécessaires
 - MAIS même résultat final identique à ceux des 2 analyses intermédiaires
 - modification des résultats avec 444 patients en plus ?

Limite 2

- Pas d'aveugle possible pour l'équipe médicale et pour le patient
 - MAIS
 - critère de jugement principal = mortalité à J28 = critère objectif
 - critères des critères de jugement secondaires pré-définis
 - bonne validité externe : caractère multi-centrique
 - taux de mortalité similaire dans d'autres études du même genre
 - suivi des protocoles de nutrition de manière scrupuleuse dans l'ensemble des services de SI / réa participants

Limite 3

- Biais dans la détection des complications digestives
 - plus recherchée chez les patients avec la nutrition entérale
 - MAIS biais limité par les critères diagnostiques pré-définis

Limite 4

- Pas de résultats fonctionnels ni à long terme
 - en sachant qu'aucune étude n'a montré un effet propre à la voie de la nutrition sur le devenir à long terme des patients graves
 - pas de différence sur les complications infectieuses, les défaillances d'organe, la durée de la ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation globale ou en SI et la mortalité

Forces de l'étude

- Bonne validité externe
 - caractère multi-centrique
- Bonne validité interne
 - randomisation
 - taille des échantillons
 - critère de jugement objectif (malgré l'essai en ouvert)

Conclusion

- La nutrition entérale normo-calorique précoce n'est pas supérieure sur la mortalité des patients ventilés en choc par comparaison à la nutrition parentérale normo-calorique précoce.
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour montrer l'augmentation du risque de complications digestives avec la nutrition entérale par comparaison à la nutrition parentérale chez ces patients, avec le même apport calorique cible.