

NOUVEAUTES EN NUTRITION ENTERALE

Yannick Mallédant

*CHU Pontchaillou Réanimation Chirurgicale – 2 Rue Henri Le Guilloux - 35033 Rennes Cedex -
Tel : 02 99 28 93 70*

Email : yannick.malledant@chu-rennes.fr

Introduction

Longtemps considérée comme une thérapeutique annexe, loin derrière l'assistance respiratoire ou le soutien circulatoire, la protection neuronale ou la suppléance rénale, la nutrition, en particulier entérale, figure aujourd'hui parmi les traitements de première ligne appliqués à tout patient de réanimation ou de péri-opératoire complexe. Mais de basique – l'apport calorique et azoté – elle est devenue plus ambitieuse avec des finalités au-delà du support nutritionnel lui-même, visant le maintien de la structure entérocytaire, modulant la réponse inflammatoire et assurant les besoins spécifiques en micronutriments. Cette complexité se traduit par l'écart qui existe entre les diètes traditionnelles et spécifiques ; ces dernières, apparentées à des thérapeutiques nouvelles, peuvent améliorer la prise en charge du SDRA ou aggraver certaines situations comme les sepsis graves.

Face à ces enjeux longtemps négligés, la nutrition entérale a progressivement récupéré sa place face à la nutrition parentérale créditée, comme tout traitement intraveineux, de simplicité et de sécurité d'apport. Mais le problème est loin d'être simple et durant ces dernières années, des questions se sont posées, des réponses ont parfois été apportées mais des doutes subsistent. C'est donc l'objet de ce document d'essayer de répondre à ces nouvelles interrogations.

Le rationnel

De la nutrition

La dénutrition acquise avant l'hospitalisation ou qui en découle reste un facteur reconnu de morbidité. Globalement, la présence d'une dénutrition avérée multiplie par deux les complications et donc augmente la durée de séjour, voire la mortalité. Les raisons en sont évidentes car tous les organes sont atteints et dysfonctionnent, la cicatrisation est imparfaite, les anastomoses fragilisées, l'immunité déficiente et les infections facilitées. Les muscles et en particulier le diaphragme, sont affaiblis et la détresse respiratoire ou la difficulté de sevrage ventilatoire fréquente.

Dans ces différents domaines, l'évidence a été largement démontrée dans la littérature [1]. Le problème est celui du diagnostic, facilement évoqué dans le contexte néoplasique puisqu'ici tout concourt à la dénutrition. Le recours fréquent à la chirurgie chez ces patients cancéreux demande à l'équipe médico-chirurgicale une réévaluation soigneuse à distance de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. L'ignorance du statut nutritionnel est beaucoup plus grande dans d'autres cadres. Ainsi, chez des patients âgés, victimes d'une fracture du col du fémur, la présence de 40 % de sujets dénutris a été démontrée. En 2002, une analyse observationnelle prospective du statut nutritionnel de tous les patients admis à l'hôpital universitaire de Genève, retrouvait à l'admission, 23 et 38 % de dénitritions modérée et sévère sur le collectif des 995 patients [2].

Cette dénutrition mérite donc une évaluation pré-opératoire minutieuse aussi importante que celle des autres fonctions. Les données anciennes, telles qu'anthropométriques, sont source d'erreurs compte-tenu de leurs faibles précision et productivité. De ce fait, quantifier la perte de poids et sa rapidité semble un critère beaucoup plus intéressant et pertinent. Ainsi, l'ensemble des auteurs et des recommandations nationales et internationales estime qu'une perte de poids supérieure à 10 %

dans le mois précédent l'acte chirurgical est un facteur indiscutable de risque de complications post-opératoires. Ceci est d'autant plus vrai que la vitesse de dénutrition a été importante et que s'associe une hypo-albuminémie. L'avantage de quantifier la perte pondérale est simple, patient et famille étant souvent très au fait de cet amaigrissement.

L'albuminémie est de façon indépendante un facteur pronostique ; elle semblerait marquer une augmentation significative de la morbidité, voire de la mortalité, lorsque des chiffres inférieurs à 30 g/l sont atteints. Ainsi, dans un travail rétrospectif récent, Kudsk et al. ont retrouvé un lien significatif pour la chirurgie digestive entre le taux d'albuminémie et le nombre de complications post-opératoires, en particulier chirurgicales [3]. La seule réserve concernant l'albuminémie est son influence, par des facteurs indépendants, du pronostic nutritionnel, en particulier le niveau d'hydratation et la phase inflammatoire. Lorsqu'associés sous forme d'indice, hypo-albuminémie et perte pondérale sont présentes chez 64 % des patients candidats à une chirurgie abdominale majeure [1]. L'Odds Ratio des complications varie de 1,9 à 9,8 en fonction de la gravité de la dénutrition.

Mais la dénutrition n'est pas que la conséquence d'une maladie chronique ou d'un terrain sous-jacent. Lorsque le patient non dénutri, à la suite d'un accident aigu, aborde le monde chirurgical ou celui de la réanimation, le catabolisme intense de l'agression peut conduire, en l'absence de mesure correctrice, à un autre type de dénutrition très rapide. Les conséquences en sont les mêmes que celles précédemment citées et plaident donc pour l'initialisation rapide ou la poursuite (en cas d'une nutrition pré-opératoire) d'une nutrition post-opératoire ou de réanimation.

Du site entéral

La nutrition entérale contribue logiquement à l'intégrité fonctionnelle du tube digestif. Elle maintient la fonctionnalité des tight-junctions entre les cellules épithéliales, stimule le flux mésentérique et induit la production d'agents endogènes trophiques comme la cholécystokinine, la gastrine et les sels biliaires. Pour ces derniers, fondamentaux dans la genèse du flux biliaire, le maintien du cycle entéro-hépatique évite la cholestase intra-hépatique et la cascade de ses conséquences délétères sur les fonctions hépatocytaires, rénale et immunitaire. Bile et nutriments, notamment la glutamine, sont indispensables au maintien de la structure entérocytaire mais aussi à la pérennité des actions immunitaires du tube digestif à travers la sécrétion d'IgA et des plaques de Peyer. L'alimentation entérale qui influence positivement l'ensemble de ces éléments, réduit les risques d'endotoxémie et de dysfonction d'organe(s). Il existe donc de nombreuses raisons théoriques pour privilégier la nutrition entérale qui associerait ainsi l'apport calorico-azoté au maintien de l'intégrité physique du tube digestif.

Du niveau calorique

Plus de 200 modes d'évaluation des besoins caloriques ont été publiés dans la littérature. La réalité du niveau énergétique nécessaire peut certes être calculée par ces équations ou l'utilisation sophistiquée de la calorimétrie indirecte. Mais, au lit du malade, le choix s'appuie sur l'équation simple d'Harris et Benedict, voire sur le très connu repère des 25 – 30 kcal/kilo/jour, dont beaucoup admettent qu'elles sont dans la très grande majorité des cas, largement proches de la réalité. Les coefficients multiplicateurs, reposant plus sur des arguments théoriques que pratiques, ne sont plus recommandés car aboutissant à des apports trop importants et de ce fait à des complications métaboliques à type de dysglycémie, cholestase, voire de stéatose hépatique.

En réalité, le problème mis en avant dans la littérature récente, est celui de la discordance entre besoins estimés et calories délivrées. Plusieurs publications, dès le début des années 2000, avaient clairement démontré le cumul d'insuffisance calorique ou protidique chez les patients de post-opératoire et/ou de réanimation [4, 5]. Ainsi De Jonghe et al., sur un collectif de 51 patients suivis sur un temps moyen de 7 jours, notaient que seuls 71 % des niveaux caloriques prescrits étaient délivrés [4]. Dans la majorité des cas, l'alimentation était mixte et le versant entéral était le moins efficient. De ce fait, ce risque s'accroît en cas de nutrition entérale exclusive comme il a été

récemment rapporté dans un collectif de 59 patients hospitalisés dans un service de réanimation médicale où les auteurs rapportent un ratio de 50 % entre les calories prescrites et les calories réellement administrées [6]. Ils relient ce fait à l'interruption fréquente de l'apport entéral (6 heures par patient par 24 heures). Les raisons en sont multiples, quotidiennement vécues dans toute unité de soins : problèmes de sonde (25 %), de résidus (15 %), de sevrage ventilatoire (18 %), d'acte diagnostique ou thérapeutique (20 %). Au final, la dette calorique peut s'accroître au fil des jours, faisant rarement l'objet d'une évaluation précise au lit du malade. Or, le lien a été clairement établi entre défaut calorique, balance énergétique négative et devenir des patients. En témoigne une étude observationnelle prospective effectuée chez 48 patients séjournant au moins 5 jours en soins intensifs et montrant la relation directe entre l'importance de la dette énergétique et le nombre de complications, d'infections, de durée de séjour et de ventilation mécanique [7]. Seuls 23 % des patients étaient en balance calorique positive à la fin de leur séjour. Ainsi, un déficit calorique cumulé de 10 000 kcal pourrait constituer un seuil au-delà duquel les risques s'accroissent ; il serait atteint chez nombre de patients en moins d'une semaine.

L'efficacité de la nutrition entérale

Le péri-opératoire

Le bien fondé de la nutrition entérale péri-opératoire a été largement documenté. En 2006, l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) a réévalué 35 études prospectives randomisées se référant à l'utilisation de la nutrition entérale dans l'environnement péri-opératoire [8]. Vingt quatre de ces publications rapportaient des avantages significatifs de l'alimentation entérale, en particulier vis-à-vis de la réduction des complications infectieuses, la longueur de l'hospitalisation et le coût. Le collectif concluait donc à l'intérêt majeur d'un environnement nutritionnel adapté pouvant impliquer une nutrition entérale pré-opératoire lorsqu'un risque nutritionnel était détecté, c'est-à-dire une perte de poids plus de 10 à 15 %, un BMI inférieur à 18,5 kg/m² ou une albuminémie inférieure à 30 g/l (grade A). Ces conclusions allaient tout à fait dans le sens de la méta-analyse de Lewis et al. qui, ciblant la chirurgie gastro-intestinale avait, sur un collectif de 11 publications regroupant 837 patients, observé là encore une réduction significative du risque infectieux (RR 0,72 [0,54 – 0,98]), une diminution de la longueur de séjour (0,84 jour [0,36 – 1,33]) [9]. De manière non significative était adjoint le risque de moindre déhiscence anastomotique.

La nutrition entérale précoce

Il ressort du chapitre précédent que l'efficacité relative de la nutrition entérale pourrait tenir au délai de sa mise en œuvre. En conséquence, il est rare que les niveaux souhaités, par exemple pour un patient de 70kg, la possibilité dans la première semaine d'hospitalisation d'avoir reçu 12 000 calories et 100 g d'azote, soit atteints. Il faut d'ailleurs convenir que le risque ischémique digestif oblige souvent, chez les patients les plus graves, à un indiscutable et volontaire retard à la mise en route des substrats entéraux.

Résultats

Une des difficultés d'analyse de la littérature tient à l'inhomogénéité des définitions. Les termes « nutrition précoce », « nutrition conventionnelle » ou « nutrition retardée » ne sont pas toujours explicités. Cependant, il semble que, pour la majorité des auteurs, la nutrition précoce corresponde à une initialisation dans les 24 à 48 heures suivant l'admission ou l'évènement aigu. Sur ces bases, les deux méta-analyses de références, c'est-à-dire celle de Marick et Zaloga en 2001 et de Heyland et al. en 2003, créditent la précocité nutritionnelle d'un gain sur la morbidité infectieuse, même si seule la première observe une significativité statistique [10, 11]. Par contre, il n'existe qu'une tendance vis-à-vis du critère majeur qu'est la mortalité. Quatre autres études ont été publiées, deux s'intéressant aux péritonites, une aux traumatisés rachidiens et la dernière aux patients victimes de

brûlures. Il s'agit souvent de collectifs relativement réduits, n'autorisant des comparaisons qu'en thème infectieux mais le bénéfice apparaît de façon claire et indiscutable. Le rationnel scientifique fait appel à une moindre perméabilité intestinale, à une baisse de l'activation ou du relargage des cytokines pro-inflammatoires et à une endotoxémie systémique diminuée.

Modalités pratiques

Mais l'introduction précoce de la nutrition entérale se heurte en pratique, à une motilité gastrique altérée chez les patients agressés [9]. La tolérance est particulièrement médiocre chez les traumatisés crâniens, médullaires et les sujets choqués. Les molécules de sédation et/ou d'analgésie ont été incriminées.

De cette parésie découlent des résidus gastriques importants voire des vomissements. Les cliniciens sont alors face à un dilemme entre initialiser et optimiser le plus rapidement possible le support nutritionnel et voir se développer intolérance, échec, voire complications. Face à ces difficultés, deux stratégies ont été proposées : la nutrition en site post-pylorique et l'utilisation de prokinétiques. Mais avant tout, il sera nécessaire d'éliminer toute interférence hydro-électrolytique telle l'hypokaliémie et rechercher des médicaments au rôle délétère comme les IPP.

Le site

L'apport distal des nutriments en site jéjunal à des avantages théoriques : une motricité conservée, une capacité d'absorption améliorée, une plus grande distance avec le pharynx et l'arbre respiratoire [12]. Par un effet hormonal de feedback, la vidange gastrique est accélérée et de ce fait, stase et régurgitation minorées en cas d'alimentation jéjunale.

La littérature a comparé sites gastrique et post-pylorique. Il en a découlé trois méta-analyses aux résultats relativement concordants. Pour Heyland et al., il y a une différence significative en faveur du site post pylorique vis-à-vis du risque infectieux (RR 0,77 [0,60 – 1,00]) mais cette assertion repose essentiellement sur le poids d'une seule étude [10]. D'ailleurs, le gain n'apparaît plus pour Marick et Zaloga, ni dans la plus récente publiée en 2006 [13, 14].

En pratique, l'alimentation post pylorique ne présente pas d'intérêt systématique significatif. Elle se heurte au positionnement initial de la sonde et peut entraîner un retard pénalisant à la mise en route de la nutrition. L'alternative logique en cas de résidus gastriques importants, pourrait être l'utilisation de prokinétiques.

Les prokinétiques

L'approche pharmacologique de la parésie gastrique, après le retrait du Cisapride du fait de son potentiel pro-arythmogène, repose sur le métoclopramide et l'érythromycine. Le premier possède une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs de la 5-HT₄ et de ce fait augmente la motilité antrale et intestinale. L'érythromycine, antibiotique de type macrolide, agit comme un récepteur agoniste de la motiline, son efficacité ayant été démontrée dans la gastro-parésie diabétique ; des questions non résolues restent posées vis à vis de son effet pro-arythmogène (arythmies ventriculaires, torsades de pointe) et d'un éventuel risque de résistance microbienne.

Les résultats de la littérature sont contrastés, non pas tant sur l'efficacité individuelle relativement reconnue que sur la comparaison des deux molécules. Si une étude récente montre un effet positif similaire des deux molécules en terme de vidange gastrique et de tolérance de la nutrition, deux autres publications trouvent une supériorité à l'érythromycine (4 x 200 mg/jour) vs le métoclopramide (4 x 10 mg/jour) [15, 16, 17]. L'association des deux molécules a même été préconisée.

Nous pouvons donc conclure à l'intérêt des prokinétiques seuls ou associés lorsque des résidus significatifs, c'est-à-dire supérieurs à 500 ml ou des vomissements sont rencontrés lors d'une initialisation d'une nutrition entérale. Cette attitude aurait l'avantage de la simplicité. Mais

l'ensemble des auteurs s'accorde sur le fait de dire qu'elle ne devrait jamais être prolongée au-delà de 3 jours.

L'insuffisance : la nutrition parentérale d'appoint

Il peut paraître paradoxal, lorsque nous parlons de nouveautés en nutrition entérale, d'introduire une réflexion sur la nutrition parentérale. En effet, cette dernière, après avoir été dans les années 1970-1990 le seul mode nutritionnel proposé, a ensuite connu une longue période de disgrâce du fait de ses supposées complications en particulier infectieuses, de la faible qualité des nutriments et de son coût. Néanmoins, face au risque de dénutrition patente ou imminente, elle retrouve une place dans l'arsenal thérapeutique lorsque la nutrition entérale précoce est impossible ou insuffisante.

La chirurgie complexe dans un cadre oncologique en est un exemple. Elle concerne souvent des patients admis en état de dénutrition avec une perte pondérale récente de plus de 10 %. Dans ce type de population, une réduction de plus de 50 % des complications est observée lorsqu'une alimentation parentérale est administrée [18]. Dans une méta-analyse de 2001, les bénéfices touchent cette fois à la mortalité [19].

Il s'agit alors bien d'une alimentation parentérale de complément pour une durée brève. Elle sera progressivement décriée au prorata des gains des substrats entéraux. Ces données permettent de mieux comprendre les résultats d'une méta-analyse récente comparant nutrition parentérale et entérale. Les auteurs ont trouvé une très nette supériorité de la parentérale, proche de 50 %, en terme de mortalité. En réalité, une partie du bénéfice pourrait être à mettre au compte d'un apport fiable et précoce de calories non assuré par l'entérale.

L'immunonutrition

Ce terme définit une diète enrichie en substrats susceptibles de favoriser le statut immunitaire du patient. Il s'agit d'un domaine dans lequel la nutrition entérale a suscité récemment le plus de publications, mais aussi le plus de controverses. Si les propriétés biologiques des immunonutriments ont été établies dans les modèles expérimentaux, leur rôle semble beaucoup moins cadré en pratique clinique. A partir d'études expérimentales, un rationnel s'est fait jour pour expliquer le potentiel effet bénéfique. Ainsi, l'arginine stimulerait la fonction immunitaire, favorisant la résistance aux infections et le processus de cicatrisation, les nucléotides majoreraient la prolifération cellulaire. Surtout, les acides gras poly-insaturés oméga 3, en s'opposant aux omégas 6 et à leurs effets pro-inflammatoires, immunosuppresseurs et carcinogènes, limiteraient la réponse inflammatoire de l'organisme et amélioreraient la réponse immunitaire. Nous avons aussi attribué à la glutamine, acide aminé semi-essentiel, des effets bénéfiques sur la fonction immunitaire, la production des Heat Shock Protéines et la rétention azotée. Enfin, le sélénium, les vitamines C et E exerceraient un effet de protection antioxydant. Mais ces données sont très expérimentales et il n'existe pas toujours de transposition clinique évidente.

Les premières études ont concerné l'environnement péri-opératoire. S'adressant préférentiellement à des patients dénutris, elles sont particulièrement convaincantes en terme de réduction des infections post-opératoires (RR= 0,53 [0,42-0,68] ; $p < 0,05$) comme le rapporte une méta-analyse de 2001 [20]. Ces résultats observés sur des sujets dénutris ne sont pas confirmés dans d'autres populations. Ainsi, des études récentes publiées en 2008, sur des collectifs de patients non préalablement dénutris dans le contexte d'une chirurgie digestive lourde et comparant diètes standard et immunitaire, n'aboutissaient pas à une différence significative en terme de complications infectieuses, de durée de séjour et de mortalité [21]. C'est sur ces bases que l'ESPEN réserve les indications à la chirurgie carcinologique ORL et digestive sus – mésocolique (grade A) [8].

Il apparaît donc que l'immuno-nutrition – que nous pourrions nommer pharmaco-nutrition – présente, pour des populations bien ciblées, un intérêt indiscutable. Mais pour se faire, les auteurs

s'accordent sur la nécessité d'un certain volume d'apport et non d'un ajout modéré à une diète standard.

Conclusion

Si la nutrition entérale reste la modalité nutritionnelle de référence, elle doit pour se faire être initialisée précocement afin d'atteindre rapidement les objectifs caloriques fixés. En cas contraire et après échec des prokinétiques et/ou de l'administration post-pylorique, une nutrition parentérale complémentaire doit être envisagée. Enfin, les progrès de l'immuno-nutrition doivent faire, dans des cadres et pathologies précis, discuter son introduction.

Références

1. **Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, et al.** The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004 ; 23 : 227-32.
2. **Kyle UG, Unger P, Mensi N, et al.** Nutrition status in patients younger and older than 60 y at hospital admission : a controlled population study in 995 subjects. *Nutrition* 2002 ; 18 : 463-9.
3. **Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, et al.** Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN* 2003 ; 27 : 1-9.
4. **De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M, et al.** A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed ? What is delivered ? *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 204-5.
5. **Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al.** Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1955-61.
6. **O'Meara D, Mireles-Cabodevila E, Frame F, et al.** Evaluation of delivery of enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2008 ; 17 : 53-61.
7. **Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al.** Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005 ; 24 : 502-9.
8. **Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al.** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006 ; 25 : 224-44.
9. **Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, et al.** Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001 ; 323 : 773-6.
10. **Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al.** Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003 ; 27 : 355-73.
11. **Marik PE, Zaloga GP.** Early enteral nutrition in acutely ill patients : a systematic review. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 2264-70.
12. **Tanguy M, Seguin P, Mallédant Y.** Bench-to-bedside review : Routine postoperative use of the nasogastric tube - utility or futility ? *Crit Care* 2007 ; 11 : 201.
13. **Marik PE, Zaloga GP.** Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003 ; 7 : R46-51.
14. **Ho KM, Dobb GJ, Webb SA.** A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients : a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 639-49.
15. **Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, et al.** Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008 ; 32 : 45-50.
16. **Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al.** Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 483-9.
17. **MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, et al.** Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN* 2008 ; 32 : 412-9.

18. **Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al.** Total parenteral nutrition in the critically ill patient : a meta-analysis. *JAMA* 1998 ; 280 : 2013-9.
19. **Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al.** Enteral compared with parenteral nutrition : a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 74 : 534-42.
20. **Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al.** Should immunonutrition become routine in critically ill patients ? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001 ; 286 : 944-53.
21. **Klek S, Kulig J, Sierzega M, et al.** The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 212-20.