

Solutions entérales semi-élémentaires : pour quels patients de réanimation ?

Semi-elemental diets: for which intensive care unit patients?

F. Ziegler · F. Tamion · P. Déchelotte

Reçu le 15 février 2011 ; accepté le 5 mai 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les solutions entérales semi-élémentaires ont pour caractéristique principale leur fraction azotée spécifique, composée d'un hydrolysate protéique contenant une fraction de di- et tripeptides, formes principales sous lesquelles l'azote est absorbé par le tube digestif. Les indications portent sur les situations de dénutrition aiguës accompagnées d'une réduction des capacités de digestion et d'absorption. L'intérêt des solutions semi-élémentaires est bien documenté chez l'animal. Les études cliniques ont été conduites souvent sur de petits groupes de patients (études monocentriques en réanimation) et ont comparé les solutions entérales semi-élémentaires soit à la nutrition parentérale, soit à des solutions entérales polymériques qui diffèrent, le plus souvent, non seulement par la forme moléculaire de l'apport azoté, mais aussi par l'aminogramme, la quantité d'azote administré, le profil glucidolipidique, les vitaminiques et minéraux. Les études faites sur des formules contenant exclusivement des di- et tripeptides n'ont pas montré d'avantages métaboliques, en raison d'une cinétique d'absorption trop rapide des acides aminés, induisant une oxydation hépatique majeure au détriment d'une utilisation pour la synthèse protéique.

Cela a favorisé l'évolution des solutions entérales semi-élémentaires vers des profils de peptides plus longs, moins riches en di- et tripeptides, mais présentant l'intérêt de pouvoir être administrées également par voie orale (meilleure palatabilité) et de diminuer les coûts de fabrication. Ces solutions améliorent certains paramètres du bilan azoté. En pratique, on note actuellement une réduction des indications à l'utilisation des solutions entérales semi-élémentaires, en raison surtout de l'absence d'effets cliniques démontrés sur la morbidité ou la durée d'hospitalisation et du faible nombre d'études cliniques récentes. Les principales indications actuellement retenues des solutions entérales semi-élémentaires sont la nutrition entérale postopératoire précoce après résection intestinale, la pancréatite aiguë et la phase adaptative de la transplantation intestinale. Ces solutions semi-élémentaires représentent aussi parfois un recours chez d'autres patients en cas d'intolérance avérée à une solution polymérique. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Réanimation · Malabsorption · Nutrition entérale · Formules semi-élémentaires · Oligopeptides

F. Ziegler (✉) · P. Déchelotte
Laboratoire ADEN-EA 4311, faculté de médecine et de pharmacie, université de Rouen, 22, boulevard Gambetta, F-76183 Rouen cedex, France
e-mail : Frederic.Ziegler@chu-rouen.fr

F. Ziegler
Laboratoire de biochimie médicale, CHU de Rouen, F-76031 Rouen cedex, France

F. Tamion
Inserm U644, IHU, IFR23, université de Rouen, F-76183 Rouen cedex, France

Service de réanimation médicale, CHU de Rouen, F-76031 Rouen cedex, France

P. Déchelotte
Unité transversale de nutrition, CHU de Rouen, F-76031 Rouen cedex, France

Abstract The main features of semi-elemental enteral diets consist in their specific nitrogen fraction, made of a protein hydrolysate containing di- and tripeptides, which represent the main forms of nitrogen absorption by gastrointestinal tract. Indications focus on acute situations of malnutrition accompanied by reduced capacities of digestion and absorption. Many experimental studies support the interest of semi-elemental diets. However, clinical studies have been conducted mostly on small groups of patients (single centre studies in the intensive care unit) and have compared semi-elemental diets with polymeric diets, which differ most often not only by the molecular form of nitrogen supply, but also by the amino acid profile, nitrogen concentration, and other nutrients profiles (e.g. lipids, vitamins). Studies with formulas containing almost di- and tripeptides reported no metabolic benefits, because of fast kinetics regarding amino acids absorption,

leading to a dramatic increase in liver oxidation, without beneficial effect on protein synthesis. This issue resulted in the development of semi-elemental enteral formula with different peptide profiles, allowing oral use (better palatability) and a drop in manufacturing costs. These formulae improve some parameters of the protein balance. However, clinical use of semi-elemental formula remains limited, in relation to the absence of documented benefits on clinical outcome including morbidity, mortality, and length of hospital stay, also because recent clinical studies are scarce. Currently accepted indications for semi-elemental diets in intensive care patients include post-operative nutritional support after digestive surgery (mainly after small bowel resection), acute pancreatitis, and adaptive phase of intestinal transplantation. Semi-elemental formula may also be used in other patients as second-line diets in case of documented intolerance to polymeric formula. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords ICU · Malabsorption · Enteral nutrition · Semi-elemental diets · Oligopeptides

Introduction

Les solutions entérales semi-élémentaires existent depuis plus de 30 ans ; ces formules ont fait l'objet de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme. Elles ont pour caractéristique de contenir les macronutriments sous forme de composés de faible masse moléculaire : oligopeptides, triglycérides à chaîne moyenne et maltodextrines. Dans la mesure où les solutions entérales polymériques peuvent contenir les mêmes composants lipidiques et glucidiques, la spécificité des solutions entérales semi-élémentaires porte principalement sur la fraction azotée. Cette fraction est caractérisée par la présence d'oligopeptides (peptides formés de deux à dix acides aminés) et notamment de di- et tripeptides qui sont absorbés directement dans l'entérocyte par un mécanisme de transport actif [1–3]. L'apport d'azote sous cette forme moléculaire permet d'en faciliter la digestion et l'absorption intestinale, et serait donc particulièrement adapté en présence d'une atteinte des capacités d'absorption digestive observée après gastrectomie, résection intestinale, en cas de grêle court ou chez le patient de réanimation [4]. Après œsophagectomie (avec gastroplastie tubulaire) ou gastrectomie, la nutrition entérale précoce n'est possible qu'en positionnant la sonde en aval de l'anastomose, au niveau jéjunal à 10 cm de l'angle de Treitz (30 à 40 cm après le canal de Wirsung). Compte tenu de l'importance de la phase digestive initiale d'hydrolyse des protéines alimentaires en polypeptides par la pepsine gastrique, puis de leur hydrolyse en oligopeptides par les sécrétions pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase), l'apport de

nutriments facilement absorbables semble être une priorité [5]. En dehors de toute pathologie digestive, le patient de réanimation est à risque de syndrome de malabsorption transitoire induite par la baisse du flux sanguin mésentérique et l'atrophie villositaire transitoire induite par les phénomènes d'ischémie–reperfusion [6].

Les données de la littérature suggèrent un rôle bénéfique potentiel des solutions entérales semi-élémentaires dans certaines situations : pancréatite, situations d'agression en réanimation, le syndrome de grêle court et la transplantation intestinale. Les études les comparant aux produits polymériques présentent toutefois souvent des biais méthodologiques majeurs, essentiellement de trois types :

- lorsque l'étude est comparative, le produit témoin n'est généralement pas approprié, car il diffère du produit étudié non seulement par la fraction semi-élémentaire, mais aussi par l'ensemble de son contenu en macro- et micronutriments, en particulier les lipides ;
- les populations étudiées comprennent très peu de malades, ce qui peut mettre en question la validité des résultats ;
- dans certains cas, les produits étudiés sont présentés comme semi-élémentaires, mais l'étude du profil peptidique montre que les peptides permettant une absorption directe de l'azote (di- et tripeptides) représentent une fraction très minoritaire de l'apport azoté.

Ces aspects méthodologiques doivent être pris en compte dans l'analyse de leurs effets.

Patient de réanimation médicale

Chez 50 patients de réanimation médicale étudiés pendant dix jours [7], deux solutions contenant 21 % d'oligopeptides ou des protéines entières ont été comparées et évaluées sur des critères d'efficacité nutritionnelle (transferrine, fibronectine) et de tolérance clinique (incidence de la diarrhée). On observait une augmentation significative des marqueurs nutritionnels sous mélange semi-élémentaire et une tolérance identique pour les deux formules [7]. Néanmoins, la solution semi-élémentaire contenait des peptides de lactosérum et la solution polymérique de la caséine, à l'origine d'un aminogramme et de propriétés fonctionnelles différentes, qui conféraient un avantage cinétique supplémentaire à la solution peptidique par rapport à la caséine, considérée comme une protéine « lente » [8,9].

Une autre étude a été menée chez des patients grands brûlés présentant un hypercatabolisme protéique intense au cours des 15 premiers jours [10]. Dans cette étude, une solution semi-élémentaire a été comparée à une solution élémentaire isocalorico-azotée conçue spécialement pour l'étude par hydrolyse totale des peptides contenus dans la

première solution, de façon à disposer du même aminogramme. À j15, les concentrations sériques en albumine et en transferrine n'étaient augmentées que dans le groupe acides aminés libres ; la transthyréline et la *Retinol binding protein* (RBP) augmentaient dans les deux groupes, et la *C-reactive protein* (CRP) ne baissait significativement que dans le groupe peptides. Un moindre catabolisme musculaire était observé sous peptides, d'après la circonférence musculaire brachiale et l'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine. Ce résultat était intéressant au regard de l'importance du maintien de la masse musculaire en situation d'agression. En revanche, la hausse de l'albuminémie constituait un argument d'efficacité nutritionnelle en faveur de l'apport d'acides aminés libres ; l'élévation de la transferrine était difficilement interprétable comme marqueur nutritionnel, car le syndrome inflammatoire marqué induisait une fausse carence en fer, liée en fait à sa séquestration dans les macrophages. Ces résultats ne montraient donc pas, chez le patient brûlé, d'avantage métabolique clair de l'apport entéral de peptides par rapport aux acides aminés libres.

Une étude expérimentale chez le rat rendu hypoprotidémique par expansion volémique [11] a comparé deux solutions semi-élémentaires différant par la taille des peptides. La solution contenant 60 % d'oligopeptides, perfusée en site jéjunal, augmentait l'absorption de l'eau, alors que celle en contenant 20 % augmentait l'excrétion d'eau [11]. L'appellation d'« hydrolysats protéiques » ne correspondait donc pas à une définition unique en termes de propriétés absorbantes, car le degré d'hydrolyse pouvait influencer l'effet de l'hydrolysats.

Au total, le faible nombre d'études d'une qualité méthodologie acceptable justifie que les recommandations d'utilisation des solutions semi-élémentaires en réanimation médicale soient limitées à l'intolérance avérée des solutions polymériques [12].

Patient de réanimation chirurgicale digestive

En période préopératoire d'une chirurgie digestive programmée, les solutions entérales semi-élémentaires n'ont pas de place. C'est au cours de la période postopératoire que l'on trouve les quelques études de la littérature portant sur l'évaluation des solutions semi-élémentaires.

L'efficacité de l'administration d'oligopeptides au sein d'une solution entérale complète (Réabilan[®]) a été étudiée dans un essai clinique randomisé, comparatif en *cross-over* et en double insu chez des malades de réanimation après différents types de résection digestive [13]. Dans cette étude, les résultats obtenus démontrent l'effet spécifique de la fraction azotée. En effet, la solution entérale témoin a été mise au point pour présenter un profil en lipides, en glucides, en vitamines et en minéraux strictement identique à la solu-

tion semi-élémentaire, la seule différence étant la forme moléculaire de l'azote administré. L'aminogramme était également identique, la source protéique étant composée dans les deux groupes de caséine (deux tiers) et de lactosérum (un tiers). Le profil des peptides dans le produit étudié montrait 60 % d'oligopeptides, dont un tiers de di- et tripeptides (longueur moyenne des chaînes : cinq acides aminés). Sous nutrition semi-élémentaire, on observait une stimulation de la sécrétion d'insuline, une absorption plus rapide des acides aminés dans la première heure d'administration et une réduction de l'excrétion azotée. Après une semaine de nutrition, on observait une augmentation de la transthyrélinémie avec la solution polymérique et une diminution de l'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine avec l'hydrolysats en faveur d'un moindre catabolisme musculaire. Après trois semaines d'administration du mélange semi-élémentaire [13], on notait une amélioration des concentrations sériques en albumine et en RBP, sans différence significative concernant la transthyrélinémie, et une diminution du rapport plasmatique phénylalanine/tyrosine, suggérant une réduction du catabolisme musculaire et/ou une amélioration de l'utilisation hépatique de la phénylalanine [14]. Afin de mieux comprendre le bénéfice initial suggéré au plan périphérique, une étude pharmacocinétique, prospective, randomisée et en double insu, comparant les mêmes solutions entérales, a alors été conduite chez des malades ayant subi une œsophagectomie ou une gastrectomie pour cancer [15]. La biodisponibilité périphérique des acides aminés était meilleure, en réponse à la solution d'oligopeptides, et corrélée à l'insulinémie, suggérant un effet anabolique spécifique induit par les oligopeptides.

Aussitôt après résection étendue de l'intestin grêle (syndrome de grêle court), la réduction de la masse fonctionnelle ne permet plus une absorption suffisante des nutriments pour assurer le maintien de l'état nutritionnel. Le caractère plus ou moins adaptatif et réversible de cet état d'insuffisance intestinale dépend de la longueur de grêle restant et de la présence du côlon. Dans les cas les plus sévères (moins de 50 cm de grêle sans côlon), les patients peuvent rester définitivement dépendants de la nutrition parentérale qui a transformé le pronostic de l'insuffisance intestinale chronique, mais au prix de complications infectieuses et thrombotiques ou de complications métaboliques tardives [16]. Or, la voie entérale est reconnue comme une alternative de choix si une partie suffisante de l'intestin reste fonctionnelle. Dans la période postopératoire, au stade de la malabsorption « anatomique » aiguë, les solutions entérales semi-élémentaires pourraient donc être indiquées et contribuer à l'adaptation intestinale, aussitôt après l'intervention ou secondairement [17]. L'étude princeps d'Étienne Levy avait montré l'efficacité et une bonne tolérance d'une nutrition entérale semi-élémentaire postopératoire précoce après résection intestinale, la solution semi-élémentaire étant mélangée avec une

suspension de tapioca afin d'augmenter la viscosité [18]. Il existe toutefois très peu d'études portant sur des malades adultes avec grêle court (longueur de l'intestin résiduel inférieure à 1 m), comparant les solutions entérales semi-élémentaires aux polymériques. Au cours d'une étude en *cross-over* chez des patients présentant une jéjunostomie à haut débit [19], trois solutions isoazotées différant par leur fraction azotée (60, 30 ou 0 % d'oligopeptides) ont été comparées. Un effet dose-réponse sur l'absorption azotée a été observé en fonction de la teneur en oligopeptides, suggérant que la nutrition entérale semi-élémentaire présentait un avantage réel dans cette situation de résection intestinale. À notre connaissance, il n'existe pas d'autres études comparatives dans cette situation pathologique chez l'homme, a fortiori en phase postopératoire précoce. L'absorption de différents hydrolysats protéiques a été étudiée sur 30 cm de jéjunum à l'aide d'une technique de perfusion intestinale à double lumière chez des sujets sains [20]. L'absorption azotée était meilleure pour les solutions contenant les di- et tripeptides que pour celles contenant des peptides plus longs ; il n'y avait pas dans cette étude de groupe comparatif avec des protéines entières. Ces résultats suggèrent donc que l'utilisation d'un mélange entéral semi-élémentaire avec de petits peptides permet d'assurer une meilleure absorption azotée dans une situation de grêle court.

Une étude expérimentale récente confirme le phénomène d'adaptation intestinale précoce après quatre semaines de résection intestinale étendue chez le rat, en montrant parallèlement un gain de hauteur villositaire et une augmentation nette de l'absorption de glycylsarcosine par rapport au même segment intestinal du groupe témoin non opéré [21], mais sans impact rapporté sur l'évolution du poids des animaux.

Compte tenu du très faible nombre d'études comparatives chez le patient adulte après résection intestinale, l'intérêt des solutions semi-élémentaires à la phase postopératoire initiale n'est pas démontré formellement. Il semble toutefois logique de les utiliser dans les situations de grêles très courts (50 à 100 cm) lorsqu'on espère atteindre et favoriser un certain degré d'autonomie intestinale et réduire les besoins de nutrition parentérale complémentaire, en quantité et en durée ; l'adaptation semble en effet en partie dépendante de l'efficacité de l'apport azoté au niveau intestinal [22]. Par contre, après adaptation intestinale et anastomose à un côlon fonctionnel, les solutions semi-élémentaires ne sont pas jugées plus efficaces que les solutions polymériques [23].

Chez des enfants ayant présenté un syndrome de grêle court en période néonatale, l'administration d'oligopeptides a été comparée à celle de protéines entières au sein de solutions entérales par ailleurs identiques [24] ; les auteurs n'ont pas montré de différence significative sur la perméabilité intestinale (test au lactulose-mannitol) et le bilan azoté. Néanmoins, dans cette étude, l'apport entéral ne représentait que 31 % de l'apport énergétique total, le complément

étant apporté par voie parentérale. Une revue récente de la littérature recommande ainsi chez l'enfant présentant un grêle court, l'utilisation du lait maternel ou d'une solution entérale polymérique, l'intérêt des solutions entérales semi-élémentaires étant réservé aux situations d'intolérance au lait maternel ou aux protéines de lait ou de soja [25].

Au total, en ce qui concerne la nutrition entérale postopératoire, en dehors du cas particulier de la résection intestinale étendue, les solutions semi-élémentaires ont actuellement peu d'indications en première intention [26].

Nutrition après transplantation intestinale

Depuis les années 1990, la transplantation intestinale a été proposée comme une alternative thérapeutique à la nutrition parentérale à long terme, rendant possible la mise en place d'un programme d'assistance nutritive par voie entérale [27]. La mise en place d'une nutrition entérale a alors pour but de diminuer le risque de rejet de la greffe, d'améliorer la trophicité intestinale et d'optimiser l'absorption des nutriments. Le résultat final escompté est d'obtenir l'autonomie du tube digestif avec sevrage de la nutrition parentérale. Dans la mesure où l'administration d'un hydrolysats protéique permet d'améliorer l'absorption des nutriments et de diminuer la charge antigénique à l'origine d'une réaction immunitaire favorisant le rejet du greffon, les solutions entérales semi-élémentaires trouvent ici une indication forte [28,29]. Celle-ci est posée sur la base de la physiologie de l'absorption de l'azote et l'estimation du rapport bénéfice/risque par le clinicien. Néanmoins, il n'existe pas d'étude clinique comparant les solutions entérales semi-élémentaires aux polymériques dans cette indication. L'absence totale d'antigénicité d'une solution élémentaire (acides aminés libres exclusivement) pourrait être un argument en faveur de son utilisation, mais à notre connaissance, il n'existe pas d'études comparant ce type d'apport et la nutrition entérale semi-élémentaire. Chez l'animal, une étude récente chez le mini-porc après transplantation intestinale a comparé une nutrition entérale semi-élémentaire à un apport polymérique ; après 60 j postopératoires, le groupe sous peptides présentait une moindre incidence de diarrhée, un meilleur gain de poids, une meilleure adaptation intestinale évaluée par la hauteur des villosités, mais pas de différence significative sur l'albuminémie [30]. Néanmoins là encore, le produit semi-élémentaire étudié différait du produit témoin non seulement par la présence d'oligopeptides, mais aussi par la source protéique (lactosérum vs caséine).

Chez l'homme, compte tenu du risque de rejet du greffon, il existe un consensus pour éviter l'administration de solutions polymériques. Dans la mesure où il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation de solutions élémentaires, les solutions semi-élémentaires trouvent ici une indication.

De plus, la fraction lipidique des solutions semi-élémentaires contient souvent des triglycérides à chaîne moyenne (TCM), facilement absorbés et ayant des effets trophiques. Les solutions entérales semi-élémentaires sont généralement administrées pendant la période postopératoire immédiate de transplantation intestinale, avec un relai secondaire par une solution polymérique orale ou entérale au cours du mois suivant l'intervention [28].

Nutrition entérale au cours de la pancréatite aiguë sévère

Le concept de mise au repos du pancréas dans cette situation, avec mise en place d'une nutrition parentérale exclusive a été remis en cause. En effet, les études récapitulées dans deux méta-analyses récentes ont montré l'avantage de la nutrition entérale précoce sur la nutrition parentérale sur le risque infectieux et la mortalité [31,32]. En ce qui concerne le choix de la solution entérale, un mélange semi-élémentaire présente en théorie l'avantage de limiter la sécrétion des enzymes protéolytiques pancréatiques. Dans une étude comparative avec deux groupes de 15 patients, une moindre chute de poids et une durée d'hospitalisation plus courte ont été observées dans le groupe oligopeptides vs le groupe protéines entières [33]. Néanmoins, les sources protéiques étaient différentes (peptides de lactosérum vs protéine de soja et caséine). En outre, s'agissant d'une administration en site jéjunal, la solution semi-élémentaire présente l'avantage d'une meilleure cinétique d'absorption des acides aminés [5]. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée dans la pancréatite aiguë, comparant l'efficacité des solutions entérales semi-élémentaires ou polymériques. Dans une méta-analyse portant sur les solutions de nutrition entérale dans leur ensemble, les auteurs ont comparé les résultats en termes de tolérance, de taux de complications infectieuses et de mortalité [34]. Le nombre de patients inclus dans les études comparant directement solutions entérales semi-élémentaires et polymériques étant statistiquement trop faible, une comparaison indirecte a été réalisée chez 428 patients, en comparant les différences observées, d'une part, entre solutions entérales semi-élémentaires et nutrition parentérale et, d'autre part, entre solutions entérales polymériques et nutrition parentérale. Les résultats obtenus n'ont pas montré d'avantage significatif des solutions entérales semi-élémentaires par rapport aux polymériques, bien que le risque relatif de complications semble plus faible avec les semi-élémentaires. Vu les limites de cette analyse, ces résultats doivent être considérés avec précaution, et les auteurs recommandent l'utilisation indifférente de solutions entérales semi-élémentaires ou polymériques chez les malades avec pancréatite aiguë, justiciables d'une assistance

nutritionnelle par voie entérale, le choix clinique se faisant souvent en fonction de la disponibilité et de la tolérance.

Aspects technologiques des solutions entérales semi-élémentaires et conséquences métaboliques

La fabrication des hydrolysats protéiques se fait par hydrolyse d'une protéine alimentaire par des enzymes présentes chez l'homme. Il s'agit en général d'endopeptidases pancréatiques (trypsine, chymotrypsine). Bien que, *in vivo*, ces enzymes ne fournissent pas directement les di- et tripeptides obtenus secondairement par l'action des enzymes de la bordure en brosse [4], l'analyse de formules industrielles montre leur présence à des taux significatifs (environ 30 %) dans certaines préparations [15]. Les peptides peuvent être obtenus par la mise en œuvre de deux méthodes d'hydrolyse, la durée du contact enzyme-substrat permettant d'obtenir le degré d'hydrolyse voulu. La méthode la plus simple, dite en « batch », génère, outre les oligopeptides, des acides aminés libres dont la quantité est corrélée au degré d'hydrolyse de la protéine source. L'autre méthode, plus complexe et coûteuse, utilise un réacteur enzymatique à membrane qui permet d'extraire les peptides en continu et de les filtrer afin de calibrer la taille des peptides et de limiter la présence d'acides aminés libres. De plus, cette méthode permet d'éviter toute resynthèse de nouveaux peptides de plus grande taille au cours du processus enzymatique de fabrication. En effet, sachant que toute enzyme a la propriété de catalyser une réaction dans les deux sens, utiliser la méthode en « batch » permet la réversibilité de la réaction, car l'enzyme reste au contact des peptides formés, alors que la méthode d'hydrolyse en réacteur enzymatique à membrane permet le recueil des peptides formés au fur et à mesure de leur production et ainsi d'éviter toute modification posthydrolyse.

Le contrôle des peptides obtenus doit comprendre au minimum la réalisation du profil peptidique par chromatographie (éventuellement complétée par la spectrométrie de masse), la détermination de la longueur moyenne des peptides (nombre moyen d'acides aminés par peptide) par une méthode simple utilisant l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS) et l'aminogramme, réalisé par chromatographie liquide après hydrolyse totale des peptides en milieu acide à chaud. Cette donnée permet de déterminer l'indice chimique du produit final par comparaison à la protéine de référence. Dans cette méthode, la glutamine ne peut pas être quantifiée, car elle est oxydée en glutamate, dont la teneur s'ajoute à celle du glutamate naturellement présent dans l'hydrolysat. Il est possible d'analyser la teneur spécifique en glutamine dans le mélange peptidique en réalisant une hydrolyse enzymatique totale qui n'altère pas la glutamine [35]. En pratique, le résultat du contenu réel en glutamine des

hydrolysats n'est pas disponible auprès des fabricants, car la méthode spécifique d'hydrolyse enzymatique totale sans dénaturation de la glutamine n'est pas réalisée systématiquement.

La composition de la fraction protidique de différents produits de nutrition entérale commercialisés est fournie dans le Tableau 1. Les protéines utilisées sont principalement le lactosérum, la caséine et la protéine de soja. La source protéique est le plus souvent le lactosérum, protéine soluble du lait. Le profil en acides aminés des deux principaux types de protéines laitières, la caséine et le lactosérum, confère à ces deux protéines d'excellentes qualités nutritionnelles, avec un indice chimique élevé [8].

Dans le cas des hydrolysats protéiques, la cinétique d'absorption des peptides dépend essentiellement du degré d'hydrolyse objectivé par le taux de di- et tripeptides et la longueur moyenne des chaînes peptidiques. Les résultats des essais cliniques suggèrent qu'une solution entérale semi-élémentaire efficace devrait comporter un profil peptidique formé majoritairement d'oligopeptides, mais non exclusivement de di- et tripeptides, car la vitesse d'absorption de ces derniers peut dépasser la vitesse de métabolisation et favoriser l'oxydation des acides aminés. En effet, une étude métabolique utilisant les isotopes stables (^{13}C -leucine) a évalué une solution entérale contenant des oligopeptides de plus petite taille (longueur moyenne : trois acides aminés) chez des sujets sains [36]. Le bilan de leucine était moins positif sous oligopeptides, malgré une synthèse protéique plus forte, en raison d'une oxydation plus forte et d'une moindre inhibition du catabolisme protéique. On notait aussi dans ce travail que la vitesse d'oxydation de la leucine était bien corrélée à sa vitesse d'absorption. Cela suggère donc qu'une absorption très rapide des acides aminés, sous forme de di- et tripeptides, n'est pas forcément bénéfique en termes d'anabolisme protéique en l'absence de trouble de l'absorption intestinale. Dans une autre étude menée aussi chez le sujet sain [37], l'administration entérale de peptides de très faible masse moléculaire (> 80 % d'oligopeptides) induisait une plus forte oxydation splanchnique des acides aminés, avec production d'urée et d'ammoniaque, et réduisant d'autant leur biodisponibilité. Dans cette étude, l'augmentation de la leucinémie sous peptides était plus forte que celle précédemment observée avec des peptides de taille supérieure [15]. Un excès de peptides de très faible masse moléculaire ne semble donc pas apporter de bénéfice métabolique.

Enfin, les peptides de masse moléculaire élevée qui confèrent des qualités trophiques, favorisent les synthèses protéiques intestinales [7]. Ainsi, sachant que les oligopeptides sont composés de deux à dix acides aminés, ce qui correspond à des masses moléculaires comprises entre 240 et 1 200 Da, les solutions 1, 3, 4 et 5 proposées dans le Tableau 1 sembleraient adéquates, avec une réserve pour la solution 1, en raison de la présence d'une source protéique

(gélatine) présentant un aminogramme particulier qui n'a pas fait l'objet d'études comparatives d'efficacité. La solution 2 présente en majorité des peptides de taille supérieure aux oligopeptides, ce qui ne favorise pas l'absorption, mais pourrait conférer des qualités trophiques au produit, comme cela était suggéré après transplantation intestinale [28]. En outre, les solutions semi-élémentaires contenant des peptides de masse moléculaire élevée permettent leur ingestion par voie orale, la présence de petits peptides conférant au produit une palatabilité incompatible avec leur prise per os (forte amertume).

Au total, les solutions semi-élémentaires nécessitent un processus technologique élaboré, et la taille des peptides obtenus conditionne certaines propriétés en termes de biodisponibilité et d'effets métaboliques. Ces éléments techniques soulignent les limites méthodologiques de plusieurs études cliniques qui n'ont pas toujours contrôlé à la fois l'apport azoté et le profil d'acides aminés en comparant une solution semi-élémentaire à une solution polymérique. En outre, il est probable que différentes solutions semi-élémentaires peuvent avoir des effets métaboliques différents en fonction de la source de protéine et de la longueur des peptides obtenus.

Conclusion

Les solutions entérales semi-élémentaires actuellement disponibles diffèrent par leurs profils peptidiques et leur contenu en acides aminés libres. Les études suggèrent qu'une solution semi-élémentaire adaptée devrait contenir, dans sa fraction azotée, une répartition équilibrée en peptides formés de deux à dix acides aminés et une proportion réduite d'acides aminés libres. Les solutions entérales semi-élémentaires remplissant ces conditions ont montré une meilleure efficacité que les solutions polymériques sur le métabolisme protéique, l'absorption de l'azote et inconstamment sur des marqueurs biologiques nutritionnels chez certains patients de réanimation.

Les solutions semi-élémentaires sont indiquées après transplantation intestinale et après résection intestinale étendue. Elles ont fait la preuve de leur efficacité dans la nutrition entérale de la pancréatite aiguë sévère en comparaison à la nutrition parentérale, mais leur supériorité par rapport aux solutions polymériques n'est pas établie. Certains patients de réanimation peuvent bénéficier d'une nutrition semi-élémentaire, en cas d'intolérance des produits polymériques. Néanmoins, les études disponibles, peu nombreuses et comportant certains biais, ne permettent pas de recommander une utilisation large des solutions semi-élémentaires pour la prise en charge nutritionnelle usuelle de la plupart des patients agressés.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Tableau 1 Composition de la fraction azotée des solutions semi-élémentaires

Solutions semi-élémentaires commercialisées	Sources protéiques	Indice chimique	Profil peptidique	Teneur en acides aminés libres	Longueur moyenne des peptides
1 Nutricomp Peptid [®] B Braun	Lactosérum : 45 % Soja et gélatine : 55 %	88	MM < 1 000 Da : 83 % 1 000 Da < MM < 5 000 Da : 15 % MM > 5 000 Da : 2 %	12–15 %	Non communiqué
2 Peptamen [®] Peptamen HN [®] Peptamen AF [®] Nestlé Nutrition	Lactosérum : 100 %	100	240 Da < MM < 500 Da : 16 % 600 Da < MM < 1 100 Da : 24 % 1 200 Da < MM < 5 000 Da : 46 % MM > 5 000 Da : 13 %	1 %	8 AAs
3 Peptisorb [®] Nutricia	Lactosérum : 100 %	102	240 Da < MM < 360 Da : 40 % 480 Da < MM < 1 200 Da : 45 %	15 %	Non communiqué
4 RealDiet Peptide [®] Lactalis Nutrition Santé	Caséine : 80 % Lactosérum : 20 %	100	MM < 1 500 Da : 81 % 1 500 Da < MM < 3 500 Da : 18 % 3 500 Da < MM < 6 000 Da : 1 %	Non communiqué	Non communiqué
5 Survimed OPD [®] Fresenius Kabi	Lactosérum : 100 %	89	240 Da < MM < 360 Da : 13 % 480 Da < MM < 1 000 Da : 54 % 1 000 Da < MM < 5 000 Da : 23 % MM > 5 000 Da : 9 %	1 %	10,5 AAs

MM : masse moléculaire ; AAs : acides aminés.

Références

- Adibi SA (1971) Intestinal transport of dipeptides in man: relative importance of hydrolysis and intact absorption. *J Clin Invest* 50:2266–75
- Matthews DM (1976) Peptide absorption. *Gastroenterology* 71:151–61
- Ziegler F, Cynober L (2000) Absorption de l'azote en nutrition entérale : bases physiopathologiques. *Nutr Clin Metabol* 14:52–60
- Zaloga GP (1993) Studies comparing intact protein, peptide, and amino acid formulas. In: Bounous G (ed) *Uses of elemental diets in clinical situations*. CRC Press, Boca Raton, pp 201–17
- Silk DB (2008) Formulation of enteral diets for use in jejunal feeding. *Proc Nutr Soc* 67:270–2
- Liolios A, Oropello JM, Benjamin E (1999) Gastrointestinal complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 20:329–45
- Heimburger DC, Geels WJ, Bilbrey J, et al (1997) Effects of small-peptides and whole protein enteral feedings on serum proteins and diarrhoea in critically ill patients: a randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr* 21:162–7
- Beaufrand MJ, Poullain B, Bau HM, Debry G (1977) Absorption chez l'homme du caséinate de sodium et des protéines ultrafiltrées du lait. *Lait* 567:384–92
- Boirie Y, Dangin M, Gachon P, et al (1997) Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci* 94:14930–5
- Badetti C, Cynober L, Bernini V, et al (1994) Protéines nutritionnelles et catabolisme musculaire chez le brûlé grave. Effets comparatifs de petits peptides ou d'acides aminés libres. *Ann Fr Anesth Reanim* 13:654–62
- Brinson RR, Pitts VL, Taylor AE (1989) Intestinal absorption of peptide enteral formulas in hypoproteinemic (volume expanded) rats: a paired analysis. *Crit Care Med* 17:657–60
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 25:210–23
- Ziegler F, Ollivier JM, Cynober L, et al (1990) Efficiency of enteral nitrogen support in surgical patients: small peptides vs non-degraded proteins. *Gut* 31:1277–83
- Coudray-Lucas C, Cynober L, Lioret N, et al (1985) Origins of hyperphenylalaninemia in burn patients. *Clin Nutr* 4:179–83
- Ziegler F, Nitenberg G, Coudray-Lucas C, et al (1998) Pharmacokinetic assessment of an oligopeptide-based enteral formula in abdominal surgery patients. *Am J Clin Nutr* 67:124–8
- Messing B, Crenn P, Beau P, et al (1999) Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 117:1043–50
- Joly F, Dray X, Corcos O, et al (2009) Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 136:824–31
- Levy E, Frileux P, Sandrucci S, et al (1988) Continuous enteral nutrition during the early adaptive phase of the short bowel syndrome. *Brit J Surg* 75:549–53
- Cosnes J, Evard D, Beaugerie L, et al (1992) Improvement in protein absorption with a small-peptide-based diet in patients with high jejunostomy. *Nutrition* 8:406–11
- Grimble GK, Rees RG, Keohane PP, et al (1987) Effect of peptide chain length on absorption of egg protein hydrolysate in the normal human jejunum. *Gastroenterology* 92:136–42
- Madhavan S, Scow JS, Chaudhry RM, et al (2011) Intestinal adaptation for oligopeptide absorption via PepT1 after massive (70%) mid-small bowel resection. *J Gastrointest Surg* 15:240–7
- Tappenden KA (2006) Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterology* 130(2 Suppl 1):S93–9
- Joly F, Messing B (2007) Conséquences nutritionnelles de l'insuffisance intestinale et prise en charge thérapeutique. In: Dupas JL (ed) *Nutrition en pathologie digestive*. Rueil-Malmaison: Doin 55–71
- Ksiazek J, Piena M, Kierkus J, Lyszkowska M (2004) Hydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35:615–8
- Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, et al (2010) Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc* 110:420–6
- Chambrier C, Sztark F (2010) Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Nutr Clin Metabol* 24:145–56
- Nightingale JM (2001) Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol* 7:741–51
- Colomb V, Goulet O (2009) Nutrition support after intestinal transplantation: how important is enteral feeding? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:186–9
- Nucci AM, Barksdale EM Jr, Beserock N, et al (2002) Long-term nutritional outcome after pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 37:460–3
- Zonta S, Doni M, Alessiani M, et al (2007) Elemental enteral nutrition preserves the mucosal barrier and improves the trophism of the villi after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 39:2024–7
- Marik PE, Zaloga GP (2004) Meta-analysis of parenteral nutrition vs enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Brit Med J* 328:1407
- Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al (2008) Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg* 143:1111–7
- Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, et al (2006) Semi-elemental diet formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *J Parent Ent Nutr* 30:1–5
- Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, et al (2009) Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 96:1243–52
- Bovetto L, Huiban G, Molle D, et al (1994) New methods for a better knowledge of peptide-based enteral products: glutamine analysis and peptide profile determination. *Clin Nutr* 13(Suppl 1):20
- Collin-Vidal C, Cayol M, Obled C, et al (1994) Leucine kinetics are different during feeding with whole protein or oligopeptides. *Am J Physiol* 267:E907–E14
- Deglaire A, Fromentin C, Fouillet H, et al (2009) Hydrolyzed dietary casein as compared with intact protein reduces postprandial peripheral, but not whole-body uptake of nitrogen in humans. *Am J Clin Nutr* 90:1011–22