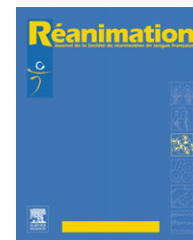




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Nutrition artificielle et pancréatite aiguë Artificial nutrition in acute pancreatitis

X. Hébuterne\*, S.M. Schneider

*Service de gastroentérologie et de nutrition clinique, pôle digestif, hôpital de l'Archet-2,  
151, route Saint-Antoine-de-Ginestière, 06202 Nice cedex 03, France*

Disponible sur Internet le 7 mai 2008

### MOTS CLÉS

Pancréatite aiguë ;  
Nutrition entérale ;  
Nutrition  
parentérale ;  
Probiotiques ;  
Glutamine ;  
Arginine

**Résumé** Les désordres métaboliques observés au cours de la pancréatite aiguë sévère se caractérisent par un accroissement des dépenses énergétiques, une intolérance glucidique, une protéolyse musculaire, une balance azotée négative et une diminution des acides aminés plasmatiques, en particulier de la glutamine. Au cours d'une pancréatite aiguë, il est recommandé de laisser le malade à jeun afin de ne pas stimuler la sécrétion pancréatique. Dans les pancréatites peu sévères, la nutrition parentérale n'apporte aucun bénéfice par rapport au jeûne associé à une perfusion de solutés glucosés et de vitamines. En cas de pancréatite sévère, le jeûne prolongé justifie une nutrition artificielle, par voie parentérale ou entérale. Cette dernière administrée dans le jéjunum permet de couvrir les besoins énergétiques sans stimuler le pancréas. La supériorité clinique de la voie entérale sur la voie parentérale n'a pas encore été clairement démontrée dans le traitement de la pancréatite aiguë sévère. Plusieurs arguments sont cependant en faveur de la voie entérale qui permet le maintien de la trophicité et de la barrière intestinale. Quelques études d'interprétations délicates suggèrent une amélioration du contrôle de la glycémie et une réduction des complications infectieuses et des défaillances polyviscérales. Au cours de la pancréatite aiguë, l'apport énergétique doit être compris entre 30 et 35 kcal/kg par jour, l'apport protéique entre 1,2 et 1,5 g/kg par jour, l'apport en hydrate de carbone entre 3 et 6 g/kg par jour et l'apport en lipide d'environ 2 g/kg par jour (triglycéridémie inférieure à 12 mmol/L). Une supplémentation en arginine, glutamine, nucléotides et acides gras de la série n-3 semble influencer favorablement les paramètres nutritionnels, immunologiques et inflammatoires des malades de réanimation sévèrement agressés. L'immunonutrition, ainsi définie, n'a cependant pas été évaluée spécifiquement en cas de pancréatite aiguë sévère. L'administration de probiotiques, comme les lactobacilles pourrait être dangereuse et n'est pas recommandée.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Acute pancreatitis;  
Enteral nutrition;

**Summary** Metabolic consequences of acute pancreatitis include increased energy expenditure, reduced carbohydrate tolerance as well as a negative nitrogen balance due to muscle proteolysis, with reduced plasma levels of amino acids such as glutamine. It is usually advised to fast a patient with acute pancreatitis, so as not to stimulate pancreatic secretions.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [xavier.hebuterne@unice.fr](mailto:xavier.hebuterne@unice.fr) (X. Hébuterne).

Parenteral nutrition;  
Probiotics;  
Glutamine;  
Arginine

In mild to moderate acute pancreatitis, there is no benefit of parenteral nutrition compared to fasting associated with glucose and vitamin infusion. In severe acute pancreatitis, however, prolonged fasting warrants the use of parenteral or enteral nutrition. The latter, when administered in the jejunum, covers energy needs without stimulating the pancreas. The clinical superiority of enteral nutrition over parenteral nutrition has not been clearly established in severe acute pancreatitis. However, there is a number of facts that favor the use of enteral nutrition, which maintains intestinal trophicity and barrier function. A few studies may suggest a better glycemic control as well as a reduction of infectious complications and multi-organ failures. In acute pancreatitis, artificial nutrition should provide proteins in the range of 1.2 to 1.5 g/kg per day and energy in the range of 30 to 35 kcal/kg per day, including 3 to 6 g/kg per day of carbohydrates and approximately 2 g/kg per day of lipids (in order, to obtain plasma triglycerides levels less than 12 mmol/L). Supplementing formulas with arginine, glutamine, nucleotides and n-3 fatty acids seems to improve nutritional, immune and inflammatory parameters in acutely stressed ICU patients. However, immune-enhancing diets have not been specifically studied in severe acute pancreatitis. Jejunal administration of probiotics such as lactobacilli may be harmful and therefore is not recommended.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Seize mille quatre cent trente-quatre hospitalisations pour pancréatite aiguë (PA) ont été enregistrées en France en 1998 et une enquête prospective réalisée au mois d'avril 2000 a permis d'estimer le taux annuel d'incidence de la PA à 22 pour 100 000 Français [1]. L'affection est souvent bénigne et évolue spontanément vers la guérison en quelques jours, ne justifiant alors aucune prise en charge nutritionnelle particulière. Cependant, près de la moitié des PA sont nécrotiques et la complication la plus grave est l'infection de la nécrose pancréatique. Celle-ci survient dans 50% des cas et est à l'origine de plus de 80% des décès. Bien qu'elle ait diminué, on estime que la mortalité des formes graves est de 10 à 20%. La durée moyenne d'hospitalisation d'un malade hospitalisé pour une pancréatite aiguë en France est de  $17,5 \pm 5$  jours. Ces éléments ont justifié la mise en place, sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, d'une conférence de consensus, organisée en janvier 2001 par la Société nationale française de gastroentérologie et neuf autres sociétés savantes [1]. Les experts ont reconnu que la PA nécrotique représente une agression sévère responsable d'un état hypercatabolique qui nécessite souvent le recours à un support nutritionnel pour en diminuer les conséquences. Par ailleurs, l'atteinte pancréatique nécessite la mise du malade à jeun du fait de l'intolérance digestive qui s'installe et pour diminuer les sécrétions pancréatiques. Ce jeûne, s'il se prolonge, nécessite le recours à une alimentation artificielle. Les experts de la conférence de consensus ont précisé que, dans les formes d'intensité modérée, la mise en route d'une nutrition entérale (NE) ou d'une nutrition parentérale (NP) est inutile, si la reprise de l'alimentation se fait avant le septième jour. À l'inverse, dans les formes sévères, la nutrition artificielle est nécessaire. L'objectif de cet article est de décrire les conséquences métaboliques liées à la PA, de déterminer les effets de la nutrition artificielle sur la fonction pancréatique et la réponse métabolique et enfin, de discuter les modalités de la nutrition artificielle au cours de cette affection.

## Conséquences métaboliques de la pancréatite aiguë

Les désordres métaboliques observés au cours des PA sévères sont très proches de ceux observés au cours des états septiques sévères. En effet, bien que débutant au pancréas, la PA sévère entraîne une destruction extensive des tissus qui favorise la libération d'enzymes hydrolytiques, de toxines et de cytokines qui entraînent un hypermétabolisme et un hypercatabolisme [2–8]. Di Carlo et al. ont évalué les conséquences métaboliques de la PA chez 21 malades. Au cinquième jour, tous ont développé un état hyperdynamique, avec une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires et des déficits d'extraction de l'oxygène aboutissant avec le temps à la formation de shunts vasculaires comme ceux observés au cours des états septiques sévères [9]. Un hypermétabolisme est également souvent observé au cours des PA. Il a été montré que la dépense énergétique de repos moyenne de malades ayant une PA était en moyenne de 139% de la dépense énergétique attendue [10]. Cet hypermétabolisme est encore augmenté lorsque le malade présente un état septique, l'infection par elle-même induisant une augmentation de la dépense énergétique de repos.

Les troubles du métabolisme glucidique sont constants et sont dus en grande partie à l'augmentation du cortisol et des catécholamines. On observe une augmentation importante de la néoglucogénèse à partir des acides aminés et une diminution de l'oxydation des glucides. De plus, comme dans la plupart des états septiques et inflammatoires sévères, il existe une résistance périphérique à l'insuline. Ces éléments expliquent l'intolérance glucidique fréquemment rencontrée en l'absence de diabète pré-existant et d'insuffisance pancréatique endocrine. Cette intolérance glucidique est clairement un élément de mauvais pronostic [11]. Elle impose souvent le recours à l'insulinothérapie. Un travail récent réalisé chez des malades sévèrement

agressés démontre l'importance de l'insulinothérapie et du parfait contrôle de la glycémie [12]. En effet, dans cette étude, tous les malades adultes admis dans une unité de soins intensifs ont été randomisés (1548 patients) pour bénéficier d'un contrôle strict de la glycémie (entre 4,4 et 6,1 mmol/L) avec une insulinothérapie «à la carte». Les autres malades bénéficiaient de la prise en charge habituelle. Le traitement intensif permettait de diminuer de manière significative la mortalité et la morbidité de plus de 30%. En particulier chez les malades hospitalisés plus de cinq jours en soins intensifs, l'insulinothérapie faisait chuter la mortalité de 20,2 à 10,6%. Ces résultats pourraient être expliqués par le rôle anabolisant de l'insuline et le rôle néfaste de l'hyperglycémie sur la réponse immunitaire.

Au cours de la PA, les troubles du métabolisme des lipides sont moins fréquents et leurs conséquences probablement moins importantes. Cependant, il existe une augmentation de la lipolyse et de l'oxydation des lipides et parfois une diminution de la clairance des triglycérides [8], ce qui peut limiter l'utilisation de certaines émulsions lipidiques utilisées en NP.

Comme dans toute agression sévère, il existe au cours de la PA une protéolyse musculaire intense qui libère de grandes quantités d'acides aminés augmentant l'uréogénèse. L'élimination urinaire d'azote peut atteindre de 20 à 40 g par jour [4,10]. Une diminution des acides aminés plasmatiques est également observée, elle touche en priorité les acides aminés qui participent à la néoglucogénèse et une diminution du rapport acides aminés branchés sur acides aminés aromatiques a été rapportée [4,13]. La glutamine est un acide aminé non essentiel, c'est l'amide d'un acide alpha-aminé dicarboxylique, l'acide glutamique. Acide aminé libre le plus abondant de l'organisme, c'est aussi celui dont le renouvellement est le plus important. Dans le liquide extracellulaire, la glutamine constitue 25% du pool d'acides aminés libres et 60% dans le muscle squelettique. L'existence de deux groupements aminés confère à la glutamine une place toute particulière au sein du métabolisme intermédiaire des acides aminés. Il intervient non seulement comme précurseur pour la synthèse protéique, mais aussi pour la synthèse des purines, pyrimidines, nucléotides et glucides aminés. C'est un important carburant métabolique pour les cellules du tractus gastro-intestinal et pour les cellules à renouvellement rapide, comme celles du système immunitaire. Au cours des situations d'agressions sévères et notamment au cours de la PA [14], il a été montré que les stocks de glutamine s'effondrent et, de manière simultanée, la synthèse protéique musculaire est ralentie et la balance azotée devient fortement négative. Chez ces malades, les flux de glutamine sont accélérés de manière à fournir des substrats à l'intestin et aux cellules immunitaires, mais aussi à d'autres organes. Ces faits suggèrent que la carence en glutamine pourrait être responsable en partie du catabolisme observé en situation d'agression, ce qui en fait un acide aminé conditionnellement essentiel au cours d'une agression comme la PA.

L'hypocalcémie est associée à la sévérité de la maladie et est observée dans 40 à 60% des PA [2]. La pathogénie de l'hypocalcémie est multifactorielle, notamment :

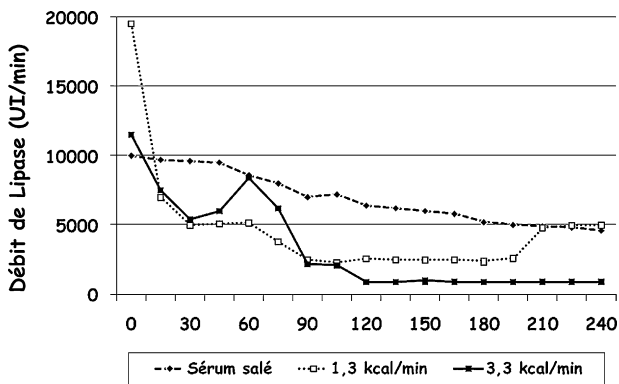
- la saponification du calcium avec les acides gras libres ;
- l'hypoalbuminémie ;

- l'hypomagnésémie ;
- l'augmentation de la sécrétion de calcitonine ;
- l'hypoparathyroïdie.

D'autres carences en micronutriments peuvent être observées, en particulier chez l'alcoolique : zinc, vitamine B1, folates [15]. Les radicaux libres et les lésions de peroxydation sont impliqués à un stade précoce de la PA [8] et il existe une relation significative entre la gravité de la maladie et le statut en antioxydants des malades, ce qui pourrait justifier une supplémentation en certains antioxydants comme le  $\beta$ -carotène, la vitamine C, la vitamine E et le sélénium.

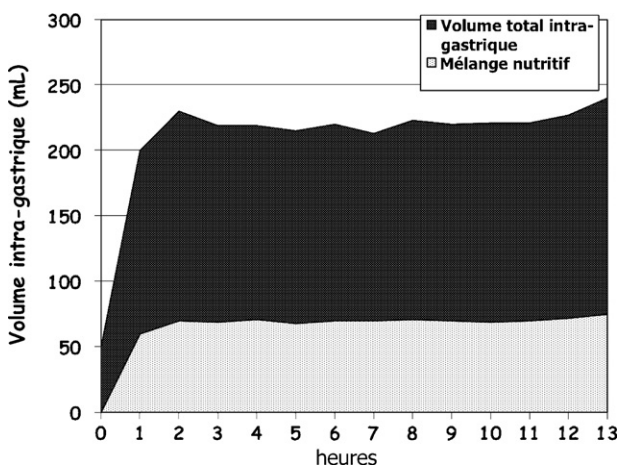
### Effets de la nutrition artificielle sur les sécrétions pancréatiques

Au cours de la PA, il est recommandé de laisser le malade à jeun, afin de ne pas stimuler la sécrétion pancréatique. De plus, il existe très fréquemment une intolérance digestive sévère associant un iléus et une gastroparésie qui ne permettent pas au malade de s'alimenter normalement. Contrairement à l'alimentation orale, la NP ne stimule pas ou stimule très peu les sécrétions du pancréas [16]. Le glucose administré par voie intraveineuse diminue le volume des sécrétions pancréatiques, et les acides aminés, administrés chez le chien dans un modèle de fistule pancréatique, ne les modifient pas [17]. Les lipides ne semblent pas non plus stimuler durablement les sécrétions pancréatiques [18]. En revanche, celles-ci sont stimulées par l'administration de nutriments dans l'estomac ou le duodénum. Cependant, si chez le chien l'administration d'un mélange élémentaire dans l'estomac augmente nettement le volume des sécrétions pancréatiques et en modifie la composition, aucun effet n'est observé lorsque les nutriments sont administrés dans le jéjunum [19]. Chez l'homme, Vidon et al. [20] ont étudié l'effet de différents apports énergétiques (1,3 et 3,3 kcal/min) infusés dans le jéjunum sur les sécrétions biliopancréatiques. En l'absence de stimulation préalable, les apports faibles entraînaient une faible stimulation des sécrétions pancréatiques et les apports les plus élevés provoquaient l'inhibition des sécrétions. Quand les sécrétions biliopancréatiques étaient préalablement stimulées par l'ingestion d'un repas, les deux niveaux d'apport énergétique entraînaient une importante inhibition des sécrétions pancréatiques et biliaires. L'effet était plus prononcé pour les apports énergétiques les plus élevés (Fig. 1). En revanche, lorsqu'une solution contenant du glucose, des acides aminés et des lipides est infusée dans le duodénum, la stimulation des sécrétions de lipase, d'amylase et de trypsine est la même que lorsque ce repas est donné par voie orale [21]. Une autre étude a comparé la réponse pancréatique à l'administration de la NE au niveau de l'angle de Treitz ou 60 cm plus bas dans le jéjunum. Seule l'administration la plus proximale entraînait une stimulation des sécrétions pancréatiques [22]. Ainsi, ces études suggèrent qu'au cours de la PA, la NE doit être administrée le plus distalement possible dans le jéjunum et qu'à cette condition elle est compatible avec le concept de mise au repos du pancréas.



**Figure 1** Effets de l'administration intrajéjunale d'un mélange nutritif élémentaire aux débits de 1,3 et 3,3 kcal par minutes sur la sécrétion pancréatique de lipase d'après Vidon et al. [20].

Une autre raison pour administrer la NE dans le jéjunum provient de ses effets sur la vidange gastrique. Il est important de comprendre que durant la NE l'estomac n'est jamais vide. Chez des volontaires sains, Etienne et al. [23] ont noté qu'au cours de l'administration d'une diète protéique, le volume intragastrique se stabilisait après 90 minutes d'infusion (Fig. 2) et qu'il était dépendant du débit d'administration. La NE stimule plus la sécrétion gastrique acide que la même quantité d'aliments donnée par voie orale, mais l'acidité gastrique est tamponnée par le mélange nutritif [24]. Un apport énergétique supérieur à 3 kcal/min augmente le risque de rétention intragastrique et donc de vomissement ou d'inhalation. Kleibeuker et Boersma-Van Ek [25] ont mesuré le volume intragastrique chez 15 sujets sains au cours de l'administration à un débit identique d'un mélange nutritif polymérique ou semi-élémentaire. Dans les deux cas, le volume intragastrique maximal était observé après 120 minutes; il était plus élevé avec le mélange semi-élémentaire ( $212 \pm 37$  mL) qu'avec le mélange polymérique ( $118 \pm 16$  mL). Cette différence est probablement expliquée par l'osmolarité plus



**Figure 2** Effets de l'administration d'un mélange nutritif élémentaire sur le volume intragastrique d'après Etienne et al. [23].

élevée du mélange semi-élémentaire. Au cours de la PA, du fait de la gastroparésie fréquemment observée, il semble difficile d'envisager une NE intragastrique surtout avec un mélange élémentaire ou semi-élémentaire qui risquerait d'entraîner une intolérance importante avec un risque de rétention intragastrique, de vomissements, voire d'inhalation.

### Effets de la nutrition artificielle sur la trophicité intestinale et la translocation bactérienne

Il est maintenant admis qu'une agression sévère a des répercussions importantes sur l'intestin grêle et entraîne une diminution de la trophicité intestinale, une augmentation de la perméabilité intestinale et la translocation de bactéries et/ou d'endotoxines, ce qui favorise la survenue d'un état septique et, à terme, peut favoriser la survenue d'une défaillance multiviscérale [26]. Plusieurs études, pour la plupart expérimentales, suggèrent que la NP favorise l'atrophie villositaire et la translocation alors que la NE serait capable de prévenir ce phénomène, ce qui pourrait donc diminuer le risque de défaillance multiviscérale. Cependant, cela est contesté [27] et la démonstration de la translocation chez l'homme est particulièrement difficile et nécessite l'analyse systématique des ganglions mésentériques, mais cette méthode de référence sous-estime largement la translocation. Sedman et al. [28] ont tenté de déterminer la prévalence de la translocation bactérienne chez l'homme. Les ganglions mésentériques de 267 sujets opérés ont ainsi été systématiquement examinés. Une translocation était observée chez 10,3% des malades. Celle-ci était plus fréquente chez les malades qui avaient une obstruction intestinale ou une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin que chez les autres. Comparativement aux malades nourris par voie orale ou entérale, la translocation n'était pas plus fréquente chez les malades en NP. Ce résultat mérite cependant d'être interprété avec prudence car, du fait d'une analyse a posteriori et en l'absence de randomisation, les deux groupes n'étaient pas comparables pour certains paramètres qui peuvent influencer le risque de translocation. Brooks et al. [29] ont étudié la perméabilité intestinale en utilisant le test lactulose/mannitol, après nutrition entérale précoce chez des malades opérés d'une tumeur digestive. Dix-neuf malades ont été étudiés: le groupe des malades non nourris précocement recevait une perfusion hydro-électrolytique et l'autre groupe recevait une NE intrajéjunale débutée dès le premier jour de l'intervention. Tous les malades présentaient une perméabilité intestinale élevée en postopératoire: celle-ci se normalisait dans les deux groupes au cinquième jour postopératoire. À l'inverse, dans une autre étude, Hadfield et al. [30] ont démontré que la perte de l'intégrité intestinale observée chez les malades agressés était réversible chez ceux qui recevaient une NE. Dans ce travail, 24 malades agressés étaient randomisés pour recevoir une NE ou une NP. Le ratio lactulose/l-rhamnose (L/R) était utilisé pour déterminer la perméabilité intestinale. De manière basale, le ratio L/R était augmenté chez les malades des deux groupes comparativement à un groupe témoin. Chez les malades en NE, le ratio L/R se normalisait progressivement, alors



que dans le groupe en NP il restait élevé. Chez 12 malades dénutris en NE au long cours et suivis longitudinalement, la hauteur villositaire et la perméabilité intestinale restaient stables au cours du temps [31], ce qui suggère que la NE préserve la morphologie intestinale plus qu'elle ne la restaure. Des études récentes chez des malades opérés [32] ou porteurs d'une PA suggèrent que la NE peut agir en modulant la réponse inflammatoire systémique [33].

### Modalités de la nutrition artificielle au cours de la PA

Chez les malades porteurs d'une PA sévère, la nutrition artificielle est justifiée du fait de l'intense catabolisme, de l'augmentation des besoins énergétiques et de l'impossibilité de s'alimenter par voie orale [3]. Dans une étude réalisée chez 73 malades porteurs d'une pancréatite aiguë grave (Ranson moyen :  $2,5 \pm 0,1$ ), la mortalité était inversement proportionnelle au bilan cumulé d'azote [34]. Essentiellement du fait de l'iléus et de la gastroparésie, la nutrition artificielle était initialement réalisée par voie veineuse d'autant que, chez ces malades sévèrement agressés, la mise en place d'une voie veineuse centrale est souvent nécessaire ce qui permet son utilisation pour la NP. Une seule étude contrôlée a comparé, chez 54 malades porteurs d'une PA, la NP à l'abstention thérapeutique. Aucun effet bénéfique n'a été retrouvé en faveur de la NP et le groupe de malades qui recevait la NP avait des besoins en insuline plus élevés et une incidence d'infection plus importante que le groupe témoin [35]. Il faut noter que ces malades présentaient une PA peu sévère (score de Ranson moyen à 1) ce qui confirme bien que, dans ces circonstances, la NP n'est pas justifiée et est probablement délétère. Dans cette situation et notamment chez l'alcoolique chronique, un apport suffisant de glucides (150–200 g/j), en vitamines hydrosolubles et en phosphore devra cependant être réalisé pour limiter la néoglucogénèse et éviter les complications carenciales. Au cours des PA graves, l'absence d'étude randomisée comparant la NP à la simple réanimation hydro-électrolytique s'explique par le fait que dans ces circonstances, il paraît difficilement concevable de ne pas apporter un support nutritionnel à un malade qui doit rester à jeun souvent plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Certaines études qui utilisent des comparaisons historiques suggèrent que la NP permet de réduire la mortalité au cours des PA graves [34, 36–38].

Comme nous l'avons vu, plusieurs études suggèrent qu'un apport nutritif intrajéjunal favorise le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale, de la flore intestinale et de l'immunité générale. Cela aboutit à une diminution de la translocation bactérienne et à une limitation de la réponse systémique au stress, ce qui pourrait diminuer des complications infectieuses et les défaillances multiviscérales observées au cours des PA nécrotiques. Cependant, la seule étude randomisée qui a comparé la NE à l'abstention thérapeutique chez des malades porteurs d'une PA sévère n'a montré aucun bénéfice sur les paramètres biologiques de réponse inflammatoire ni sur la perméabilité intestinale [39]. Cette étude a cependant été réalisée sur un faible nombre de malades, pendant seulement quatre jours et les malades n'ont reçu que 21 %

de l'apport énergétique prescrit. À ce jour, huit études randomisées ont comparé la NE à la NP au cours des PA (Tableau 1). Au cours de la première, McClave et al. [40] ont comparé ces deux méthodes de nutrition assistée chez des patients hospitalisés pour une PA d'intensité modérée (Ranson moyen  $1,3 \pm 0,3$ ). Aucune différence n'était notée entre les deux groupes en ce qui concerne l'évolution de la douleur et la normalisation de l'amylasémie. Le score de Ranson, identique dans les deux groupes au début de l'étude, était plus bas au sixième jour dans le groupe NE que dans le groupe NP. Le coût du support nutritif était quatre fois plus élevé chez les malades en NP que chez les malades en NE. Bien que cette étude démontre pour la première fois la faisabilité de la NE intrajéjunale au cours de la PA, elle s'est intéressée à des PA modérément sévères où il n'est pas certain qu'une nutrition artificielle était toujours justifiée. Dans la deuxième étude, les deux techniques de nutrition ont été comparées au cours de PA plus sévères [41]. Trente-huit malades ont été randomisés en deux groupes : le premier ( $n=18$ ) recevait une NE semi-élémentaire par sonde naso-jéjunale, le second ( $n=20$ ) recevait une NP à l'aide d'un cathéter central. La NE a été bien tolérée et les malades traités de la sorte présentaient moins de complications ( $p < 0,05$ ), notamment septiques ( $p < 0,01$ ), que ceux qui étaient traités par NP. Le coût du support nutritif était trois fois moins élevé chez les malades en NE que chez les malades en NP. La troisième étude est d'interprétation plus délicate puisqu'elle s'est intéressée à la fois à des PA peu sévères qui recevaient un support nutritionnel par voie orale ou une NP par voie périphérique et à des PA sévères qui recevaient une NE intrajéjunale ou une NP par voie centrale [33] ; 34 malades ont été étudiés. Le score Apache et la CRP diminuaient dans les groupes nutrition orale ou NE et pas dans les groupes NP par voie périphérique ou centrale. Il y avait cinq défaillances multiviscérales chez les malades en NP contre aucune chez les malades en NE. La quatrième étude [42] est celle où l'effectif est le plus conséquent. Quatre-vingt-neuf malades hospitalisés pour une PA, le plus souvent d'origine alcoolique, ont reçu une NP ( $n=48$ , dont dix PA sévères) ou une NE ( $n=41$ , dont sept PA sévères). Des complications septiques étaient notées chez 27 % des malades du groupe NP et 12 % du groupe NE ( $p < 0,08$ ). Le nombre de défaillances multiviscérales était de cinq chez les malades en NP et de deux chez les malades en NE. Malheureusement là-encore, seul un faible nombre de malades présentait une PA sévère et l'on peut se demander ce qui justifiait l'assistance nutritive chez les autres sujets. Dans la cinquième étude, 53 malades ont été randomisés pour recevoir une NP ou une NE intrajéjunale [43]. L'assistance nutritive était débutée après 48 heures chez les malades qui ne s'amélioraient pas spontanément avec le jeûne et une perfusion hydro-électrolytique. Le score de Ranson moyen était de  $3,1 \pm 0,5$  dans le groupe NE et de  $2,5 \pm 0,4$  dans le groupe NP. Les apports énergétique et protéique étaient significativement plus faibles dans le groupe NE que dans le groupe NP. Les malades du groupe NP développaient plus souvent une intolérance glucidique que ceux du groupe NE et les infections du cathéter étaient plus fréquentes dans le groupe NP ( $n=9$ ) que dans le groupe NE ( $n=1$ ). Comparativement à la NP, la NE permettait une économie de \$2362 par malade. Le nombre de malades trop faible de la sixième et de la septième étude ne permet pas de tirer des

**Tableau 1** Synthèse des huit études contrôlées qui ont comparé la nutrition entérale à la nutrition parentérale chez des malades non-opérés présentant une pancréatite aiguë.

Auteurs	Nombre de malades (NE vs NP)	Sévérité de la PA	Type de NE	Résultat clinique essentiel	Évaluation économique
McClave et al. [40]	16 versus 16	Modérée	Semi-élémentaire intrajéjunale	Score de Ranson significativement plus bas à j6 dans le groupe NE que dans le groupe NP	NE 4 fois moins onéreuse que NP
Kalfarentzos et al. [41]	18 versus 20	Sévère	Semi-élémentaire intrajéjunale	Réduction des complications totales et des complications septiques dans le groupe en NE comparativement au groupe NP	Coûts hospitaliers trois fois moins importants dans le groupe NE
Windsor et al. [33]	16 versus 18	Modérée (21) à sévère (13)	Polymérique intrajéjunale (PA sévère) ou supplémentation orale polymérique (PA modérée)	Diminution plus rapide du score Apache et de la CRP dans les groupes nutrition orale ou NE que dans les groupes NP. Cinq défaillances multiviscérales chez les malades en NP ; 0 chez les malades en NE	Non évalué
Olah et al. [42]	41 versus 48	Modérée (72) à sévère (17)	Elémentaire intrajéjunale	Réduction des complications (27% des malades du groupe NP et 12% du groupe NE : $p < 0,08$ ). Cinq défaillances multiviscérales chez les malades en NP et 2 chez les malades en NE	Non évalué
Abou-Assi et al. [43]	26 versus 27	Modérée (50%) à sévère (50%)	Elémentaire intrajéjunale	Réduction significative des intolérances glucidiques (6 versus 1) et des infections de cathéter (6 versus 0) dans le groupe NE comparativement au groupe NP	NE 6 fois moins onéreuse que NP
Gupta et al. [44]	8 versus 9	Modérée	Polymérique intrajéjunale	Aucune complication sévère dans le groupe NE contre 6 dans le groupe NP	Réduction des coûts dans le groupe NE
Louie et al. [45]	10 versus 18	Sévère	Semi-élémentaire intrajéjunale	Aucun décès en NE contre 3 en NP ; 4 infections de la nécrose pancréatique dans le groupe NP contre 1 dans le groupe NE	Réduction significative des coûts dans le groupe NE
Petrov et al. [46]	35 versus 34	Sévère	Semi-élémentaire intrajéjunale	Réduction des complications pancréatiques (infection, abcès) dans le groupe NE (7 versus 16 : $p = 0,02$ ) et des défaillances multiviscérales (7 versus 17 : $p = 0,02$ ). Deux décès en NE contre 12 en NP ( $p < 0,01$ )	Non évalué

conclusions bien que dans les deux cas la NE semblait améliorer le devenir des malades et réduire les coûts [44,45]. Enfin dans la dernière étude publiée [46], 70 PA sévères ont été sélectionnées sur 466 PA consécutives. Après l'exclusion d'un malade dont le diagnostic a été redressé, 35 malades ont reçu une NE intrajéjunale semi-élémentaire et 34 une NP. Vingt pour cent des malades en NE contre 47% des malades en NP ont développé une complication infectieuse ( $p=0,022$ ). En particulier, les complications pancréatiques (infection, abcès) étaient de sept dans le groupe NE contre 16 dans le groupe NP ( $p=0,02$ ). De même, sept malades en NE contre 17 en NP présentaient des défaillances multiviscérales ( $p=0,02$ ). Enfin, deux décès survenaient dans le groupe NE contre 12 dans le groupe NP ( $p<0,01$ ). Cette dernière étude n'a pas été prise en compte par la dernière méta-analyse réalisée sur les six premières études et 263 malades [47]. Ce travail permet de conclure que, comparativement à la NP, la NE réduit les complications infectieuses (RR: 0,45; IC: 0,26–0,78), le recours à la chirurgie (RR: 0,48; IC: 0,22–1,00) et la durée d'hospitalisation d'en moyenne 2,9 jours. Il n'a pas été retrouvé de différence en terme de mortalité (RR: 0,66; IC: 0,32–1,37). Il serait intéressant de refaire une méta-analyse incluant la dernière étude publiée [46] dont la puissance est importante. Il nous semble que les données maintenant disponibles sont suffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de la NE intrajéjunale en première intention au cours des PA.

Plusieurs études ont évalué la faisabilité d'une NE intragastrique au cours des PA [48–50]. Toutes suggèrent que la NE intragastrique est faisable et bien tolérée. Du fait de sa facilité d'emploi, elle semble devoir être préférée en première intention à la NE intrajéjunale sauf chez les malades qui présentent une gastroparésie sévère. Une étude qui a comparé la NE semi-élémentaire à la NE polymérique [51] suggère que les deux types de mélanges nutritifs sont bien tolérés et que la NE semi-élémentaire pourrait être associée à une meilleure évolution des malades en particulier avec une réduction de la durée d'hospitalisation ( $23 \pm 2$  jours versus  $27 \pm 2$  jours:  $p=0,006$ ).

Chez les malades opérés, une étude espagnole [52] démontre la faisabilité et l'innocuité de la NE administrée à l'aide d'une jéjunostomie posée en peropératoire. Le faible effectif de cette étude ( $n=22$ ) ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'éventuelle supériorité de la NE sur la NP dans cette situation. Les experts de la conférence de consensus française ont malgré tout recommandé la pose d'une jéjunostomie chez un malade opéré pour PA [1]. S'agissant de malades particulièrement graves, chez qui l'assistance nutritive doit être poursuivie souvent longtemps, il nous semble qu'une jéjunostomie d'alimentation est souvent très utile et permet d'assurer le support nutritif dans d'excellentes conditions de sécurité pendant une longue période.

### Place des immunonutriments et des probiotiques au cours de la pancréatite aiguë

Plusieurs nutriments qui auraient des effets bénéfiques sur le cours évolutif des malades sévèrement agressés dont

les malades porteurs d'une PA sévère ont été proposés [3]. Parmi eux l'arginine, la glutamine, les nucléotides et les acides gras de la série n-3 semblent influencer favorablement les paramètres nutritionnels, immunologiques et inflammatoires des malades qui les reçoivent par voie entérale ou parentérale [53–56]. De nombreux essais contrôlés ont évalué l'intérêt de l'immunonutrition entérale chez des malades en période périopératoire et chez des malades de réanimation sévèrement agressés. À ce jour, trois méta-analyses ont tenté de dégager les conclusions de ces études [57–59]. Les deux premières [57,58] qui portent sur respectivement 12 et 11 études et sur 1482 et 1009 malades suggèrent que, comparativement à la NE standard, l'immunonutrition est sans effet sur la mortalité, mais est associée à une réduction des complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation. Le méta-analyse la plus récente [59] a fait la synthèse de 22 études qui regroupent 2419 malades recevant ou non une immunonutrition entérale après une agression sévère, chirurgicale ou non. L'immunonutrition était sans effet sur la mortalité (RR: 1,10; IC: 0,93–1,31), mais réduisait significativement les complications infectieuses (RR: 0,66; IC: 0,54–0,80) et la durée d'hospitalisation (3,3 jours). Cependant, cet effet bénéfique était retrouvé préférentiellement en période postopératoire alors que chez les malades, chez qui l'agression n'était pas une intervention chirurgicale, l'immunonutrition ne semblait pas apporter un bénéfice aussi évident. Une étude récente a comparé un mélange nutritif enrichi en glutamine, arginine et antioxydants à un mélange standard chez 31 malades porteurs d'une PA sévère [60]. La diminution de la C-réactive protéine de 40 mg/L au troisième jour qui était l'objectif principal de l'étude était observée chez 13% des malades du groupe traité contre 38% du groupe témoin (NS). Aucune autre étude utilisant des immunonutriments ne s'est intéressée spécifiquement aux malades porteurs d'une PA et il nous semble qu'un essai multicentrique est nécessaire.

Olah et al. [61] ont évalué l'intérêt de la supplémentation en probiotiques (*Lactobacillus plantarium*) d'une diète polymérique riche en fibres administrée en intrajéjunale chez 45 malades porteurs d'une PA qui était jugée sévère chez 32 d'entre eux. Un seul des 22 malades traités par *L. plantarium* a développé une infection de la nécrose pancréatique contre sept des 23 malades traités par la NE standard ( $p=0,023$ ). La rapide disparition de la flore commensale au cours de la PA et en nutrition entérale standard [62], combinée avec la croissance de microorganismes potentiellement pathogènes, permet de penser que des probiotiques comme les lactobacilles pourraient avoir un intérêt en limitant ce phénomène. En effet, une supplémentation en probiotiques pourrait exercer un effet de barrière contre certains pathogènes [63]. Une étude récente chez des souris invalidées en interleukine a démontré qu'un traitement par les probiotiques entraînait une normalisation des fonctions coliques et maintenait la barrière intestinale [64]. De plus, un autre travail réalisé chez le rat porteur d'une PA expérimentale suggère qu'une supplémentation en lactobacilles pourrait diminuer l'infection de la nécrose pancréatique [65]. Enfin, une étude récente suggère qu'une NE supplémentée en prébiotiques pourrait également être bénéfique [66].

Récemment, des auteurs néerlandais ont, au cours d'un essai multicentrique randomisé contrôlé en double insu contre placebo, évalué les effets d'une administration précoce de probiotiques chez des malades hospitalisés pour une PA sévère [67]. Deux cent quatre-vingt-dix-huit patients avec une PA sévère (Apache II  $\geq 8$  ou Imrie  $\geq 3$  ou CRP  $\geq 150$  mg/L) ont été répartis en deux groupes: le premier ( $n=153$ ) a reçu en plus d'une nutrition entérale standard intrajéjunale (objectif 30 kcal/kg par jour), une préparation contenant six souches différentes de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* et *B. lactis*); le second, en plus de la même nutrition entérale intrajéjunale, recevait un placebo ( $n=145$ ). Les probiotiques étaient administrés deux fois par jour pendant 28 jours. Lorsque le malade pouvait se réalimenter, les probiotiques étaient ensuite administrés par voie orale. Le critère d'évaluation principal était les complications infectieuses (nécrose pancréatite infectée, bactériémie, pneumonie, sepsis urinaire ou ascite infectée). Les critères secondaires comprenaient, notamment, la mortalité et la défaillance multiviscérale. Le diagnostic de pancréatite aiguë a été récusé chez deux patients ainsi, l'analyse en intention de traiter a porté sur 152 patients du groupe probiotiques et 144 patients du groupe placebo. Les deux groupes avaient des caractéristiques semblables et la PA était de sévérité comparable. Quarante-six patients (30%) du groupe probiotiques et 41 (28%) du groupe placebo ont présenté une complication infectieuse (risque relatif, RR = 1,06; IC à 95% : 0,75–1,51). En revanche, significativement plus de décès ont été observés dans le groupe probiotiques ( $n=24$ ; 16%) que dans le groupe placebo ( $n=9$ ; 6%) (RR = 2,53; IC à 95% : 1,22–5,25). Une défaillance multiviscérale était en cause dans 20 décès (83%) dans le groupe probiotiques et sept décès (78%) du groupe placebo. Une ischémie intestinale a été détectée en peropératoire ou à l'autopsie, chez neuf malades sous probiotiques (dont huit cas mortels). Aucun cas d'ischémie intestinale n'a été observé dans le groupe placebo ( $p=0,004$ ).

Cette étude à la qualité méthodologique peu critiquable suggère que l'administration de probiotiques chez des malades porteurs d'une PA sévère, non seulement ne réduit pas le risque infectieux, mais en plus augmente la mortalité par défaillance multiviscérale et ischémie mésentérique. Ces résultats vont à l'encontre des études animales et humaines antérieures. L'explication physiopathologique est loin d'être évidente, les auteurs mettent en avant l'augmentation de la consommation locale d'oxygène due aux probiotiques chez des malades traités par des substances vasopressives, ainsi qu'une inflammation locale favorisée par de grandes quantités de bactéries probiotiques sur une muqueuse déjà fragilisée. Par ailleurs, le développement de souches probiotiques pathogènes ou d'endotoxines favorisées par l'administration concomitante de nutrition entérale avec les probiotiques doit être évoqué.

En conclusion, les récentes recommandations de la Société européenne de nutrition entérale et parentérale (ESPEN) nous semblent particulièrement adaptées à la situation actuelle [68]. Au cours des PA modérées, un support nutritif ne sera envisagé que chez les malades initialement dénutris et chez ceux chez qui la réalimentation orale est mal tolérée ou quantitativement insuffisante. Au cours

des PA sévères, le support nutritif est essentiel et doit avoir débuté le plus précocement possible. La voie entérale doit être préférée à la voie parentérale. Une approche combinée est proposée par certains et a l'avantage de permettre au malade de bénéficier de la NE tout en ayant un apport énergétique et protéique optimal (l'apport non administré par voie entérale l'étant par voie parentérale). En NE, l'extrémité distale de la sonde doit être placée au niveau de l'angle de Treitz, mais en l'absence de gastroparésie sévère, la NE intragastrique semble possible. Un malade opéré pour une PA sévère doit, lorsque c'est possible, bénéficier de la pose d'une sonde de jéjunostomie. L'apport énergétique doit être compris entre 30 et 35 kcal/kg par jour, l'apport protéique entre 1,2 et 1,5 g/kg par jour, l'apport en hydrate de carbone entre 3 et 6 g/kg par jour et l'apport en lipide d'environ 2 g/kg par jour (triglycéridémie inférieure à 12 mmol/L). Le contrôle optimal de la glycémie est probablement bénéfique pour le malade. Il n'existe pas de consensus sur le type de nutriment à utiliser. En NP, comme en NE, il est possible que des diètes immunomodulatrices soient bénéfiques pour les malades, mais cela n'est pas démontré et la prudence reste de mise. En l'absence d'explication claire, il est évident que les probiotiques ne doivent pas être administrés en routine chez les patients qui ont une pancréatite aiguë grave et que les probiotiques ajoutés à la nutrition entérale ne peuvent plus, désormais, être considérés comme sans danger, en particulier chez les patients sévèrement agressés.

Au cours des pancréatites aiguës sévères le support nutritif est essentiel et doit être débuté le plus précocement possible.

La voie entérale intrajéjunale, doit être préférée à la voie parentérale.

Le contrôle optimal de la glycémie est probablement bénéfique pour le malade.

Il n'existe pas de consensus sur le type de nutriments à utiliser.

En nutrition parentérale, comme en nutrition entérale, il est possible que des diètes immunomodulatrices soient bénéfiques pour les malades agressés, mais cela n'est pas démontré spécifiquement pour la pancréatite aiguë.

Au cours des PA sévères l'administration de probiotiques n'est pas recommandée.

## Références

- [1] Conférence de consensus: pancréatite aiguë. Gastroentérol Clin biol 2001; 25:177–92.
- [2] Abou-Assi S, O'Keefe SJ. Nutrition in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001;32:203–9.
- [3] Dejong CH, Greve JW, Soeters PB. Nutrition in patients with acute pancreatitis. Curr Opin Crit Care 2001;7:251–6.
- [4] Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1989;18:525–42.



- [5] Kohn CL, Brozenec S, Foster PF. Nutritional support for the patient with pancreatobiliary disease. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1993;5:37–45.
- [6] Latifi R, McIntosh JK, Dudrick SJ. Nutritional management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1991;71:579–95.
- [7] McClave SA, Snider H, Owens N, Sexton LK. Clinical nutrition in pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:2035–44.
- [8] Zazzo JF. Modalités de la nutrition artificielle au cours des pancréatites aiguës. *Nutr Clin Metab* 2001;15:222–31.
- [9] Di Carlo V, Nespoli A, Chiesa R, Staudacher C, Cristallo M, et al. Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:329–39.
- [10] Dickerson R, Vehe K, Mullen J, Feurer J. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991;19:484–90.
- [11] Van Gossum A, Lemoyne M, Greig M, Jeejeebhoy K. Lipid-associated total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN* 1988;12:250–5.
- [12] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2002;345:1359–67.
- [13] Shaw J, Wolfe R. Glucose, fatty acids, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. *Ann Surg* 1986;204:665.
- [14] Roth E, Funovics J, Schulz F, Karner J. Biochemical methods for the determination of a clinical protein catabolism. *Infusions-ther Klin Ernahr* 1980;7:306–9.
- [15] Pitchumoni C, Agarwal N, Jain N. Systemic complication of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988;83(6):597–606.
- [16] O'Keefe S, Lemmer E, Ogden J, Winter T. The influence of intravenous infusions of glucose and amino acids on pancreatic enzyme and mucosal protein synthesis in human subjects. *JPEN* 1998;22:253–8.
- [17] Fried G, Ogden W, Rhea A. Pancreatic protein secretion and gastrointestinal hormone release in response to parenteral amino acids and lipids in dogs. *Surgery* 1982;92:902–5.
- [18] Edelman K, Valenzuela J. Effect of intravenous lipid on human pancreatic secretion. *Gastroenterology* 1983;85:1063–6.
- [19] Ragins H, Levenson S, Singer R. Intrajejunal administration of an elemental diet at pH neutral avoids pancreatic secretion. *Am J Surg* 1973;126:606–14.
- [20] Vidon N, Pfeiffer A, Franchisseur C, Bovet M, Rongier M, Bernier JJ. Effect of different caloric loads in human jejunum on meal-stimulated and nonstimulated biliopancreatic secretion. *Am J Clin Nutr* 1988;47:400–5.
- [21] O'Keefe S, Byrd-Lee R, Anderson D. Elemental diets are potent stimulants of pancreatic enzyme secretion in humans. *JPEN* 2000;24(Suppl. 1):S9 [abstr].
- [22] Vu M, Van der Veek P, Frolich M, Souverein J, Biemond I, Lamers C, et al. Does jejunal feeding activate exocrine pancreatic secretion? *Eur J Clin Invest* 1998;29:1053–9.
- [23] Etienne A, Rigaud D, Accary J, Mignon M. Gastric secretory, motor and hormonal responses to continuous enteral nutrition with an elemental diet in normal subjects. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6:628–37.
- [24] Hébuterne X, Schneider S. Impact of enteral nutrition on gastrointestinal functions. *Clin Nutr* 2001;20(Suppl. 2):57–61.
- [25] Kleibeuker J, Boersma-Van Ek W. Acute effects of continuous nasogastric tube feeding on gastric function: comparison of a polymeric and a non-polymeric formula. *JPEN* 1991;15:80–4.
- [26] Alexander J. Nutrition and translocation. *JPEN* 1990;14:170S–4S.
- [27] Lipman T. Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN* 1998;22:167–82.
- [28] Sedman P, Macfie J, Sagar P, Mitchell C, May J, Mancey-Jones B, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994;107:643–9.
- [29] Brooks A, Hochwald S, Heslin M, Harrison L, Burt M, Brennan M. Intestinal permeability after early postoperative enteral nutrition in patients with upper gastrointestinal malignancy. *JPEN* 1999;23:75–9.
- [30] Hadfield R, Sinclair D, Houldsworth P, Evans T. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1545–8.
- [31] Cummins A, Chu G, Faust L, Chandy G, Argyrides J, Robb T, et al. Malabsorption and villous atrophy in patients receiving enteral feeding. *JPEN* 1995;19:193–8.
- [32] Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39:833–5.
- [33] Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431–5.
- [34] Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:311–7.
- [35] Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Hamilton FN, Bell Jr RH, Fischer JE, et al. Early parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Ann Surg* 1987;153:117–24.
- [36] Blackburn GL, Williams LF, Bistran BR, Stone MS, Phillips E, Hirsch E, et al. New approaches to the management of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 1976;131:114–24.
- [37] Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM, Alevizatos BA, Androulakis JA. Total parenteral nutrition in severe pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1991;10:156–62.
- [38] Robin AP, Campbell R, Palani CK, Liu K, Donahue PE, Nyhus LM. Total parenteral nutrition during acute pancreatitis: clinical experience with 156 patients. *World J Surg* 1990;14:572–9.
- [39] Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87:1375–81.
- [40] McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14–20.
- [41] Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665–9.
- [42] Olah A, Pardavi G, Belagyi T. Early jejunal feeding in acute pancreatitis: prevention of septic complications and multiorgan failure. *Magy Seb* 2000;53:7–12.
- [43] Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe S. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2255–62.
- [44] Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatology* 2003;3:406–13.
- [45] Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg* 2005;48:298–306.
- [46] Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:514–23.

- [47] Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407–13.
- [48] Eatock FC, Chong P, Manezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432–9.
- [49] Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya S, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431–4.
- [50] Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2007;244:959–65.
- [51] Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN* 2006;30:66–8.
- [52] Hernandez-Aranda JC, Gallo-Chico B, Ramirez-Barba EJ. Nutritional support in severe acute pancreatitis. Controlled clinical trial. *Nutr Hosp* 1996;11:160–6.
- [53] Alexander J. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998;14:627–33.
- [54] Evoy D, Lieberman M, Fahey T, Daly J. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998;14:611–7.
- [55] Leleiko N, Walsh M. Dietary purine nucleotides and the gastrointestinal tract. *Nutrition* 1998;11:725–30.
- [56] Wilmore D, Shabert J. Role of glutamine in immunologic response. *Nutrition* 1998;14:618–26.
- [57] Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467–77.
- [58] Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799–805.
- [59] Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944–53.
- [60] Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006;10:361–71.
- [61] Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal M, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:1103–7.
- [62] Schneider SM, Le Gall P, Girard-Pipau F, Piche T, Pompei A, Nano JL, et al. Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. *Eur J Nutr* 2000;39:248–55.
- [63] Gibson GR, Fooks LJ. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl. 1):39–49.
- [64] Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580–91.
- [65] Mangiante G, Colucci G, Canepari P, Bassi C, Nocoli N, Casaril A, et al. *Lactobacillus plantarum* reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 2001;18:47–50.
- [66] Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007;21:2733–7.
- [67] Besselink MGH, van Santvoort HCt, Erik Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–9.
- [68] Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:173–83.