

Rapports d'experts

Nutrition entérale au cours des pancréatites aiguës et de la période péri-opératoire chez l'adulte : indications, modalités d'administration

Enteral nutrition during acute pancreatitis and the peri-operative period in adults

S. Antoun^{a,*}, M. Merad^b

^a Comité de liaison alimentation nutrition, service des urgences, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France

^b Service des urgences, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France

Reçu et accepté le 24 avril 2003

1. Nutrition entérale au cours des pancréatites aiguës

1.1. Introduction

Les pancréatites aiguës (PA) graves nécrosantes représentent 10 à 20 % des PA. Approximativement 30 % des PA vont développer une surinfection pancréatique. Un large consensus est en faveur de l'origine digestive, par le biais d'une translocation bactérienne, de ces surinfections. Le tube digestif a souvent été considéré comme un des facteurs responsables du développement ou de la persistance des défaillances multiviscérales. La diminution du syndrome inflammatoire, le rôle protecteur sur le tube digestif, l'intérêt clinique prouvé dans certaines situations (traumatismes multiples, brûlures étendues, chirurgie abdominale) rendent l'utilisation de la nutrition entérale (NE) dans la PA grave très séduisante.

Un des freins à l'utilisation du tube digestif dans les PA est le dogme de la mise au repos de celui-ci avec comme objectif de diminuer les sécrétions pancréatiques exocrines. Les différentes études animales ont montré que l'instillation de nutriments en jéjunal (en aval de l'angle de Treitz) n'est pas responsable de sécrétions enzymatiques plus abondantes ni d'une augmentation des complications. Ces constatations ont fait que les indications de la NE au cours des PA ont été reconsidérées. L'intérêt clinique réel reste néanmoins à prouver et les modalités pratiques d'administrations à définir.

1.2. Nécessité de la mise au repos du tube digestif

La mise au repos du pancréas (arrêt de l'alimentation orale) et la diminution des sécrétions exocrines pancréatiques sont des éléments importants de la prise en charge des PA. Dans l'étude de Lévy et al., la réintroduction précoce de l'alimentation orale entraîne une récurrence de la douleur (21 %) [1]. La seule différence significative notée entre le groupe de patients ayant présenté une douleur à la réintroduction de l'alimentation et ceux pour qui aucune douleur n'a été signalée est l'allongement de la durée d'hospitalisation (33 vs 18 j ; $p < 0,002$).

1.3. Position de l'extrémité distale de la sonde de NE

La sécrétion exocrine pancréatique est différente en fonction de la nature des nutriments instillés et de la partie du tube digestif utilisée. Les lipides sont des stimulateurs plus importants de la sécrétion enzymatique pancréatique que les protéines et glucides. Pour les lipides, les triglycérides à chaînes longues engendrent plus de sécrétions enzymatiques pancréatiques que les TG à chaînes moyennes, de même pour les protéines entières comparativement aux acides aminés ou aux oligopeptides [2]. L'instillation des aliments au niveau jéjunal, à la différence de l'instillation au niveau gastrique et duodénal, ne stimule pas les sécrétions enzymatiques pancréatiques [2]. Dans l'étude de McClave et al. [3], trois patients sous NE ont développé des douleurs abdominales à l'introduction de la nutrition orale. La symptomatologie a disparu pour deux d'entre eux lors de la mise à jeun et pour le troisième lors du positionnement de la sonde de NE en jéjunal. Dans cette même étude un patient sous NE a développé une récurrence de PA lors de la mobilisation accidentelle

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoun@igr.fr (S. Antoun).

de la sonde et son positionnement dans l'estomac. Les signes cliniques se sont amendés lors du repositionnement en jéjunale. Dans cet exemple la position en aval de l'angle de Treitz a diminué les phénomènes inflammatoires pancréatiques.

1.4. La NE, par rapport à une nutrition parentérale (NP), diminue la symptomatologie inflammatoire

La NE diminue les manifestations inflammatoires cliniques et biologiques. Dans l'étude randomisée de Windsor et al. portant sur 34 patients consécutifs, les paramètres biologiques inflammatoires étaient diminués dans le groupe NE (CRP : de 156 à 84 mg/l ; score Apache II : de 8 à 6) sans modifications de ces paramètres dans le groupe NP (CRP : de 125 à 124 mg/l ; score Apache II : de 9,5 à 8) [4]. Dans cette même étude, dans le groupe NE, seulement deux patients parmi les 11 qui présentaient un Syndrome de réponse inflammatoire avant le début de la NE, gardaient une telle symptomatologie au cours de leur hospitalisation. Dans le groupe NP, 10 patients parmi les 12 qui présentaient un SRIS avant la NP gardaient la symptomatologie de SRIS. Une étude similaire trouvait également une différence dans l'évaluation de l'inflammation fondée sur le score de Ranson au sixième jour : le score était de 0,5 pour le groupe NE vs 2,8 pour le groupe NP [3].

Si on considère que l'hyperglycémie est un marqueur de l'agression, l'augmentation des glycémies, notée seulement pendant la NP, dans l'étude de McClave et al., est en faveur de l'utilisation de la NE et de son rôle dans la diminution de l'inflammation [3]. La différence de métabolisation du glucose est retrouvée dans l'étude de Abou Assi et al., qui relèvent des valeurs médianes de glycémie de 180 mg/dl dans le groupe NP vs 138 mg/dl dans celui NE ($p = 0,03$) [5].

La traduction clinique d'une meilleure efficacité de la NE par rapport à la NP dans les PA est retrouvée dans quelques études. Dans l'étude d'Abou Assi et al., qui comparaient 27 patients sous NP à 26 patients sous NE, la durée d'hospitalisation était plus courte (14 vs 18 j) et l'incidence d'infections sur cathéter moindre (1 vs 9) dans le groupe NE. En revanche, aucune différence n'était retrouvée, en termes de survenue de SDRA, de défaillance multiviscérale, de développement de nécrose pancréatique ou de taux de mortalité [5]. De façon descriptive, Windsor et al. montraient que trois patients sur 18 développaient un sepsis et cinq sur 18 une défaillance polyviscérale sous NP alors que, dans le groupe sous NE, aucun patient sur les 16 ne développait un sepsis ou des défaillances viscérales [4]. L'étude randomisée de Kalfarentzos [6] a porté sur 38 patients ayant des PA graves : 18 sous NE et 20 sous NP : la NE était mieux tolérée comparativement à la NP, avec des complications infectieuses (5 patients vs 1) et un total de complications (8 patients vs 15) inférieurs.

1.5. Intérêt de l'assistance nutritionnelle et plus spécialement de la nutrition entérale en fonction de la gravité de la PA

La plupart des travaux incluent des PA de gravités différentes. L'étude de Windsor et al. [4], qui comporte dans son schéma une alimentation orale pour les PA peu graves, a inclus 34 patients dont 13 seulement de PA graves. Dans l'étude de Powel et al. [7], l'introduction de la NE n'a eu aucune conséquence sur les concentrations sanguines de l'IL-6, du rTNF et de la CRP de 13 patients présentant une PA étiquetée de gravité moyenne et sévère. Cependant, l'analyse de la population étudiée permet de classer ces PA plutôt dans des formes de gravité peu importante et modérée : moyenne des scores Apache à 10, moyenne des scores de Balthazar à 3, moyenne de durée des symptômes de 31 h, permettant d'expliquer l'absence d'effet de la NE. L'intérêt clinique de la NE a été montré pour les PA graves [6] ; son utilisation pour les formes moins sévères de PA n'est pas prouvée [3]. Dans les formes peu graves, l'intérêt même de l'assistance nutritionnelle est discuté [8].

1.6. Délai de début de la nutrition par rapport aux symptômes : NE précoce vs retardée

La NE est considérée comme précoce si la mise en route se situe dans les 36 premières heures après l'admission. Bien que certaines études respectent un délai de 48 h [4,5], la tolérance de la NE a été satisfaisante dans les études où la NE était commencée dans les 48 premières heures [3,6,9].

1.7. Débit d'instillation et apports énergétique et protéique souhaités

Le débit d'instillation des nutriments a été progressivement augmenté avec la présence de paliers dans toutes les études de NE jéjunales au cours des PA [3–6]. Les apports caloriques souhaités par les différents auteurs varient peu : 25 kcal kg⁻¹ j⁻¹ [10], entre 25 et 30 kcal kg⁻¹ j⁻¹ [5] et entre 30 et 35 kcal kg⁻¹ j⁻¹ [6]. Pour les apports protéiques, les recommandations des auteurs diffèrent aussi très peu : 1,2 g kg⁻¹ j⁻¹ [3], 1,5 g kg⁻¹ j⁻¹ [5] et entre 1,5 et 2 g kg⁻¹ j⁻¹ [6]. Il est important de signaler que dans les différentes études, les résultats positifs en faveur de la NE ont été obtenus avec des apports réels inférieurs aux apports souhaités : 72 % [3], 49 % [5] et 75 % [6] des besoins caloriques estimés sont effectivement reçus. Cette différence entre besoins énergétiques théoriques et apports réellement administrés est souvent retrouvée au cours de la NE quelle que soit la population étudiée.

1.8. Nature et qualité du mélange nutritif instillé

Un consensus est difficile à obtenir, chaque auteur ayant utilisé un produit de NE différent. La gravité de la PA peut guider le choix du mélange, celui-ci sera plus ou moins dégradé en fonction de la gravité de la PA. Le mélange

nutritionnel conseillé en cas de PA grave est un mélange semi-élémentaire avec pour but de réduire la sécrétion enzymatique pancréatique exocrine [2]. Kalfarentzos et al. [6] ont utilisé des mélanges semi-élémentaires pour les PA graves. Dans la méthodologie d'Abou Assi et al. [5], le produit utilisé n'était pas totalement explicité et ces auteurs conseillaient d'utiliser des mélanges semi-élémentaires pour la prise en charge des PA graves. Dans les formes de gravité moyenne et peu importante des PA étudiées par McClave et al. [3] et Windsor et al. [4], les mélanges polymériques ont été parfaitement bien tolérés.

Il n'existe pas beaucoup d'éléments pour se prononcer sur l'intérêt des mélanges à base de probiotiques ou d'immunonutriments. L'utilisation de *Lactobacillus plantarum* associée à des fibres diminue le taux d'infections secondaires : 1/22 dans le groupe traité vs 7/23 dans le groupe sans *Lactobacillus* [9]. L'utilisation d'une formule enrichie en glutamine a diminué la durée d'hospitalisation en réanimation de 34,8 à 8,6 j et la durée totale d'hospitalisation de 38,4 à 27,2 j [11].

1.9. Conclusion

L'utilisation de la NE a prouvé son intérêt dans certaines pathologies : traumatismes multiples, brûlures étendues, chirurgie abdominale. Au cours des PA graves, l'intérêt de la NE précoce en site jéjunal commence à être bien démontré avec une diminution des complications infectieuses, des paramètres systémiques de l'inflammation, de la morbidité et de la mortalité. Beaucoup de questions restent encore à élucider : type de mélange conseillé (semi-élémentaire/polymérique), indication des immunonutriments, meilleure évaluation de la tolérance de la NE, niveau énergétique optimal à administrer.

2. Nutrition entérale péri-opératoire en chirurgie de l'adulte

2.1. Introduction

Les indications et les modalités d'assistance nutritionnelle (AN) péri-opératoires ont peu changé depuis la conférence de consensus de nutrition artificielle péri-opératoire en chirurgie programmée de l'adulte (1994) [12]. Néanmoins, en ce qui concerne la NE, certaines données récentes méritent qu'on s'y attarde : caractères précoces de la NE, alimentation précoce par voie orale après chirurgie de la partie basse du tube digestif, NE après chirurgie de la partie haute du tube digestif et immunonutrition entérale (INE).

2.2. Nutrition préopératoire : recommandations reconnues

Dans la conférence de consensus de 1994, la plupart des études analysées étudiaient la NP. On peut adopter, pour la NE, les conclusions de cette conférence de consensus, tout en sachant qu'il n'y a pas eu de distinction entre NP et NE [12]. Dans une revue générale effectuée par Klein et al. [13]

résumant la conférence de consensus (1997) des sociétés américaines de nutrition, trois études de NE préopératoire ont été identifiées : la diminution des complications postopératoires n'était retrouvée significative que dans une seule étude. La NE préopératoire est donc recommandée, en se fondant sur ces données, pour les patients sévèrement dénutris qui doivent subir une intervention chirurgicale majeure. Le type d'intervention ne justifie pas à lui seul la mise en œuvre d'une assistance nutritionnelle (AN) préopératoire.

2.3. Nutrition postopératoire : recommandations reconnues

Tout type de chirurgie confondue, l'indication de la nutrition entérale postopératoire est recommandée pour les patients :

- ayant bénéficié d'une nutrition préopératoire selon les indications définies précédemment ;
- présentant un état de dénutrition sévère ;
- ne pouvant s'alimenter normalement (< 60 % de leurs besoins théoriques) dans un délai d'une semaine ;
- présentant des complications postopératoires sévères (augmentation de la demande métabolique).

Bien que ces recommandations datent de 1994 [12], elles restent d'actualité et applicables à la NE avec les mêmes réserves : ces conclusions reposent essentiellement sur des études de NP. Les quatre études de NE postopératoire analysées par Klein et al. [14] (deux études sur la chirurgie des tumeurs gastro-intestinales, une sur la chirurgie des tumeurs colorectales et une sur la chirurgie des tumeurs ORL) n'ont montré aucune différence significative en termes de mortalité et de morbidité. Ceci est probablement à l'origine du classement « C » par les sociétés américaines des recommandations d'AN postopératoire lorsque le patient est dans l'incapacité de s'alimenter pendant une longue période. Le classement « A » est réservé pour la NE chez les femmes âgées et dénutries en postopératoire de chirurgie orthopédique pour fracture du col fémoral.

2.3.1. Chirurgie de la partie basse du tube digestif (colon et rectum) et alimentation précoce par voie orale

Dans l'étude de Hartsell et al., après chirurgie colorectale, aucune différence significative en termes de nausées et de vomissements n'a été observée entre les 29 patients nourris par voie orale dès le premier jour postopératoire et les 29 patients du groupe alimentation retardée avec respectivement : nausées : 55 vs 50 %, vomissement 48 vs 33 % [15]. Dans le groupe alimentation retardée, l'alimentation orale a été débütée après reprise du transit. La méta-analyse de Lewis et al. qui reprend les études contrôlées comparant l'alimentation précoce (qu'elle soit par voie orale ou NE) et la mise à jeun strict, est en faveur d'une nutrition précoce en postopératoire (neuf études sur onze concernent une intervention chirurgicale sur la partie basse du tube digestif) [16]. La nutrition précoce diminue le risque de lâchage d'anastomose dans les quatre études sur cinq où ce risque fut recherché. La reprise précoce de la nutrition qu'elle soit par voie orale ou par NE

est bien tolérée et recommandée après chirurgie de la partie basse du tube digestif (colon et rectum).

2.3.2. Chirurgie de la partie haute du tube digestif et nutrition entérale postopératoire précoce (NE vs cristalloïde ou NP)

La plupart des études cliniques suggèrent fortement que la NE précoce du tube digestif après un acte chirurgical réduit de façon significative la morbidité postopératoire par rapport à la NP ou à la perfusion simple de cristalloïdes. Ceci est illustré par une étude récente multicentrique qui compare les NE et NP chez des patients dénutris (amaigrissement > 10 % dans les six mois) en postopératoire de chirurgie carcinologique digestive : 75 % des malades avaient un acte chirurgical qui concernait la partie haute du tube digestif [17]. Les complications postopératoires étaient plus fréquentes dans le groupe qui utilisait la NP que dans le groupe utilisant la NE (respectivement 49 vs 34 %, $p = 0,005$). Les patients du groupe NE faisaient moins de complications que ceux du groupe NP (respectivement : 50 vs 75 %). Le recueil quotidien montre que cette différence en nombre de complications se fait à partir du cinquième jour postopératoire. Ce résultat n'est pas confirmé par toutes les études [18], ni surtout chez les patients non dénutris [19,20]. L'évaluation de 257 patients ayant une chirurgie de l'estomac, de l'œsophage ou du pancréas n'a mis en évidence aucune différence significative en termes de morbidité, mortalité et durée de séjour entre deux modes isocaloriques, isoprotéiques d'administration des nutriments (NP vs NE) [20]. Cette étude comporte 36,6 % de patients amaigris dans le groupe NP vs 34,1 % dans le groupe NE. Dans l'étude de Heslin et al. [19], l'analyse porte sur tous les patients (dénutris et non dénutris) ce qui est peut être à l'origine de l'absence de différence significative entre les deux modes d'administration de nutriments. Dans cette étude qui compare l'immunonutrition entérale (INE) à la perfusion de cristalloïdes en chirurgie carcinologique de la partie haute du tube digestif, il n'existe aucune différence significative pour les complications mineures ou majeures, infectieuses ou non infectieuses. On peut donc recommander l'utilisation précoce de la NE par rapport à la NP (quelle que soit la nature de la solution instillée) seulement chez les patients **dénutris, en postopératoire de chirurgie de la partie haute** du tube digestif (œsophage, estomac, pancréas et voie biliaire). L'utilisation de mélange standard n'est pas recommandée pour les patients non dénutris.

2.4. Tolérance de la NE après chirurgie de la partie haute du tube digestif

Contrairement à l'idée reçue sur la NE qui fragilise les sutures digestives et augmente le risque de fistule, la tolérance de la NE en postopératoire de chirurgie digestive haute est satisfaisante [21,22]. L'instillation jéjunale chez 650 patients après chirurgie digestive (partie haute du tube digestif essentiellement) était responsable seulement pour 30 % des patients d'effets secondaires (douleurs abdominales 12 %,

distension abdominale 10 %, diarrhée 6 %, vomissements 1,5 %, inhalation 0,1 %) [21]. Dans l'étude de Bozzetti et al. [17], l'intolérance à la NE touchait 21 % des patients. L'arrêt de la NE fut définitif et remplacé par une NP pour seulement 9 % des patients. Après un acte chirurgical portant sur la partie haute du tube digestif (œsophage, estomac, voies biliaires et pancréas) l'utilisation de la voie entérale n'est pas contre-indiquée (l'extrémité distale de la sonde devant être positionnée en aval des sutures).

2.5. Immunonutrition entérale postopératoire (INE vs mélange standard)

Le bénéfice de l'administration postopératoire d'une INE, par rapport à une solution standard, a été évalué par plusieurs études et méta-analyses. Pour certaines études l'INE n'a pas fait la preuve de son intérêt quand l'ensemble des malades est étudié sans prise en compte du statut nutritionnel. L'étude italienne [23] ne tenant pas compte du statut nutritionnel a montré une différence non significative ($p = 0,06$) entre le groupe INE et le groupe solution standard, avec des taux de complications infectieuses moindres dans le groupe INE (respectivement 14,9 vs 27,9 %). Senkal et al. [24], sans tenir compte du statut nutritionnel, ont mis en évidence une différence significative concernant uniquement les taux de complications tardives (5 complications tardives/17 complications dans le groupe INE vs 13/24 dans le groupe NE standard). Une autre étude italienne [25] a comparé, en postopératoire, 3 régimes nutritionnels : NE standard, INE et NP. La sévérité des épisodes septiques était significativement plus faible dans le groupe INE que dans le groupe NP (respectivement 4 vs 8,6 $p < 0,05$). La différence entre les 2 groupes de NE (standard vs INE, respectivement : 6,5 vs 4) n'atteignait pas le seuil de significativité. Cette différence entre le groupe INE et NP était plus marquée dans le sous-groupe de patients dénutris. Ces 3 études [23–25] n'apportent pas d'arguments indiscutables en faveur de l'INE (sévérité du sepsis et diminution du taux de complications infectieuses dans l'une, diminution des complications tardives dans l'autre). Les conclusions des méta-analyses sont plus en faveur de l'utilisation de l'INE en postopératoire quel que soit le statut nutritionnel du patient. En effet, 2 méta-analyses (qui n'ont pas tenu compte du statut nutritionnel) sont en faveur de l'INE en postopératoire. Heys et al. [26] montrent en postopératoire, une diminution des complications infectieuses (OR = 0,47), mais sans effet sur la survenue de pneumopathies nosocomiales et sans conséquence sur le taux de mortalité. Heyland et al. [27] retrouvent la même diminution du taux de complications infectieuses en faveur de l'INE (RR = 0,53) avec une diminution de la durée de séjour. En **postopératoire** de chirurgie de la partie haute du tube digestif (œsophage, estomac, pancréas et voie biliaire) l'utilisation **d'une immunonutrition** par rapport à un mélange standard est recommandée d'autant que le patient est à haut risque : **dénutris, transfusion** sanguine au cours de l'intervention chirurgicale.

2.6. Immunonutrition entérale péri-opératoire (INE vs mélange standard en pré- et postopératoire)

Deux études, provenant de deux équipes différentes, présentent des résultats très prometteurs en faveur de l'INE péri-opératoire indépendamment de l'état nutritionnel des patients [28,29]. Ces deux études comparent la prise d'une solution INE par rapport à un mélange standard en postopératoire associée à une INE en préopératoire (5 j pour l'une [29] et 7 j pour l'autre [28]). Dans l'étude de Senkal et al. [29], les complications infectieuses sont moindres avec l'INE (14 vs 17, $p = 0,05$) et le nombre de malades présentant des complications infectieuses est diminué (7 vs 16, $p = 0,04$). Les résultats de Braga et al. [28] montrent également une diminution des complications infectieuses dans le groupe INE (14 vs 30 %, $p = 0,009$) et une diminution de la durée d'hospitalisation (11,1 j vs 12,9 ; $p = 0,01$). Bien que les dernières études [30–32] de l'équipe italienne soient très intéressantes et tentent de mieux cerner la place de l'INE dans la prise en charge de la nutrition en chirurgie carcinologique en fonction du statut nutritionnel, il faut attendre la confirmation d'autres études avant de généraliser leurs conclusions : INE en péri-opératoire pour les patients dénutris et en préopératoire seulement pour les patients ayant un statut nutritionnel normal. De ces différentes études, on peut conclure que l'immunonutrition **péri-opératoire (pré- et postopératoire)** est recommandée pour la prise en charge des chirurgies concernant la partie haute du tube digestif chez les patients **dénutris** ; son utilisation pour les patients non dénutris et notamment en préopératoire mérite confirmation.

Références

- [1] Levy P, Heresbach D, Pariente EA, Boruchowicz A, Delcenserie R, Millat B, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997;40:262–6.
- [2] Lehocky P, Sarr MG. Early enteral feeding in severe acute pancreatitis: can it prevent secondary pancreatic (super) infection? *Dig Surg* 2000;17:571–7.
- [3] 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 Enter Nutr* 1997;21:14–20.
- [4] 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.
- [5] Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastro-enterol* 2002;97:2255–62.
- [6] 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;85:1665–9.
- [7] 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.
- [8] Conférence de consensus. Pancréatite aiguë. *Gastro-enterol Clin Biol* 2001;25:177–92.
- [9] Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, 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.
- [10] 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 Enter Nutr* 1997;21:4–20.
- [11] allay J, Kovacs G, Szatmari K, Bako A, Szentkereszty Z, Lakos G, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1488–92.
- [12] Conférence de consensus. Nutrition artificielle péri-opératoire en chirurgie programmée de l'adulte : recommandations du jury. *Nutr Clin Métabol* 1995;9:233–42.
- [13] Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1997;21:133–49.
- [14] Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66:683–706.
- [15] Hartsell PA, Frazee RC, Harrison JB, Smith RW. Early postoperative feeding after elective colorectal surgery. *Arch Surg* 1997;132:518–20.
- [16] Lewis JL, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding vs "nil by mouth" after gastro-intestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:1–5.
- [17] Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral vs parenteral nutrition in malnourished patients with gastro-intestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487–92.
- [18] Pacelli F, Bossola M, Papa V, Sgadari A, Doglietto GB. Postoperative enteral vs parenteral nutrition. *Lancet* 2002;359:1697–8.
- [19] Heslin MJ, Latkany L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PW, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastro-intestinal malignancy. *Ann Surg* 1997;226:567–77.
- [20] Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29:242–8.
- [21] Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a 9-years experience. *Clin Nutr* 2002;21:59–65.
- [22] Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastro-intestinal resection. *BMJ* 1996;312:869–71.
- [23] Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997;132:1222–9.
- [24] Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489–96.
- [25] Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24–30.

- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Peri-operative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999;134:428–33.
- [29] Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of peri-operative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastro-intestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309–16.
- [30] Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137:174–80.
- [31] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of pre-operative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastro-intestinal cancer. *Gastro-enterology* 2002;122:1763–70.
- [32] Gianotti L, Braga M. Nutrition péri-opératoire chez les patients cancéreux. *Nutr Clin Metabol* 2001;15:298–307.