

Intérêt de l'immunonutrition péri-opératoire en carcinologie cervico-faciale

Interest of peri-operative immunonutrition in head and neck cancers

Abou Mayaleh H.¹
Vayer C.³
Amsellem C.³
Bouvet A.³, Duval N.³
Poiree B.³, Tran M.³
Lepeltier V.³, Hitier M.²
Rame J. P.², Louis Y.²
De Raucourt D.²
(Lisieux, Caen)

Résumé

Objectifs : les auteurs rapportent les résultats d'une étude sur l'intérêt de l'immunonutrition en carcinologie cervico-faciale en péri-opératoire (pré et post-opératoire) chez des patients dénutris ou non. Nous avons utilisé en pré-opératoire un traitement oral et en post-opératoire un traitement entéral. **Matériels et méthodes :** l'étude prospective a porté sur 78 patients (31 non dénutris et 47 dénutris), ayant eu une chirurgie lourde en carcinologie cervico-faciale à visée curative. Le recul moyen était de 10 mois (7 à 16 mois). L'immunonutrition a consisté en pré-opératoire à un apport oral (Impact®) de 1000 kcal/j pendant 7 jours et en post-opératoire à un apport entéral (Crucial®) de 1500 kcal/j pendant 10 jours. L'état nutritionnel a été évalué en pré-opératoire à l'aide de paramètres cliniques et biologiques simples (taille, poids, IMC «Indice de Masse Corporelle», albumine, NRI «Nutritional Risk Index»), et en post-opératoire par l'évolution du poids et de l'IMC. La palatabilité du produit utilisé en pré-opératoire et la compliance du patient au traitement ont été étudiées grâce à un questionnaire de satisfaction. **Résultats :** l'état nutritionnel et général des patients ont été améliorés (appétit retrouvé, asthénie moins marquée) ainsi que la qualité de vie. Le produit utilisé en pré-opératoire était bien toléré d'un point de vue organoleptique, et a conduit aux mêmes effets bénéfiques que l'apport entéral. À huit jours en pré-opératoire, le poids moyen était 62,35 kg, l'IMC moyen 20,93, et le NRI moyen 94,12. En post-opératoire l'état nutritionnel des patients s'est amélioré : à J8 la perte moyenne de poids était 2,82 kg, l'IMC moyen 22,21. À 1 mois et à 6 mois, respectivement, le gain moyen de poids était 2,17 kg et 6,11 kg, l'IMC moyen 23,71 et 25,16. L'application de ce protocole a permis de diminuer les complications post-opératoires (réduction de 13 % des complications infectieuses et de 6 % des fistules). Le temps d'hospitalisation a diminué (1,7 jours) et le pronostic vital des patients a été amélioré. **Conclusion :** les résultats apportés par cette étude démontrent l'importance de la diète immuno-enrichie péri-opératoire appliquée à tous les patients, dénutris ou non, qui doivent être opérés d'une chirurgie carcinologique lourde cervico-faciale.

Mots-clés : Immunonutrition, immunostimulant, dénutrition, chirurgie carcinologique, cervico-facial, péri-opératoire.

Summary

Objective: Authors reported the results of a study on the application of immunonutrition in peri-operative (pre and post-operative) in head and neck cancer for all patients malnourished or not. In preoperative we used an oral treatment and in post-operative an enteral one. **Materials and methods:** Prospective study concerning 78 patients (47 malnourished versus 31 not) having had heavy head and neck curative cancerology surgery. The mean follow up was of 10 months (from 7 to 16 month). They peri-operative immuno-enriched diet consisted, in pre-operative of 1000 kcal/j during 7 days of oral immunonutrition (Impact®), and in post-operative, 1500 kcal/j during 10 days of enteral immunonutrition (Crucial®). The nutritional state was evaluated in pre-operative by simple clinical and biological parameters (size, weight, CMI «Corporal Mass Index», albumin, NRI «Nutritional Risk Index»), and in post-operative by the evolution of the weight and the CMI. The palatability of the product used in pre-operative and the patients' compliance to the treatment are studied using the satisfaction's multiple choice question paper. **Results:** The study showed an improvement of the patients' nutritional and general state (regain appetite, less marked asthenia) and of the quality of life. The product used in pre-operative was well tolerated, this oral supplementation led to the same beneficial effects of the enteral's. At eight days in pre-operative, the average weight was 62.35 kg, the average CMI was 20.93, and the average NRI was 94.12. In post-operative the patients' nutritional state improved: at eight days, the average loss of weight was 2.82 kg, the average CMI was 22.2. At one and six months after, respectively the average gain of weight was 2.17 kg and 6.11 kg, the average CMI was 23.71 and 25.16. The application of this protocol decreased the post-operative complications (13% reduction of the infectious complications and 6% diminution of the fistulas). The time of hospitalization is then reduced (1.7 days), and the life's longevity is improved. **Conclusion:** The results produced by this study, demonstrate the necessity to apply a peri-operative immuno-enriched diet systematically for all the patients with and without a degraded nutritional state, undergoing a heavy head and neck curative cancerology surgery.

Key-words: Immunonutrition, immunostimulant, malnourished, cancer, denutrition, head and neck surgery, peri-operative, supplementation.

1. CH, Service ORL-Chirurgie de la face et du cou, 4 rue Roger Aini, 14100 Lisieux, France. Email: h.a.mayaleh@ch-lisieux.fr
2. Centre François Baclesse, Service ORL-Chirurgie Maxillo-Faciale, Avenue du Général Harris, 14000 Caen, France.
3. Centre François Baclesse, Service de nutrition, Avenue du Général Harris, 14000 Caen, France.

Article reçu : 23/03/09

accepté : 15/12/09

INTRODUCTION

La maladie cancéreuse et ses traitements sont très souvent à l'origine de perturbations du comportement alimentaire pouvant entraîner des carences nutritionnelles évoluant même jusqu'à la dénutrition (1).

La prise en charge diététique doit se faire le plus rapidement possible, surtout si une intervention chirurgicale est prévue afin d'éviter et/ou de limiter au maximum les complications post-opératoires (2).

Depuis quelques années, on note l'émergence d'une nouvelle pratique diététique en période péri-opératoire : l'immunonutrition (3-5), basée sur l'ajout dans l'alimentation d'éléments à doses supra physiologique, susceptibles de lutter contre l'affaiblissement immunitaire, et même de stimuler la réaction immunitaire et de moduler la réponse inflammatoire à l'agression chirurgicale. De plus, l'apport en protéines spécifiques permet l'anabolisme protéique au niveau musculaire.

L'utilisation de l'immunonutrition jusqu'à présent est réservée en pré-opératoire aux patients dénutris ou non, et uniquement dénutris en post-opératoire.

Nous avons mené une étude sur l'utilisation de l'immunonutrition péri-opératoire (pré et post-opératoire) en carcinologie cervico-faciale pour tous les patients dénutris ou non au centre anti-cancéreux François Baclesse à Caen (Basse Normandie).

Pour permettre la meilleure mise en pratique de ce traitement péri-opératoire et d'en étudier ses effets, un travail pluridisciplinaire s'est mis en place entre les chirurgiens, les anesthésistes, les diététiciens et le personnel soignant du centre.

Notre but a consisté à évaluer l'état nutritionnel du patient en pré et post-opératoire, à étudier en pré-opératoire la compliance du patient pour le produit utilisé par voie orale (grâce à un questionnaire de satisfaction), enfin, à comparer les effets bénéfiques de l'apport oral par rapport à l'entéral. Le traitement post-opératoire ayant été appliqué à tous les patients, dénutris ou non.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Matériels

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 78 patients opérés du 05/02/04 au 01/09/05 qui ont été suivis avec un recul moyen de 10 mois (de 7 à 16 mois).

L'étude n'a pas été à double insu (en double aveugle), et les produits immunostimulants utilisés n'étaient pas comparés avec des produits non immunostimulants.

L'âge moyen des patients a été de 55,1 ans (extrêmes de 37 à 68 ans) comprenant 51 hommes (65,4 %) et 27 femmes (34,6 %) (sex-ratio M/F = 1,88). Le tableau I regroupe les différentes interventions chirurgicales utilisées pour l'ensemble des patients.

Evaluation de l'état nutritionnel

L'état nutritionnel des patients a été évalué à l'aide de paramètres cliniques et biologiques simples (6) :

- taille, poids (actuel, usuel) ;
- indice de masse corporelle (IMC) (7) : $IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ (dénutrition si $IMC < 18,5$ chez l'adulte et < 22 si sujet de plus de 70 ans) ;
- dosage de l'albumine ;
- indice de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI) (8) : $NRI = 1,519X \text{ albuminémie g/l} + 41,7X \text{ poids actuel/poids usuel}$;
(dénutrition modérée si $83,5 < NRI < 97,5$ et sévère si $NRI < 83,5$).

Le tableau II représente l'évaluation de leur état nutritionnel à huit jours en pré-opératoire.

	Seuil inférieur	moyenne	Seuil supérieur
Poids (kg)	52	62,35	74
IMC (kg/m ²)	19,41	20,93	23,64
NRI	82,68	94,12	101,46

La dénutrition a été sévère pour 12 patients (15,38 %), modérée pour 35 (44,87 %), et absente pour 31 (39,75 %).

Critères d'inclusion : patients dénutris ou non, devant bénéficier d'une chirurgie carcinologique lourde cervico-faciale.

Critères d'exclusion : (aucun cas dans notre série) patients septiques présentant des troubles hémodynamiques concomitants ; patient ayant refusé le produit.

Méthodes

Protocole :

Produits d'immunonutrition utilisés :

- *en pré-opératoire* : oral impact®, voie orale, 3 briquettes/j (ou 1000 kcal/j) pendant 7 jours avant l'intervention.

TABLEAU I : Nature et fréquence des interventions subies par les 78 patients.

Interventions	Fréquence
Pharyngectomie partielle avec laryngectomie totale avec lambeau	19 (24,36%)
Hémiglosso-pelvi-mandibulectomie interruptrice avec lambeau	13 (16,66%)
Laryngectomie totale sans lambeau	8 (10,26%)
Pharyngectomie partielle latérale avec lambeau	6 (7,70%)
Hémiglosso-pelvectomie avec lambeau	6 (7,70%)
Bucco-pharyngectomie transmandibulaire avec lambeau	5 (6,41%)
Pelvi-glosso-symphisectomie avec lambeau	4 (5,12%)
Sub-glosso-pharyngectomie sus glottique avec lambeau	4 (5,12%)
Sub-glosso-Laryngectomie totale avec lambeau	3 (3,85%)
Pharyngectomie partielle avec laryngectomie totale sans lambeau	3 (3,85%)
Pharyngo-laryngectomie totale circulaire avec lambeau	2 (2,56%)
Mandibulectomie partielle (ostéo-radionécrose) avec lambeau	2 (2,56%)
Crico-hyoïdo-pexie sans lambeau	2 (2,56%)
Glossectomie subtotal avec préservation du larynx avec lambeau	1 (1,28%)
Total	78 cas

- *en post-opératoire* : la voie d'administration est entérale, dès les premières heures post-opératoires. Le produit d'immunonutrition choisi est le Crucial®, 2 poches/j (ou 1500/kcal). La durée du traitement est 10 jours. L'administration peut se faire par sonde nasogastrique ou gastrique. L'utilisation d'une nutripompe à faible débit est nécessaire en début de réalimentation afin d'éviter les éventuelles nausées et régurgitations préjudiciables à la cicatrisation.

Critères étudiés : la palatabilité du produit, la compliance du patient au traitement, l'évolution du poids, l'apparition ou non d'infections post-opératoires, de complications chirurgicales, le délai de reprise de l'alimentation orale en post-opératoire, la durée de séjour hospitalier.

RESULTATS

Palatabilité et prise du produit utilisé en pré-opératoire

Aspect et odeur et texture : pour les 78 patients, l'aspect et l'odeur et la texture du produit ont été satisfaisants.

Goût : l'impact® oral existe au goût «café» ou au goût «tropical» ; 63 patients (80,76 %) ont choisi l'arôme café, contre 15 (19,23 %) pour l'arôme tropical.

Les interrogatoires alimentaires ont révélé que le goût café a été le plus apprécié des patients, car jugé plus «naturel». Le parfum «tropical» paraissant plus artificiel et moins proche des habitudes alimentaires des patients.

Volume ingéré et appétit : le produit utilisé était pris froid et à distance de chacun des trois repas. Une plénitude gastrique, d'intensité plus ou moins importante, a été ressentie après chaque sachet pour 14 patients (18 %) ; 64 patients (82 %) n'ont pas eu de sensation de plénitude gastrique.

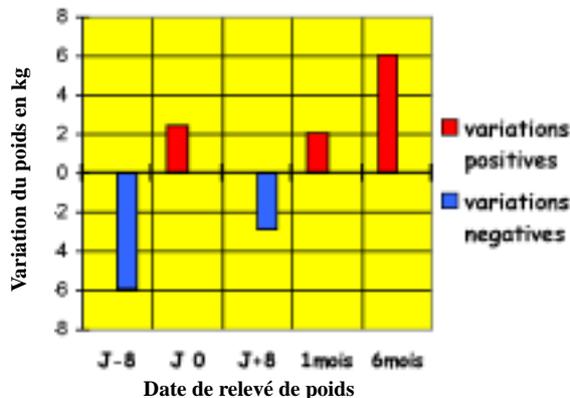
Le produit ingéré ne provoquant pas ou peu de sensation de satiété a permis à la majorité des patients de préserver une alimentation courante quasi normale.

Avis général : 26 (33,33 %) patients ont été très satisfaits, 40 (51,28 %) satisfaits et 12 (15,38 %) moyennement satisfaits.

Effets cliniques

Evaluation nutritionnelle : l'évolution post-opératoire du poids et l'IMC des patients à huit jours, 1 mois et 6 mois est rapportée dans le tableau III.

En post-opératoire	Gain ou perte moyenne de poids	IMC moyen
A J + 8	Perte moyenne : 2,82 Kg	22,21
A 1 mois	Gain moyen : 2,17 Kg	23,71
A 6 mois	Gain moyen : 6,11 Kg	25,16



Graphique : Evolution du poids des patients 8 jours en pré-opératoire, le jour de l'opération, huit jours, 1 mois, et 6 mois en post-opératoire avec traitement d'immunonutrition.

Globalement nous avons constaté une amélioration de l'état général des patients (appétit retrouvé, asthénie moins marquée).

Complications post-opératoires : sur les 78 patients étudiés, 9 (11,5 %) ont présenté des complications post-opératoires en rapport avec les critères étudiés : 6 complications infectieuses (7,6 %), et 3 fistules (3,9 %) (tableau IV).

Temps de reprise d'alimentation orale : pour les 78 patients, le délai moyen de reprise de l'alimentation a été de 17,6 jours avec des extrêmes allant de 8 à 40 jours. La date de reprise de l'alimentation orale était plus tardive pour les patients ayant présenté des complications en rapport avec les critères étudiés.

Temps de l'hospitalisation : la durée moyenne a été de 17,4 jours (minimum 14 à maximum 42 jours).

TABLEAU IV : complications post-opératoires.

Complications sans rapport avec les critères étudiés	Complications en rapport avec les critères étudiés
Delirium Tremens : 1 Hémiplégie : 1 Décès à J+1 (embolie pulmonaire) : 1 Décès à J+17 (problème cardiaque) : 1 Décès à +6mois (métastase hépatique) : 1	Infection cutané à Klebsiella oxytoca : 2 Infection cutanée à Pseudomonas aeruginosa : 1 Infection endobuccal à Streptocoque : 1 Infection bronchique à Staphylocoque doré : 1 Infection bronchique à Staphylocoque aureus : 1 Orostomes : 2 Fistule œso-trachéale : 1

DISCUSSION

L'immunonutrition est un concept récent se définissant comme l'enrichissement des apports nutritionnels en divers nutriments susceptibles d'influencer, à doses supra physiologiques, les réactions immunologiques et inflammatoires. Son objectif est non seulement de couvrir les besoins énergétiques et azotés du patient mais également de moduler la réponse inflammatoire à l'agression chirurgicale tout en luttant contre l'affaiblissement immunitaire (3-5).

Ces nutriments sont appelés immuno-pharmacnutriments ou neutraceutiques. Il s'agit essentiellement d'acides aminés (glutamine, arginine et leur précurseur commun l'alphacétoglutarate d'ornithine), de nucléotides, d'acides gras polyinsaturés oméga-3, et de micronutriments anti-oxydants (vitamines A, E, C, B-carotène, Zinc, Sélénium....).

La glutamine est un acide aminé essentiel car les besoins augmentent considérablement en post-opératoire alors que les apports sont souvent limités. La glutamine est le carburant principal des cellules à renouvellement rapide comme les entérocytes, les macrophages et les lymphocytes. Elle participe au transport d'azote entre les organes et à la synthèse de glutathion (9).

L'arginine est aussi un acide aminé essentiel. Elle stimule la prolifération des lymphocytes T et les active. De plus, elle stimule la synthèse protéique hépatique (10, 11).

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont extraits des huiles de poissons gras. Ils sont plutôt anti-inflammatoires en conduisant à la synthèse de leucotriène LTB₅, de prostaglandine PGE₃ et de thromboxane TXA₃. Ils inhibent l'activation plaquettaire et la thrombogénèse (12, 13).

Les nucléotides sont des acides désoxyribonucléiques pour l'ADN et ribonucléiques pour l'ARN. Un nucléotide est composé de 3 parties : un acide phosphorique identique pour les nucléotides, un sucre à 5 atomes de carbone (désoxyribose pour l'ADN et ribose pour l'ARN), et une base azotée variable en fonction du nucléotide (purine ou pyrimidine) (14, 15).

Les micronutriments anti-oxydants sont des molécules qui diminuent l'oxydation d'autres substances chimiques. Ils sont capables de stopper leurs réactions en chaîne en s'oxydant avec leurs radicaux libres et en inhibant ainsi leur action (16, 17).

La plupart des études qui montrent une diminution des complications post-opératoires, ont été réalisées avec diète entérale ou orale enrichie en arginine (18-20). Il existe d'autres diètes immuno-enrichies en glutamine qui ont fait l'objet des études cliniques en cancérologie, et qui concluaient à l'absence de bénéfice clinique (21, 22). Par contre l'intérêt d'une supplémentation précoce en micronutriments antioxydants n'est pas démontré en chirurgie carcinologique. Une étude montrait une réduction de 57 % de défaillance multiviscérale dans le groupe supplémenté en tocophérol et acide ascorbique mais 91 % des patients étaient des polytraumatisés (17).

L'intérêt de l'immunonutrition péri-opératoire sur la croissance tumorale est loin d'être démontré. Par contre certains neutraceutiques, et en particulier les acides gras n-3, ont un effet potentialisateur de certains cytotoxiques (23).

Quant à notre étude, les deux produits utilisés en pré et post-opératoire (Impact®, Crucial®) sont riches en arginine.

En 1996 Kenler et al ont montré que l'utilisation parentérale, post-opératoire et précoce, en chirurgie digestive carcinologique, de lipides structurés permettait de réduire le taux d'infection et d'améliorer les fonctions rénale et hépatique (24). Cette supplémentation n'avait aucun effet sur la durée de séjour hospitalier. Par la suite, une dizaine d'essais randomisés ont étudié l'intérêt d'une nutrition entérale enrichie en arginine, en acides gras n-3 et en nucléotides. Trois méta-analyses ont pris les résultats de ces essais (21, 25, 26). Elles ont conclu à une diminution de 47 % à 53 % du risque d'infection post-opératoire et à une diminution de 3,4 jours de la durée de séjour.

La première étude de Senkal et al en 1996 (19) conduite en chirurgie digestive carcinologique a randomisé deux groupes de patients pour recevoir une immunonutrition entérale par Impact® ou une diète conventionnelle. Les auteurs ont relevé une diminution des complications tardives dans le groupe Impact® sans noter une différence de la durée de séjour. La même équipe confirme ces résultats en 1999 (27).

La durée moyenne d'hospitalisation de notre série a été de 17,4 jours (minimum 14 à maximum 42 jours), une diminution moyenne de 1,7 jours est notée par rapport aux autres études (21, 25, 26).

Riso et al ont montré que l'utilisation de l'immunonutrition entérale post-opératoire en chirurgie carcinologique de la tête et du cou permettait de réduire les complications post-opératoires surtout infectieuses (28).

Une même équipe (De Luis et al) a effectué plusieurs études (20, 29, 30) sur l'utilisation de l'immunonutrition uniquement par voie orale post-opératoire, en chirurgie carcinologique de la tête et du cou. Leurs résultats étaient encourageants sur la réduction des complications infectieuses post-opératoires.

Une autre équipe a mis en évidence une diminution des infections post-opératoires après chirurgie carcinologique de la tête et du cou lorsque les patients reçoivent en périodes pré-et post-opératoire une nutrition par Impact®. La comparaison a été faite entre 4 groupes (avec ou sans nutrition pré-opératoire (31).

Dans notre étude, 9 patients ont présenté une complication (6 infectieuses et 3 fistules) ; cela représente une réduction de 13 % des complications infectieuses et de 6 % des fistules par rapport à un nutriment standard non immuno-enrichi.

Le délai moyen de reprise de l'alimentation a été 17,6 jours et ne montre pas de différence par rapport à un nutriment standard non immuno-enrichi).

L'amélioration de la fonctionnalité des polynucléaires et des lymphocytes, la diminution de la réaction inflammatoire, ont été démontrés par Braga et al (32). Cependant ces données ont été remises en cause par McCarter et al (33).

Plusieurs études randomisées ont testé l'intérêt de l'immunonutrition pré-opératoire (entérale ou orale) de 7 jours, elles ont montré une réduction de 50 % du risque d'infection post-opératoire en chirurgie digestive et en ORL (27, 31, 34, 35). Cependant une étude réalisée chez des patients de chirurgie ORL dénutris ne trouvent aucune différence clinique entre nutrition entérale standard et nutrition enrichie en arginine pré-opératoire (18).

Le surcoût des diètes immuno-enrichies semble être compensé par le bénéfice clinique. Gianotti et al trouvaient une réduction du coût des complications de 1400 € pour les patients supplémentés en pré-opératoire (36). D'autres études confirment ces résultats (27, 37). En France, la prise en charge des cancers est assurée à 100 % (38).

D'après nos résultats, l'efficacité de l'immunonutrition péri-opératoire semble exister quelque soit l'état nutritionnel préalable des patients. Elle est plus efficace qu'une immunonutrition post-opératoire (31) ou uniquement pré-opératoire (35).

Actuellement, on considère que l'immunonutrition préopératoire a un intérêt lorsque sa durée est de 7 jours et que l'immunonutrition postopératoire doit également être réalisée pendant 10 jours pour en tirer le maximum de bénéfice (7, 39). Par contre la voie d'administration préférée est entérale ou orale si l'état anatomique du tube digestif le permet. Elle doit être préférée à la voie parentérale. En effet, la renutrition par voie entérale apparaît plus efficace (40, 41) que lorsqu'elle est réalisée par voie parentérale avec un coût et une morbidité inférieure (42). La voie parentérale n'est indiquée que lorsque la voie entérale (ou orale) n'est pas utilisable (43).

Plusieurs bénéfices de l'immunonutrition, en littérature, ont été rapportés : une diminution des complications infectieuses et de la durée de séjour (21, 25, 26), une amélioration de l'état général (41), et une réduction de la morbidité infectieuse postopératoire notamment liée à la cicatrisation en chirurgie carcinologique (44, 45). Cette diminution de la morbidité infectieuse pourrait être liée à la capacité des immunonutriments à prévenir le déséquilibre postopératoire des sous populations des lymphocytes T-CD4 (ratio Th1/Th2) (46-49), et à moduler la réponse inflammatoire (50, 51). L'immunonutrition inter-fère également avec le processus de cicatrisation, en particulier avec l'arginine qui favoriserait la synthèse de collagène (45, 52, 53). La prise pondérale est expliquée par l'enrichissement en protéines spécifiques qui permet l'anabolisme protéique au niveau musculaire (54).

Enfin l'utilisation de l'immunonutrition est contre-indiquée chez les patients septiques présentant des troubles hémodynamiques concomitants (55, 56) et reste controversée en réanimation (57).

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence qu'en pré-opératoire l'apport oral conduit aux mêmes bénéfices que l'apport entérale.

En pratique, en préopératoire, on recommande un apport oral de 1000 kcal/j (3 briquettes/j) pendant 7 jours. Et en post-opératoire un apport entéral de 1500 kcal/j (2 poches/j) pendant 10 jours.

Les résultats apportés par cette étude confirment l'importance d'appliquer systématiquement une diète immuno-enrichie péri-opératoire pour tous les patients, dénutris ou non, devant bénéficier d'une chirurgie carcinologique lourde cervico-faciale.

Bibliographie

1. DUGUET A, BACHMANN P, LALLEMAND Y, BLANC-VINCENT MP. Bases diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle. BULLETIN DU CANCER. 1999 Dec;86(12): 997-1016.
2. BASDEVANT A, LAVILLE M, LEREBOURS E. Traité de nutrition clinique de l'adulte (chapitre 49: Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux). Flammarion, 2001, chapitre 49:507-511.
3. RAYNARD B. Immunonutrition péri-opératoire des tumeurs solides, la solution ? ONCOLOGIE. 2003;5(4):174-177.
4. GRIMBLE RF. Immunonutrition. CURR OPIN GASTROENTEROL. 2005 Mar;21(2):216-22..
5. KORETZ RL. Immunonutrition:fact, fantasy, and future. CURR GASTROENTEROL REP. 2002 Aug;4(4):332-7.
6. LOCHS H, ALLISON SP, MEIER R, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: Terminology, definitions and general topics. CLIN NUTR. 2006; 25:180-6.
7. MABRUT JY. Renutrition et immunonutrition péri-opératoire en chirurgie digestive programme de l'adulte. JOURNAL DE CHIRURGIE. 2008;145:951-55.
8. SCHNEIDER SM, HEBUTERNE X. Use of nutritional scores to predict clinical outcomes in chronic diseases. NUTR REV. 2000; 58:31-8.
9. ALIVIZATOS V, ATHANASOPOULOS P, MAKRIS N, KARAGEORGOS N. Early postoperative glutamine-supplemented parenteral nutrition versus enteral immunonutrition in cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery. J BUON. 2005 Jan-Mar;10(1):119-22.
10. NANTHAKUMARAN S, BROWN I, HEYS SD, SCHOFIELD AC. Inhibition of gastric cancer cell growth by arginine: Molecular mechanisms of action. CLIN NUTR. 2009 Feb;28(1):65-70.
11. BANSAL V, OCHOA JB. Arginine availability, arginase, and the immune response. CURR OPIN CLIN NUTR METAB CARE. 2003 Mar; 6(2):223-8.
12. BIONDO PD, BRINDLEY DN, SAWYER MB, FIELD CJ. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. J NUTR BIOCHEM. 2008 Dec; 19(12):787-96.
13. ROYNETTE CE, CALDER PC, DUPERTUIS YM, PICHARD C. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. CLIN NUTR. 2004 Apr;23(2):139-51
14. WEGMANN R, CHARBONNIER A, PERGOLA F, NEUMAN M, CACHIN M. Cytoenzymatic regulations of the liver by free nucleotides. Human bioptic study of subjects with cirrhosis, steatosis and denutrition. ANN HISTOCHIM. 1970 Jul-Sep;15(3):157-80.
15. KUDSK KA. Immunonutrition in surgery and critical care. ANNU REV NUTR. 2006;26:463-79.
16. SAHNOUN Z, JAMOSSI K, ZEGHAL KM. Free radicals and antioxidants: Human physiology, pathology and therapeutic aspects. THERAPIE. 1997 Jul-Aug;52(4):251-70.
17. NATHENS AB, NEFF MJ, JURKOVICH GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. ANN SURG. 2002;236:814-22.
18. VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHEREN MA, QUAK JJ, VON BLOMBERG-VAN DER FLIER BN, et al. Effect of peri-operative nutrition, with and without arginine supplementation, on

- nutritional status, immune function, post-operative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *AM J CLIN NUTR.* 2001;73:323-32.
19. SENKAL M, MUMME A, EICKHOFF U, GEIER B, SPATH G, WULFERT D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analyse patients. *CRIT CARE MED.* 1997;25:1489-96.
 20. DE LUIS DA, IZAOLA O, ALLER R, CUELLAR L, TERROBA MC. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *ANN NUTR METAB.* 2005 Mar-Apr;49(2):95-9.
 21. HEYLAND DK, NOVAK F, DROVER JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence? *JAMA.* 2001;286:944-53.
 22. HALLY J, KOVACS G, KISS SZ S, et al. Changes in the nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutrients. *HEPATO-GASTROENTEROLOGY* 2002;49:1555-9.
 23. BOUGNOUX P, MAILLARD V, FERRARI P, et al. N-3 fatty acids and breast cancer. *IARC SCI PUBL.* 2002;156:337-41.
 24. KENLER AS, SWAILS WS, DRISCOLL DF, et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *ANN SURG.* 1996;223:316-33.
 25. BEALE RJ, BRYG DJ, BIHARI DJ. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *CRIT CARE MED.* 1999;27:2799-805.
 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. SENKAL M, ZUMTOBEL V, BAUER KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: A prospective randomized study. *ARCH SURG.* 1999; 134: 1309-16.
 28. RISO S, ALUFFI P, BRUGNANI M, FARINETTI F, PIA F, D'ANDREA F. Enteral immunonutrition post-operative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *CLIN NUTR.* 2000 Dec;19(6):407-12.
 29. DE LUIS DA, IZAOLA O, ALLER R, GONZÁLEZ-SAGRADO M, CUELLAR L, TERROBA MC. Utility of a omega 3 fatty acids oral enhanced formula in biochemical parameters of head and neck cancer patients. *MED CLIN (BARC).* 2004 Oct16;123(13):499-50.
 30. DE LUIS DA, IZAOLA O, ALLER R, CUELLAR L, TERROBA MC, MARTIN T. A randomized clinical trial with two omega 3 fatty acid enhanced oral supplements in head and neck cancer ambulatory patients. *EUR REV MED PHARMACOL SCI.* 2008 May-Jun;12(3):177-81.
 31. SYNDERMAN CH., KACHMAN K, MOLSEED L, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *LARYNGOSCOPE.* 1999;109:915-21.
 32. BRAGA M, GIANOTTI L, NESPOLI L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: A prospective randomized study. *ARCH SURG.* 2002;137:174-80.
 33. McCARTER MD, GENTILINI OD, GOMEZ ME, DALY JM. Pre-operative oral supplements with immunonutrients in cancer patients. *J PARENTER ENTERAL NUTR.* 1998;22:206-11.
 34. BRAGA M, GIANOTTI L, RADAELLI G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: Results of a randomized double-blind phase 3 trial. *ARCH SURG.* 1999;134: 428-33.
 35. GIANOTTI L, BRAGA M, NESPOLI L, et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *GASTROENTEROLOGY.* 2002;122:1763-70.
 36. GIANOTTI L, BRAGA M, FREI A, et al. Health care resources consumed to treat postoperative infections: Cost saving by perioperative immunonutrition. *SHOCK.* 2000 Sep;14(3):325-30.
 37. BRAGA M, GIANOTTI L. Preoperative immunonutrition: Cost-benefit analysis. *JPEN J PARENTER ENERAL NUTR.* 2005;29:57-61.
 38. MARIETTE C. La prescription en pratique. *LE JOURNAL DE CHIRURGIE.* 2008;145:9510-14.
 39. CONFÉRENCE DE CONSENSUS. Nutrition périopératoire en chirurgie programme de l'adulte. *NUTR CLIN METAB.* 1995;9:1-50.
 40. LIPMAN TO. Grains or veins: Is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J PARENTER ENTERAL NUTR* 1998;22:167-82.
 41. BROZZETTI F, BRAGA M, GIANOTTI L, et al. Post-operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: A randomized multicenter trial. *LANCET* 2001;358:1487-92.
 42. BRAUNSCHWEIG CL, LEVY P, SHEEAN PM, WANG X. Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *AM J CLIN NUTR.* 2001 OCT;74(4):534-42.
 43. ZALOGA GP. Parenteral nutrition in adult patients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *LANCET.* 2006; 367:1101-11.
 44. XU J, ZHONG Y, JING D, et al. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *WORLD J SURG.* 2006;30:1284-9.
 45. TAKEUCHI H, IKEUCHI S, KAWAGUCHI Y, et al. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophage cancer. *WORLD J.* 2007;31:2160-7.
 46. LEBUFFE G. Etudes cliniques récentes et études médico-économiques. *JOURNAL DE CHIRURGIE.* 2008;(145):956-959.
 47. ROMAGNANI S. Human Th1 and Th2 subsets: Doubt no more. *IMMUNOL TODAY.* 1991;12:256-7.
 48. FINCO C, MAGNANINI P, SARZO G, VECCHIATO M, LUONGO B, SAVASTANO S, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *SURG ENDOSC.* 2007 Jul;21(7):1175-9.
 49. MATSUDA A, FURUKAWA K, TAKASAKI H, SUZUKI H, KAN H, TSURUTA H, SHINJI S, TAJIRI T. Perioperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects Th1/Th2 imbalance in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *DIS COLON RECTUM.* 2006;49:507-16.
 50. PSCHIEDL E, SCHYWALSKY M, TSCHAIKOWSKY K, et al. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *CRIT CARE MED.* 2000;28:1489-96.
 51. GIGER U, BUCHLER M, FARHADI J, et al. Pre-operative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study. *ANN SURG ONCOL.* 2007;14:2798-806.
 52. SAKURAI Y, MASUI T, YOSHIDA I, et al. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy. *WORLD J SURG.* 2007;discussion 8-9, 31:2150-7.
 53. FARRERAS N, ARTIGAS V, CARDONA D, et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on Wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *CLIN NUTR.* 2005;24: 55-65.
 54. POULIN E. Prophylactic nutrition. *CAN J SURG.* 1991 Dec;34(6): 555-9.
 55. GALBAN C, MONTEJO JC, MESEJO A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *CRIT CARE MED.* 2000; 28:643-8.
 56. BERTOLINI G, IAPICHINO G, RADRIZZANI D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicenter clinical trial. *INT CARE MED.* 2003; 29:834-40.
 57. MARIK PE, ZALOGA GP. Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *INTENSIVE CARE MED.* 2008;34(11):1980-90.