

Université de Montréal

**Étude d'impact de l'alimentation entérale précoce sur la
durée de séjour hospitalier pour la chirurgie colique**

par

Yves Bendavid

Programme de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

en sciences biomédicales

Décembre 2011

Déposée avec corrections le 5 Décembre 2012

© Yves Bendavid, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Étude d'impact de l'alimentation entérale précoce sur la durée de séjour hospitalier
pour la chirurgie colique**

Présenté par :

Yves Bendavid

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Françoise Heyen MD, président-rapporteur
Pierre Dubé M.D. M.Sc., directeur de recherche
Lucas Sideris MD, co-directeur
Rasmy Loungnarath MD, membre du jury

Résumé

Introduction La réinstitution de l'alimentation entérale en deçà de 24h après une chirurgie digestive semble a priori conférer une diminution du risque d'infections de plaie, de pneumonies et de la durée de séjour. Le but de cette étude est de vérifier l'effet de la reprise précoce de l'alimentation entérale sur la durée de séjour hospitalier suite à une chirurgie colique.

Méthodes Il s'agit d'une étude prospective randomisée dans laquelle 95 patients ont été divisés aléatoirement en deux groupes. Dans le groupe contrôle, la diète est réintroduite lorsque le patient passe des gaz ou des selles per rectum, et qu'en plus il n'est ni nauséux ni ballonné. Les patients du groupe expérimental reçoivent pour leur part une diète liquide dans les 12 heures suivant la chirurgie, puis une diète normale aux repas subséquents. L'objectif primaire de cette étude est de déterminer si la réinstitution précoce de l'alimentation entérale post chirurgie colique diminue la durée de séjour hospitalier lorsque comparée au régime traditionnel de réintroduction de l'alimentation. Les objectifs secondaires sont de quantifier l'effet de la réintroduction précoce de la diète sur les morbidités périopératoires et sur la reprise du transit digestif.

Résultats La durée de séjour hospitalier a semblé être légèrement diminuée dans le groupe expérimental ($8,78 \pm 3,85$ versus $9,41 \pm 5,22$), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Des nausées ou des vomissements furent rapportés chez 24 (51%) patients du bras expérimental et chez 30 (62.5%) patients du groupe contrôle. Un tube nasogastrique a dû être installé chez un seul patient du groupe expérimental. La morbidité périopératoire fut faible dans les deux groupes.

Conclusion Il semble sécuritaire de nourrir précocement les patients suite à une chirurgie colique. Cependant cette étude n'a pu démontrer un impact significatif de la réintroduction précoce de l'alimentation per os sur la durée de séjour hospitalier.

Mots-clés : Alimentation entérale précoce, colectomie, durée de séjour hospitalier, étude prospective randomisée

Abstract

Introduction of early feeding within 24 hours of intestinal surgery seems advantageous in terms of reduction of wound infection, pneumonia and length of hospital stay. The aim of the study is to evaluate the impact of early enteral nutrition in length of hospital stay in comparison to traditional postoperative feeding regimen.

Method This prospective study enrolled 95 patients randomized in two groups: control group patients receive enteral feeding in absence of nausea or vomiting, abdominal distension and after passage of flatus or stools, while patients in experimental group were fed a liquid diet within 12 hours of surgery, followed by a regular diet at the next meal. The primary endpoint was the impact of early oral feeding on hospital length of stay. The secondary endpoint was to measure the impact of the diet reintroduction modality on the incidence of early postoperative morbidity and return of bowel function.

Result Length of hospital stay was slightly diminished in the experimental group compared to control ($8,78 \pm 3,85$ versus $9,41 \pm 5,22$), but the difference was not statistically significant. Postoperative nausea and vomiting were reported in 24 (51,0%) patients in experimental group and 30 (62,5%) in control group. Only one patient required nasogastric tube insertion. The majority of patients did not demonstrate any postoperative morbidity in both groups.

Conclusion Early enteral nutrition is safe after intestinal surgery. However we did not demonstrate that early enteral feeding diminished length of hospital stay or hastened the return of bowel function.

Keywords : Early enteral nutrition, colectomy, hospital length of stay, randomized trial

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vi
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Introduction	1
1. Métabolisme digestif normal et impact de la chirurgie.....	1
1.1. Métabolisme digestif normal.....	1
1.1.1. Le métabolisme des glucides	2
1.1.2. Le métabolisme des lipides	3
1.1.3. Le métabolisme des protides.....	4
1.2. Altérations du métabolisme (digestif) normal par la chirurgie	4
1.2.1. Un catabolisme augmenté	4
1.2.2. Hyperglycémie et résistance à l'insuline	5
1.2.3. Altérations du métabolisme des lipides.....	5
1.2.4. Altérations du métabolisme des protides.....	5
1.3. Transit intestinal normal et physiopathologie de l'iléus post-opératoire.....	6
1.3.1. Transit intestinal normal.....	6
1.3.2. Physiopathologie de l'iléus	8
2. Les parcours périopératoires optimisés (ERAS): le lien entre les sciences fondamentales et les soins aux patients chirurgicaux.....	9
3. La chirurgie « fast-track ».....	10
3.1. Stratégies pré-opératoires.....	10
3.2. Stratégies péri-opératoires.	10
3.2.1. Les remplacements des pertes liquidiennes.....	10
3.2.2. Les modifications dans les habitudes chirurgicales	13
3.3. Stratégies postopératoires.....	14
3.3.1. Le contrôle de la douleur	14

3.3.2. Le contrôle des nausées et vomissements postopératoires (NVPO).....	15
3.3.3. La reprise précoce de l'alimentation	16
3.3.3.1. Les effets physiologiques et hormonaux de l'alimentation précoce	16
3.3.3.2. Considérations cliniques.....	18
Manuscrit	20
Discussion	36
Conclusion	39
Bibliographie	40

Liste des figures

Figure 1: Modalités de réduction du stress péri-opératoire selon Kehlet et al. {Kehlet:2008fh} avec permission du prof. Henrik Kehlet.....	12
--	----

Liste des abréviations

ERAS: Enhanced recovery after surgery pathways

FTS: Fast track-surgery

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

NSAID: Non steroïdal inflammatory drug

NVPO: Nausées et vomissements périopératoires

PONV: Post operative nausea and vomiting

α : Erreur alpha, erreur commise lorsque l'hypothèse nulle est rejetée alors qu'elle est vraie

β : Erreur beta, erreur commise lorsqu'on ne rejette pas l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive

vs: Versus

VIP: Vasoactive intestinal peptide

5-HT: 5-hydroxytryptamine, ou sérotonine

NO: Oxyde nitrique

PYY: Peptide YY

PP: Peptide pancréatique

CCK: Cholecystokinine

GLP-1: Glucagon-like peptide 1

CRF: Corticotropin releasing factor

CGRP: Calcitonin gene-related peptide

TRH: Thyrotropin releasing hormone

NPY: Neuropeptide Y

*A ma fille Anna, pour la joie et la fierté
qu'elle apporte chaque jour dans ma vie.*

Introduction

1. Métabolisme digestif normal et impact de la chirurgie

Toute chirurgie est perçue par l'organisme comme un traumatisme, soit un stress physiologique. Les mammifères ont développé une série de réponses physiologiques aux stress associés à un traumatisme ou à une infection sévère (sepsis). Une chirurgie ou un traumatisme mineur suscitera une réponse inflammatoire locale, alors qu'un stress physiologique majeur amènera une réponse généralisée à tout l'organisme. Dans cette réponse certains organes sont sollicités pour combattre l'agent offenseur même, comme le système immunitaire par exemple, alors que d'autres organes serviront à la production d'énergie, tel le foie. Enfin certains organes verront leur fonction et leur métabolisme altérés, comme les muscles, pour permettre aux systèmes vitaux de fonctionner optimalement. Pour bien comprendre l'impact de la chirurgie sur l'organisme, et plus spécifiquement sur le système digestif, une brève revue du métabolisme normal des nutriments sera proposée. Ensuite, les modifications imposées à ce métabolisme par le traumatisme chirurgical seront soulignées. Enfin une discussion plus spécifique sur l'iléus post-opératoire sera présentée, étant donné l'importance clinique de ce phénomène chez les patients opérés, ou traumatisés.

1.1. Métabolisme digestif normal

L'humain dépend ultimement de son alimentation pour sa survie. Un apport suffisant en glucides, en acides gras essentiels, en protides, en vitamines et en oligo-éléments est vital. Les voies métaboliques qui impliquent les vitamines et les oligo-éléments sont tellement diversifiées que pour des fin de clarté et de concision celles-ci ont délibérément été omises de cette discussion.

1.1.1. Le métabolisme des glucides

Les glucides complexes retrouvés dans l'alimentation sont un mélange de formes simples et complexes. Les longues chaînes d'hydrates de carbone sont clivées en disaccharides, principalement sous l'action des amylases pancréatiques. Ces dimères sont par la suite clivés à leur tour en hexoses simples par les disaccharidases au niveau de la muqueuse intestinale. Certains de ces hexoses, comme le glucose, nécessiteront un mécanisme de transport actif (pompe Na⁺-Glucose) pour traverser la membrane cellulaire au niveau de la muqueuse intestinale, alors que d'autres hexoses comme le fructose traverseront cette muqueuse par simple diffusion. Le glucose est le glucide le plus important au niveau métabolique et c'est donc à celui-ci que nous nous intéresserons pour les suites de la discussion. Une fois le glucose absorbé par la muqueuse intestinale, celui-ci se dirige vers le foie via la circulation porte. La glycémie est régulée de façon serrée par deux hormones, soit l'insuline et le glucagon. L'insuline, produite par le pancréas a un impact sur de multiples voies métaboliques. Celle-ci favorise entre autres l'entrée de glucose, d'acides aminés et de triglycérides dans les cellules, l'estérification des acides gras, la synthèse de glycogène, de protéines et d'ADN. Par ailleurs l'insuline inhibe la gluconéogenèse, la protéolyse et la lipolyse. Ces effets multiples ont pour but ultime de faire diminuer la glycémie, de signaler aux organes l'abondance de ressource et de placer ceux-ci dans un état anabolique. Le stimulus principal de la relâche d'insuline est l'hyperglycémie, mais la cholécystokinine et l'acétylcholine stimulent également sa relâche. Le glucagon est l'hormone antagoniste de l'insuline. Sa relâche est favorisée par l'hypoglycémie, l'adrénaline, la cholécystokinine, l'arginine, l'alanine et l'acétylcholine. Elle produira sur les organes cibles les effets opposés à l'insuline, pour augmenter la glycémie, notamment en état de stress physiologique comme le sepsis et les traumatismes.

L'organisme possède une réserve de glucose sous la forme de glycogène, un polysaccharide facilement clivable en glucose, au niveau du foie et des muscles. Environ 100g de glycogène sont disponibles dans le foie pour libérer du glucose rapidement dans la circulation sanguine par glycogénolyse. Les 300g de glycogène présents dans les muscles

ne sont pour leur part pas disponibles pour maintenir la glycémie systémique puisque les muscles n'ont pas l'enzyme glucose-6-phosphatase, nécessaire à la relache de glucose dans la circulation sanguine. Ainsi les réserves musculaires de glycogène ne peuvent servir qu'à l'usage de ces muscles.

L'organisme est également capable de produire du glucose à partir de multiples substrats, un phénomène appelé néoglucogénèse. Le foie est capable de métaboliser le pyruvate et le lactate en glucose via le cycle de Cori. En état de jeûne cette voie de néoglucogénèse peut contribuer jusqu'à 40% de la glycémie. Le foie et les reins sont également capables de produire du glucose en métabolisant des acides aminés comme la glutamine.

1.1.2. Le métabolisme des lipides

Les lipides complexes amenés par l'alimentation doivent être clivés en formes plus simples pour être absorbés. Les lipides sont ainsi transformés par la lipase et la phospholipase. Les acides gras libres et les monoglycérides ainsi produits seront émulsifiés par les sels biliaires, puis seront absorbés par les entérocytes. Dans l'entérocyte les monoglycérides seront retransformés en triglycérides puis transportés jusqu'au foie par l'albumine, via la circulation porte. Les acides gras qui n'auront pas été scindés suffisamment et qui demeurent plus complexes seront pour leur part estérifiés et transportés via les lymphatiques sous forme de chylomicrons, avant de rejoindre le système vasculaire. Les triglycérides et les chylomicrons peuvent être absorbés et métabolisés par les cellules adipeuses, cardiaques et musculaires grâce à la présence d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, qui fixe les chylomicrons et permet aux acides gras qu'ils contiennent de pénétrer dans les cellules.

Les triglycérides constituent une réserve intracellulaire d'énergie. Lors d'une période de jeûne ces molécules peuvent être scindées en acides gras libres et en glycérol, puis être utilisés localement ou libérés pour être utilisés par d'autres organes afin de générer de l'énergie. Les acides gras libres sont conjugués à l'Acyl-Coa au niveau du cytoplasme

cellulaire, transférés dans les mitochondries pour subir une bêta-oxydation et produire l'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est le principal substrat du cycle de Krebs et permettra ainsi de produire des molécules d'ATP.

1.1.3. Le métabolisme des protides

Les protéines complexes absorbées per os doivent être réduites en acides aminés ou en oligopeptides pour que ceux-ci soient absorbés. Cette transformation a lieu dans l'estomac et le duodénum, sous l'influence de l'acide chlorhydrique et de 3 enzymes, soit la pepsine, la trypsine et la chymotrypsine. Moins de 1% des acides aminés sont excrétés dans les fèces, et toute leur absorption se déroule dans le petit intestin. Il s'agit d'un phénomène actif s'apparentant à l'absorption des glucides simples (voir section 1.1.1.). Les acides aminés simples sont libérés dans le sang et transportés vers le foie par la circulation porte puis dans la circulation systémique où ils seront captés puis utilisés dans la synthèse protéique. L'organisme est capable de produire par lui-même 11 des 20 acides aminés nécessaires à sa fonction. Les 9 acides aminés non produits par l'organisme doivent être ingérés et sont appelés les acides aminés essentiels.

1.2. Altérations du métabolisme (digestif) normal par la chirurgie

1.2.1. Un catabolisme augmenté

L'organisme réagit à la chirurgie comme à une agression physique, un traumatisme. La réponse métabolique clinique fut bien documentée par Cuthbertson, qui décrivit dès 1932 les phases hypodynamique (ebb phase) puis hyperdynamique (flow phase). Bien que plusieurs détails nous échappent encore, les impacts physiologiques du traumatisme et de la chirurgie sont mieux connus aujourd'hui. L'augmentation de l'activité adrénérgique dans la phase hyperdynamique, associée à la libération de molécules inflammatoires crée une

demande énergétique supplémentaire et modifie radicalement le fonctionnement du métabolisme, pour l'orienter vers un catabolisme net.

1.2.2. Hyperglycémie et résistance à l'insuline

Le jeûne et la présence de glucagon en quantité augmentée stimulent la glyco-génolyse et la néoglucogénèse hépatique. La stimulation adrénergique, plus spécifiquement β -2 adrénergique(1) à un effet inhibiteur puissant sur la relâche d'insuline(2), et ceci explique également en partie l'hyperglycémie retrouvée dans les états de stress physiologique. Enfin les cathécolamines modifient les mécanismes de second messenger associés à la stimulation du récepteur membranaire à l'insuline, amenant ainsi une résistance périphérique à l'insuline. La résultante de l'altération du métabolisme des glucides par le stress chirurgical est une hyperglycémie qui est potentiellement bénéfique pour le maintien de certaines fonctions, mais cette résistance à l'insuline a également été démontrée comme délétaire en termes de complications périopératoires(3,4).

1.2.3. Altérations du métabolisme des lipides

Les cathécolamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance stimulent la triglicérides lipase, causant ainsi une lipolyse importante pouvant aller jusqu'à 500g de triglicérides par jour. Les acides gras libérés peuvent servir à la synthèse d'ATP dans plusieurs tissus, et à la synthèse de corps cétoniques dont le cerveau peut se nourrir en période de pénurie de glucose. Le glycérol libéré peut quant à lui servir à la gluconéogénèse(3).

1.2.4. Altérations du métabolisme des protéides

En état de stress physiologique il se produit une protéolyse pour libérer des acides aminés qui pourront servir la formation d'ATP via le cycle de Krebs, ou qui pourront servir de substrat pour la gluconéogénèse. Certains acides aminés, notamment l'alanine et la glutamine peuvent servir de substrat pour la néoglucogénèse en période de jeûne. Enfin une partie significative des acides aminés relâchés en période de stress métabolique sert à

l'élaboration des protéines de phase aigue (acute phase proteins). Les mécanismes qui régissent cette protéolyse demeurent obscures mais il est connu que, contrairement à un jeûne en l'absence de stress chirurgical ou de traumatisme, il n'est pas actuellement possible de limiter significativement le catabolisme protéique chez le patient opéré ou traumatisé par la nutrition seule(3,5).

1.3. Transit intestinal normal et physiopathologie de l'iléus post-opératoire

La propulsion normale du bolus digestif est un phénomène coordonné complexe, et un grand nombre de pathologies, dont le choc et les états inflammatoires, les chirurgies digestives ou extra-digestives et le sepsis peuvent amener une défaillance de cette mécanique. Cet arrêt du transit intestinal secondaire à divers états pathologiques, empêchant le transit des aliments ou l'alimentation des patients, est appelé iléus(6). Il convient d'exclure de la définition de l'iléus une interruption de transit digestif causée par une cause mécanique intrinsèque au tube digestif, qui représente plutôt un phénomène occlusif. L'étude de la motilité digestive et les discussions sur les étiologies de l'iléus datent de plus de plus d'un siècle(7), et ce phénomène demeure incompris en grande partie. L'iléus post-opératoire est pourtant considéré comme le facteur le plus influent sur la durée de séjour hospitalier suite à une chirurgie digestive(6).

1.3.1. Transit intestinal normal

La motilité normale de l'intestin dépend de facteurs intrinsèques à l'intestin, et de facteurs extrinsèques, tels que des efférences centrales et des stimulis hormonaux.

Pour les fins du présent mémoire, il à été décidé de limiter la discussion à la motilité de l'intestin grêle, bien que les troubles post-opératoires de la motilité digestive peuvent également se retrouver au niveau de l'estomac ou du colon, de façon indépendante ou

concomittente. L'intestin a la capacité réflexe de se contracter en réponse à la présence d'un bolus alimentaire dans sa lumière, en l'absence de toute innervation extrinsèque(2). L'appareil neuromusculaire de la paroi viscérale répond à la distension lumenale par une relaxation musculaire en aval du bolus alimentaire et par une contraction juste en amont (ascending excitation and descending inhibition)(2). La régulation physiologique de la contraction du tube digestif est cependant beaucoup plus complexe et moins bien comprise. Quatre patrons de contraction intestinale sont classiquement reconnus. L'activité interdigestive ou phase de jeûne de l'intestin regroupe trois patrons d'activité, soit la phase I qui est une phase de quiescence, la phase II qui est une phase de faibles contractions désorganisées, et la phase III qui représente des contractions fortes et organisées en l'absence de bolus alimentaire. Durant la phase interdigestive, les divers segments, même contigus, peuvent se trouver dans diverses phases. La phase post-prandiale débute pour sa part 10 à 20 minutes après un repas et dure environ 4 à 6 heures. Celle-ci est composée de fortes vagues de contractions propulsives sur des distances variables(2).

L'état d'activité de l'intestin est non seulement déterminé par des facteurs locaux comme les réflexes décrits ci-haut, mais également par plusieurs facteurs systémiques. Les efférences parasympathiques ont un rôle stimulant sur la motilité digestive, notamment via le nerf vague, alors que la stimulation sympathique a généralement un effet inhibiteur sur le système digestif, non seulement en termes de contractilité, mais également en termes de sécrétion de sucs digestifs.

Le tube digestif répond également à la stimulation par de nombreuses substances endogènes et exogènes. Des hormones telles les catécholamines et les glucocorticoïdes, des médiateurs de la réaction inflammatoire, et de multiples autres molécules sont responsables de l'activation ou de l'inhibition de l'activité digestive. On note chez l'animal, entre autres les molécules suivantes: VIP, 5-HT, NO, PYY, PP, CCK, GLP-1, CRF, CGRP, TRH, NPY. Certaines molécules trouvent leurs récepteurs directement sur les viscères, mais plusieurs exercent leurs effets directement au niveau cérébral, d'où part un signal vers le tube digestif, par les voies efférentes, vagales ou autres(8). Avec un tel assortiment de molécules

actives et de voies de contrôle, il devient maintenant facile de comprendre pourquoi l'iléus post-opératoire demeure un problème significatif jusqu'à aujourd'hui.

1.3.2. Physiopathologie de l'iléus

L'iléus est actuellement perçu comme un débalancement entre les facteurs stimulants et les facteurs inhibiteurs du péristaltisme. Suite à une chirurgie digestive, il a été démontré que le transit de l'intestin grêle reprend dans les heures suivant la chirurgie, alors que le transit gastrique revient après 24 à 48h, et que le transit colique peut prendre jusqu'à 3 jours à se rétablir(9).

Une augmentation relative du tonus sympathique aura un effet inhibiteur sur le tube digestif. La douleur et le jeûne stimulent le système nerveux sympathique et peuvent donc potentiellement ralentir le retour du transit intestinal. De même, la manipulation de l'intestin grêle provoque une réaction inflammatoire dans la paroi de celui-ci, et certains de ces médiateurs inflammatoires peuvent inhiber le péristaltisme. Il est intéressant de noter qu'au-delà de la réaction inflammatoire locale au site de la manipulation, des études animales ont révélé que la manipulation du colon donnait lieu à une sécrétion augmentée d'IL-6 et d'autres marqueurs inflammatoires dans tous les segments du tube digestif(10). A l'opposé, la réaction inflammatoire au niveau du tube digestif peut, potentiellement, être modulée par le système nerveux central. En effet il a été documenté que l'ingestion d'un repas gras influence à la baisse la sécrétion de médiateurs inflammatoires au niveau du tube digestif suite à un choc hémorragique chez le rat. Dans une étude très élégante, Luyer et al. ont démontré que cette régulation à la baisse est initiée par la relâche de cholecystokinine, et que la transmission de ce signal neuro-immunologique est effectuée par le nerf vague(11).

Enfin, l'utilisation de certains médicaments, notamment les narcotiques, ralentit également la reprise du transit digestive(12). Il a d'ailleurs été démontré que l'utilisation

d'Alvimopan, un antagoniste périphérique des récepteurs μ , peut diminuer la durée de l'iléus post-opératoire(13).

Nous ne pouvons que constater la complexité des mécanismes qui régissent la motilité digestive. En ajoutant à cela les répercussions de nos interventions chirurgicales et pharmacologiques sur les patients, il devient alors bien compréhensible que le traitement de l'iléus demeure un défi jusqu'à l'heure actuelle.

2. Les parcours périopératoires optimisés (ERAS): le lien entre les sciences fondamentales et les soins aux patients chirurgicaux.

C'est vers la fin des années quatre-vingt dix que le chirurgien danois Henrik Kehlet(14), a commencé à synthétiser les connaissances modernes provenant de la recherche fondamentale et des données récentes en physiologie, en anesthésiologie et en chirurgie pour établir des parcours périopératoires intégrés et optimisés.

La reprise précoce de l'alimentation après une chirurgie viscérale s'intègre aujourd'hui à cette systématique de soins péri-opératoires appelée « fast-track surgery » ou « enhanced recovery after surgery pathways » (ERAS). Ce système se base sur les meilleures évidences scientifiques disponibles et prévoit l'emploi de stratégies pré-, péri- et post-opératoires visant à minimiser l'impact physiologique du geste chirurgical sur le patient. Dans un premier temps les principes qui soutiennent l'approche « fast-track surgery » (FTS) seront présentés, puis par la suite la rationnelle et la place de l'alimentation précoce dans ce système seront abordées plus en détail.

3. La chirurgie « fast-track »

La chirurgie "fast-track" se définit comme une approche systématique, basée sur les évidences probantes, des soins péri-opératoires des patients chirurgicaux. Les particularités propres à chaque spécialité et à chaque procédure sont prises en compte pour minimiser l'impact physiologique de l'intervention chirurgicale sur le patient.

3.1. Stratégies pré-opératoires

Les stratégies préopératoires visent l'optimisation de l'état physiologique du patient. Pour ce faire, la détection et le traitement de facteurs adverses réversibles tels la dénutrition, le tabagisme ou la consommation exagérée d'alcool est nécessaire. Les patients présentant des comorbidités irréversibles doivent également bénéficier une optimisation de leur état physiologique, comme par exemple un meilleur contrôle de la glycémie, de la tension artérielle ou de la fonction cardiaque.

3.2. Stratégies péri-opératoires.

Ces stratégies visent à minimiser l'impact du geste chirurgical sur le patient, soit à limiter au maximum le stress chirurgical. La figure 1 résume bien l'approche multimodale préconisée dans les parcours ERAS(15) pour le contrôle de la douleur, des nausées et vomissements, des réponses hormonales et de l'homéostasie.

3.2.1. Les remplacements des pertes liquidiennes

Les changements volémiques et la réanimation liquidienne font partie intégrante des soins apportés aux patients chirurgicaux. Il y a dans ce domaine une foule d'habitudes, de préférences et de façons de déterminer les besoins des patients, puis ensuite autant de théories et de dogmes quant à la nature des perfusions à utiliser. Vu l'hétérogénéité des études dans le domaine il est difficile de tirer des conclusions robustes. Historiquement, les indicateurs de prédilection pour juger de la volémie d'un patient en période intraopératoire étaient la diurèse la tension artérielle et le pouls. Aujourd'hui il semble plus adéquat de viser à maximiser le volume d'éjection systolique du ventricule gauche par un remplacement volémique conservateur auquel s'ajoutent des bolus liquidiens (goal directed intraoperative therapy)(16). C'est le développement de technologies telles que l'échographie trans-oesophagienne qui, ultimement, ont mené à une meilleure compréhension et une meilleure évaluation de l'état physiologique du patient.

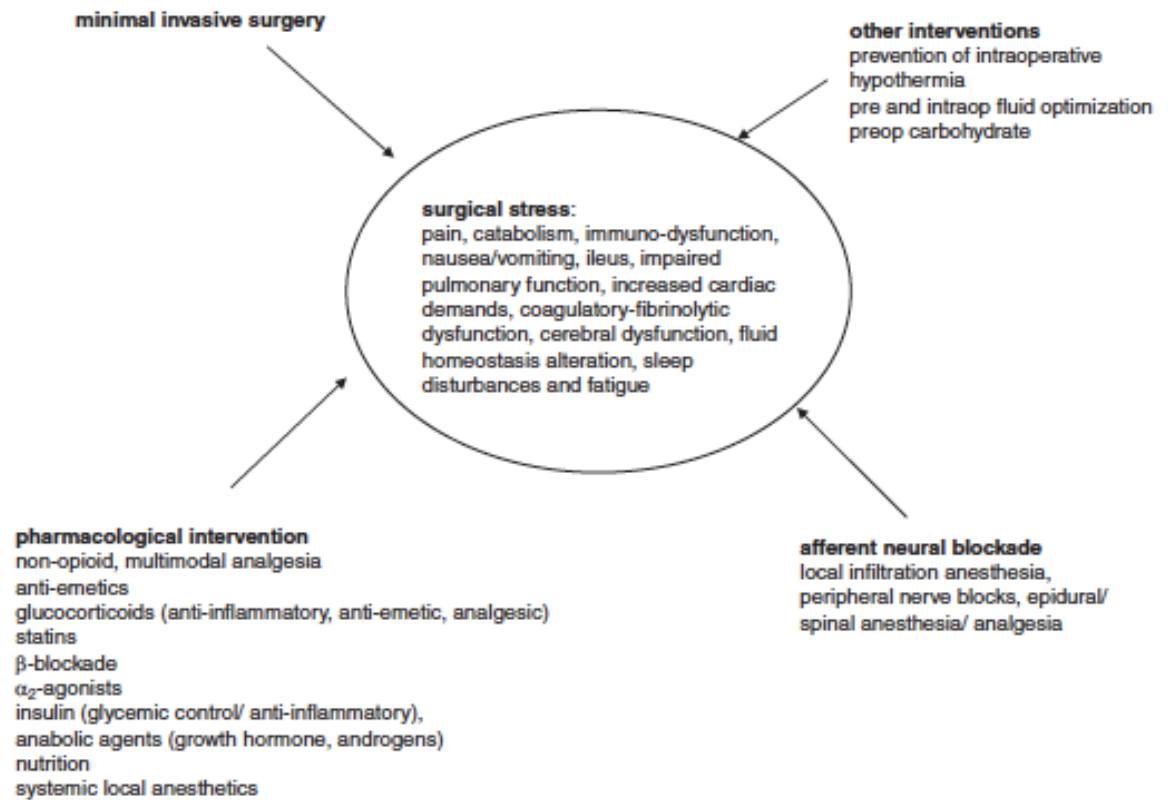


Figure 1: Modalités de réduction du stress péri-opératoire selon Kehlet et al.(15) Avec permission du prof. Henrik Kehlet.

3.2.2. *Les modifications dans les habitudes chirurgicales*

Au centre de l'épisode de soins chirurgical d'un patient se trouve le geste chirurgical même. Dans un contexte où l'on vise une récupération rapide, il paraît rationnel de limiter au maximum l'effraction tissulaire de ce geste et à cet effet certaines stratégies sont supportées par un corpus d'évidence robuste. Il est maintenant clairement démontré que la chirurgie colique endoscopique raccourcit et allège les suites opératoires(17,18). Parallèlement, plusieurs études ont également démontré que certaines pratiques chirurgicales classiques n'apportent à tout le moins aucun bénéfice. En effet, il est maintenant clair que, sauf dans des situations particulières, le placement de drains dans la cavité abdominale ou d'un tube nasogastrique en fin de chirurgie digestive ne confère aucun avantage(19,20). Dans la même ligne de pensée le cathétérisme vésical pour plus de 24h durant la période post opératoire ne devrait probablement plus être effectué de façon routinière(21). Enfin plus récemment le jeûne pré-opératoire à partir de minuit la veille de la chirurgie a été éliminé de tous les parcours ERAS après qu'il ait été démontré que celui-ci pouvait être néfaste. En effet ce jeûne cause un stress métabolique et une résistance à l'insuline durant la chirurgie et jusqu'à plusieurs semaines après celle-ci. Cette résistance à l'insuline engendre des hyperglycémies et une série de perturbations endocriniennes liées à une augmentation du taux de complications post-opératoires(4,22,23). Dans tous les protocoles ERAS récents le jeûne pré-opératoire a maintenant été remplacé par un accès illimités aux liquides clairs pour les patients jusqu'à deux heures avant la chirurgie. Une solution à base d'hydrates de carbone est même souvent administrée per os deux heures

avant l'opération pour limiter la période de jeune au maximum, activer le métabolisme diurne et limiter l'activité catabolique(24).

3.3. Stratégies postopératoires

3.3.1. Le contrôle de la douleur

Le contrôle de la douleur postopératoire tient une place capitale dans la récupération du patient selon Kehlet(16), et permet évidemment le soulagement du celui-ci et sa mobilisation précoce. Les opioïdes sont extrêmement efficaces dans le contrôle de la douleur aiguë et constituent la référence en la matière. Leurs effets secondaires sont cependant significatifs, particulièrement dans le contexte d'une chirurgie digestive. La dépression respiratoire, la prolongation de l'iléus postopératoire et les nausées et vomissements ne représentent que quelques uns de ces effets indésirables qui leur sont attribués et l'ensemble des alternatives analgésiques récentes vise à diminuer la quantité totale d'opioïdes reçue. L'utilisation de blocs locorégionaux et de l'épidurale thoracique permettent non seulement d'améliorer le confort du malade avec des doses faibles d'opioïdes, mais ont aussi l'avantage de bloquer les afférences nociceptives vers la moelle épinière et le cerveau. Ces techniques limitent ainsi la réponse physiologique au stress chirurgical et devraient donc probablement être utilisées systématiquement en chirurgie abdominale ouverte. Les évidences supportant leur utilisation en chirurgie colique laparoscopique sont cependant faibles pour le moment(25). Il existe d'autres stratégies qui

semblent prometteuses et peut-être mieux adaptées à la chirurgie laparoscopique, comme l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticostéroïdes ou de lidocaïne intraveineuse en combinaison avec d'autres agents ou modalités (polyanalgésie), visant ultimement à diminuer la consommation d'opioïdes(16). Enfin de nouvelles études proposent également l'application péritonéale d'anesthésique local pour aider localement à diminuer la douleur post-opératoire(26). Dans un autre ordre d'idées, certains auteurs ont démontré que la sensibilité à un stimulus nociceptif en préopératoire pouvait permettre de prédire l'intensité de l'expérience nociceptive d'un patient dans la période postopératoire(27). Ceci ouvre logiquement la porte à une certaine personnalisation du traitement lorsque vient le temps de choisir l'arsenal antalgique à déployer pour soulager un malade.

3.3.2. Le contrôle des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Les NVPO sont des symptômes extrêmement désagréables pour un patient et leur incidence est encore grande. Il est estimé qu'environ 30% des patients chirurgicaux présenteront des NVPO dans le décours de leur épisode de soin(28). Il semble que bien que les stimuli qui provoqueront les nausées sont multiples et très variés, le mécanisme ultime de déclenchement des vomissements passe, lui, par un réseau centralisé, le centre du vomissement, se retrouvant dans la médulla oblongata. Chez le patient, les facteurs de risque principaux de développement de NVPO sont le genre féminin, le fait d'être non fumeur ou d'avoir déjà ressenti des NVPO lors d'anesthésies précédentes et finalement la

susceptibilité au mal des transports. Les facteurs principaux liés à l'anesthésie sont sa durée, l'utilisation d'agents inhalés et l'utilisation d'opioïdes(28).

Le contrôle des NVPO est essentiel pour permettre au patient de s'alimenter par la voie orale. Chez les patients à fort risque de NVPO il y a une place claire pour la prophylaxie anti-nauséuse, qui consiste en une intervention sur les facteurs de risque modifiables ainsi qu'en l'administration d'agents pharmacologiques. Il y a une multitude d'agents qui ont prouvé leur efficacité en prophylaxie des NVPO, dont les antagonistes dopaminergiques (droperidol, halopéridol), les antihistaminiques (diphenhydramine, dimenhydrinate), les anticholinergiques (scopolamine), les glucocorticoïdes (dexaméthasone) et les antagonistes sérotoninergiques (ondansetron, granisetron, dolasetron et palosetron). Plus récemment les antagonistes des récepteurs NK-1 (aprepitant) a démontré son efficacité de même que des caractéristiques pharmacologiques favorables. Enfin les antagonistes des opiacés au niveau central (naloxone) et périphérique (alvimopan) semble être prometteurs dans la prévention des NVPO(28).

3.3.3. La reprise précoce de l'alimentation

3.3.3.1. Les effets physiologiques et hormonaux de l'alimentation précoce

Une chirurgie majeure amène chez le patient une réponse métabolique qui s'apparente à la celle qui est observée suite à un traumatisme important. Dès les débuts de la chirurgie majeure, les cliniciens ont observé chez leurs patients que ceux-ci présentaient une fonte musculaire rapide, une altération des mécanismes de guérison des plaies et une

susceptibilité augmentée aux infections dans la période post-opératoire. Dès les années 1940, cliniciens et les chercheurs fondamentaux ont tenté de trouver des moyens de limiter ces impacts physiologiques potentiellement délétaires. J.L. Gamble a décrit pour la première fois en 1946 que l'infusion quotidienne de 50g de dextrose chez des volontaires sains à jeûn diminue de moitié le catabolisme musculaire et la perte de sodium de l'espace extracellulaire(29). Parallèlement, Riegel et al. démontraient que les patients chirurgicaux avaient des besoins protéïques et énergétiques augmentés et que ceux-ci pouvaient être comblés par un gavage par voie naso-jéjunale(30). Plus tard d'autres groupes ont commencé à s'intéresser plus spécifiquement à l'impact de ces modalités d'alimentation sur la guérison des anastomoses, sur la réaction inflammatoire et le sepsis. Schroeder et al. ont démontré en 1991 que l'alimentation entérale introduite précocément dans la période post-opératoire permettait un dépôt accru d'hydroxyproline sur un corps étranger introduit sous la peau des sujets(31). Il a été démontré chez l'animal que cette accumulation est corrélée à une augmentation du dépôt de collagène au niveaux des plaies chirurgicales(32). Des mesures directes de la résistance à la pression (burst-pressure) d'anastomose digestive chez le rat ont corroboré les effets positifs sur la guérison des tissus de l'alimentation précoce post-opératoire(33). Les mécanismes hormonaux et moléculaires qui lient l'alimentation entérale précoce à une meilleure guérison des plaies restent sous investigation. Une des hypothèses les plus prometteuses veut que l'alimentation module la sécrétion des cytokines et favorise un profil cytokinique moins inflammatoire, notamment en diminuant la synthèse de TNF- α et en augmentant la synthèse d'IL-10(34). Le lien entre ces observations expérimentales et

des améliorations significatives dans l'évolution post-opératoire des patients n'a cependant pas été facile à établir. La méthodologie "fast-track surgery", dont il a été question plus haut, tente cependant de joindre les évidences expérimentales telles que celles présentées ci-haut aux soins quotidiens des patients.

3.3.3.2. *Considérations cliniques*

Un des facteurs déterminants du congé hospitalier après une chirurgie est la capacité du patient à s'hydrater et à s'alimenter. Classiquement la reprise de l'alimentation per os était permise à la fin de l'iléus postopératoire tel que démontré, selon la préférence du chirurgien, par le retour des bruits intestinaux, le passage de gaz, ou de selles. Depuis la fin des années quatre-vingt au moins 42 études ont tenté d'éclaircir l'impact de l'initiation plus précoce de l'alimentation orale ou via jéjunostomie. Différentes revues de littérature présentent malgré tout des conclusions contradictoires quant à l'impact de l'alimentation entérale, notamment sur la durée de séjour mais également sur la survenue de complications septiques(35,36). Les auteurs des deux méta-analyses divergent notamment d'opinion quant à la qualité (absence de biais) des diverses études disponibles et par conséquent quant aux conclusions et à la robustesse de ces conclusions qui peuvent en être tirées. Il s'agit donc d'un sujet à tout le moins encore controversé.

L'étude que nous soumettons ici a pour objectif principal de tenter de déterminer si, de façon isolée, la reprise précoce de l'alimentation après chirurgie colique avec réalisation d'une anastomose permet de diminuer la durée de séjour d'au moins une journée.

Accessoirement cette étude tente de vérifier si la reprise précoce de l'alimentation amène un changement à la morbidité péri-opératoire.

Manuscrit

Publié dans Surgical Science le 16 Novembre 2012

DOI: 10.4236/ss.2012.311106

Impact of early postoperative enteral feeding on hospital length of stay in patients undergoing colonic surgery: results of a prospective randomized trial.

Authors Yves Bendavid MD, Karyne Martel MD, Lucas Sideris MD, Pierre Drolet MD, Pierre Dubé MD

Affiliation: Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal

Corresponding author: Yves Bendavid MD

Keywords: Early enteral nutrition, colectomy, hospital length of stay, randomized trial

Abstract

Introduction Early feeding within 24 hours of intestinal surgery seems advantageous in terms of reduction of wound infection, pneumonia and length of hospital stay. The aim of the study is to evaluate the impact of early enteral nutrition in length of hospital stay in comparison to traditional postoperative feeding regimen.

Method This prospective study enrolled 95 patients randomized in two groups: control group patients receive enteral feeding in absence of nausea or vomiting, abdominal distension and after passage of flatus or stools, while patients in experimental group were fed a liquid diet within 12 hours of surgery, followed by a regular diet at the next meal. The primary endpoint was the impact of early oral feeding on hospital length of stay. The secondary endpoint was to measure the impact of the diet reintroduction modality on the incidence of early postoperative morbidity and return of bowel function.

Result Length of hospital stay was slightly diminished in the experimental group compared to control ($8,78 \pm 3,85$ versus $9,41 \pm 5,22$), but the difference was not statistically significant. Postoperative nausea and vomiting were reported in 24 (51,0%) patients in experimental group and 30 (62,5%) in control group. Only one patient required nasogastric tube insertion. The majority of patients did not demonstrate any postoperative morbidity in both groups.

Conclusion Early enteral nutrition is safe after intestinal surgery. However we did not demonstrate that early enteral feeding diminished length of hospital stay or hastened the return of bowel function.

Introduction

Early enteral nutrition is a novel postoperative approach that consists of any caloric intake introduced within 24 hours of gastrointestinal surgery. Although sometimes regarded as controversial, early enteral nutrition is based on clinical and biological evidence. Animal models demonstrated that early nutrition favors the anastomotic healing in the presence of abdominal sepsis (1). TNF α increases collagenase activity and decreases collagen synthesis, thus preventing wound healing(2). In contrast, rats fed within 24 hours presented lower TNF α level and higher anastomotic burst pressure in comparison with animals treated with water(2). When clinicians started to use this protocol, it was hypothesized that only patients undergoing laparoscopy surgery would benefit from early nutrition, but not those undergoing standard open procedures. However some trials showed that early enteral feeding was as well tolerated in both open and laparoscopic groups, showing no difference in terms of nasogastric tube insertion and frequency of vomiting, thus emphasizing the high potential of early feeding(3).

Several studies have demonstrated the tolerability and safety of early enteral nutrition in the post operative period when compared to the classic diet reintroduction surgical habit(4). DiFronzo et al. placed 87 elderly patients undergoing open colon resection on an early postoperative feeding protocol consisting of fluid intake started in the evening of the second postoperative day followed by regular diet in postoperative day 3. Patients had low morbidity rates and shorter hospital stay(5). Clinical benefits of early enteral nutrition have now been summarized in a meta-analysis review by Andersen and colleagues(6). Thirteen randomized trials comparing early enteral feeding to conventional reintroduction of diet

after digestive surgery were compiled. Wound infection, pneumonia and mortality were decrease in treated patients versus controls. The diminished mortality results are however controversial as they were mostly reported from the smaller studies or studies of lesser methodological quality(7). In this same meta-analysis the hospital length of stay (LOS) appeared reduced in 9 of 13 trials. The decrease of hospital length of stay has important implications in the short-term quality of life of patients as well as from an economic point of view.

The present study is a prospective randomized trial conducted in a public institution in the Canadian social healthcare system, where the cost of hospitalization and surgery is not an issue for patients. The aim of this study was to assess whether early return to enteral feeding after colonic surgery with restoration of bowel continuity effectively shortened the length of hospital stay, when compared to a more traditional approach of managing diet in the postoperative period.

Material and methods

Design and sample

A prospective block randomized controlled trial design was used to determine whether or not early postoperative enteral feeding would result in a significantly shorter LOS in patients undergoing a colonic surgery. Our Institutional review board approved the study. To be included in the study, patients had to be consenting adults with ASA class 1, 2 or 3 physical statuses. Patients had to be scheduled for elective or urgent colectomy with reanastomosis or colostomy closure, by open or laparoscopic approach. ASA class 4 or 5 status, pregnancy, preoperative diagnosis of digestive dismotility disorder, intrabdominal

sepsis within 10 days from surgery, chemotherapy within 4 weeks from surgery, radiotherapy in the region where the construction of the anastomosis was planned, intraoperative enterotomy, or concomitant creation of a small bowel anastomosis were considered as exclusion criteria. Eligible patients were identified within three months from their date of surgery by surgeons and research personnel. Demographic and medical characteristics for each patient were collected in a confidential database. Both groups were prepared for surgery in the same fashion through medical evaluation and work up. Bowel preparation was left to the surgeon's discretion and standard antibioprohylaxis and thromboprohylaxis were administered at the time of surgery. There was no specific intervention or protocol in intraoperative and postoperative anesthetic care, but analgesic modality and use of antiemetics was documented. Standardized postoperative sheets containing all pertinent data for the study were filled every day by the surgical team and compiled by dedicated research personnel. Diet tolerance, nausea, vomiting, return to fasting state or reinsertion of nasogastric tube were documented for each patient. Reinsertion of nasogastric tube was performed under the following conditions: failure of standard of care antiemetic regimen for 12 hours or more, significant gastric distension causing vasovagal symptoms, respiratory difficulties, patient discomfort or if otherwise deemed necessary by the surgical team.

Three conditions needed to be fulfilled for control group patients to resume enteral feeding: absence of nausea or vomiting, absence of abdominal distension and passage of flatus or stools. Patients in the experimental group were fed a liquid diet within 12 hours of surgery, followed by a regular diet at the next meal. The primary endpoint was to measure the impact of early oral feeding on hospital length of stay. Other major outcomes included

return of digestive motility and tolerance of a diet. The impact of diet reintroduction modality on the incidence of early postoperative complications was also evaluated. Continuous data were compared with the unpaired t test. Categorical data were compared with either the Chi-square test or Fisher's exact test. The return to sustained oral feeding is reported with Kaplan-Meier curves. It was analyzed with the log-rank test (Prism 5, Graphpad Software, La Jolla, CA), a $P < 0,05$ was considered significant. Establishing that a difference of one day of hospitalization was considered significant, we calculated that a sample size of 800 patients (400 patients per arm) would be necessary. Unfortunately, recruitment was slower than anticipated and, after 45 months, we decided to interrupt the study and analyzed the data from the 95 patients who were enrolled. A retrospective power analysis showed that the study ended up being appropriate to detect a 2.6 days difference in LOS between groups with alpha and beta errors of 0.05 and 0.2 respectively (StatMate 2.0 Graphpad Software, La Jolla, CA).

Results

Between March 2006 and December 2009, 95 patients were enrolled in the study. Forty-seven patients were assigned to the early enteral feeding (EEF) group, and 48 patients to the control group. Demographic characteristics of patients included in this randomized study are summarized in Table 1. Mean age was 69 years for both arms of the study. Women represented 44,8% of experimental and 54,1% of control group. Ten smokers were included into experimental group and 14 into control group. Patients underwent various open or laparoscopic interventions. Epidural analgesia, patient-controlled analgesia (PCA) or subcutaneous opiates were offered in combination with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and were administered to all patients included in the study.

As reported in table 2, no difference was found between groups with regard to LOS, time to first flatus, time to first bowel movement and time to definitive reintroduction of diet. The proportion of patients unable to tolerate reintroduction of diet vs. time is shown in figure 1. Secondary outcomes of the study are summarized in table 3. Postoperative nausea and vomiting were reported in 24 (51,0%) patients in the experimental group and 30 (62,5%) in the control group. Thus, anti-emetic drugs were administered to 55,3% of patients in the experimental group and 64,8% of control group. Only one patient required nasogastric tube insertion. Postoperative complications are also summarized in table 3. The majority of patients did not have any clinical adverse event.

Discussion

Early enteral nutrition after colorectal surgery is becoming an accepted approach. Like other groups, we report no increase in complication rate or their nature with early feeding, and we believe that both approaches are as safe. Most studies do not show a difference in length of hospital stay between early and conventional reintroduction of diet and, not surprisingly, cumulation of data of the thirteen trials included in the meta-analysis by Andersen et al.(6) reflect this by not showing a statistically or clinically significant difference between these two groups. Our results are in accordance with these other studies, but like many others, our trial suffers from being underpowered. Pre-trial statistical power calculations indicated that 385 patients were needed in each group to be able to demonstrate a 1 day difference in hospital stay. During the 3 years of the study, only 95 patients were recruited, and retrospective power studies showed that a difference of 2.6 days ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$) in hospital length of stay and 1.7 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$) days in definitive return to normal diet could have been detected with our sample size. Poor preoperative identification and referral of potential study candidates seem to have been the major cause for this, as our hospital is a fairly large volume center for colorectal surgery.

The fact that an early feeding regimen was applied to the experimental group did not result in a faster definitive return to diet, and this may also have impacted on the results for length of stay. Indeed, if patients were not able to tolerate diet earlier in the experimental group, there is no reason to believe they should leave the hospital faster than the control group, all other factors being rendered comparable through randomization. Contrarily to multimodality true fast track surgery(8), our study focused on enteral feeding alone and all

other parameters were left to surgical and anesthetic discretion. This might also have negatively influenced our results.

Our data also indicates that patients remain in hospital approximately 5 days after they are able to tolerate diet. This might well signify that, in our environment, return of bowel function might not be the main determinant of hospital stay, and this is also found in other studies(9). Patient comorbidities, their capacity to return home or our efficacy in organizing a transfer to a convalescence institution might at this point be the factors that prolong hospital stay. Additionally, medical care and hospital stay being free for patients in Canada, it might be hypothesized that some patients lose the financial incentive to leave the hospital as soon as possible after surgery to limit cost, thereby prolonging hospital length of stay.

Finally early enteral feeding was applied to all patients that were randomized to the experimental group. To our knowledge no study has investigated the hypothesis that early enteral feeding or fast track protocols should only be utilized for selected patients that are more susceptible to respond well to such approaches. Although all patients should receive appropriate, standard of care medical treatments for their conditions, perhaps patient selection for early enteral feeding and fast track protocols would yield greater results in a selected group of patients, and would provide a greater return on investment from a social point of view, in the context of ever increasing costs of medical care. In summary we believe that early enteral nutrition is not detrimental to patients, but that it is only one of the conditions required to reduce hospital stay and lessen the physiologic impact of major surgery on patients.

Table 1: Demographic characteristics of patients and type of intervention. Data are reported as n or means \pm SD . There is no significant difference between groups regarding any of these characteristics.

	Experimental Group (n= 47)	Control Group (n=48)
Age (Years)	69 \pm 9	69 \pm 12
Women (n)	21	26
Preoperative Albuminemia (g/liter)	38,6 \pm 13,8	38,3 \pm 14,5
Weight (Kg)	73,2 \pm 14,0	73,3 \pm 17,5
Type of Intervention (n)		
Right hemicolectomy	17	20
Extended right hemicolectomy	1	0
Left colectomy	4	2
Sigmoidectomy	4	2
Anterior Resection	11	10
Low Anterior Resection	5	6
Ileo-colic Resection	0	1
Subtotal Colectomy	0	2
Total Colectomy	1	0
Transverse Colectomy	1	2
Hartmann's Closure	3	3
Surgical Approach		
Open	26	31
Laparoscopy	19	11
Combined	2	6
Anastomosis		
Manual	15	17
Mechanical	32	31
Postoperative analgesia		
Epidural	26	30
Sub-cutaneous opiates	15	7
Patient Controlled Anesthesia	6	10
PO	0	1

Table 2: Primary outcome and related data. Values are reported as means \pm SD and (95% CI)

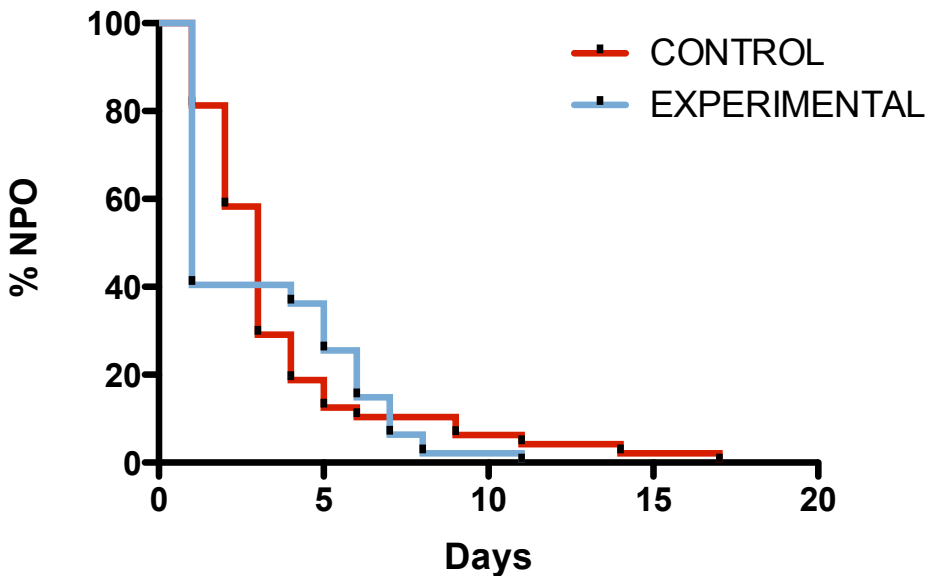
No significant difference was observed.

	Experimental Group (n= 47)	Control Group (n=48)	Difference between means (95% CI)	P value
Length of hospital stay (days)	8.7 \pm 3.85	9.4 \pm 5.22	0.6 (-1.2 to 2.5)	0.51
First flatus (days)	2.1 \pm 1.2	2.6 \pm 1.7	0.4 (-1.1 to 1.1)	0.11
First Bowel movement (days)	3.5 \pm 1.9	3.5 \pm 1.8	0.0 (-0.7 to 0.8)	0.97
Definitive reintroduction of normal diet (days)	3.1 \pm 2.7	3.6 \pm 3.2	0.5 (-0.7 to 1.8)	0.40

Table 3: Secondary outcomes. * Other complication includes: intra-abdominal hemorrhage, repeat surgery, pleural effusion necessitating chest tube insertion.

	Experimental Group (n= 47)	Control Group (n=48)
Postoperative nausea and vomiting	24	30
Postoperative anti-emetic drug administration	26	31
Postoperative complication		
None	36	39
Anemia, transfusion	0	1
Arrhythmia	1	0
Pulmonary Atelectasis	0	1
C. Difficile positive	0	1
Cellulitis	1	0
Anastomic Dehiscence	2	0
Aponevrotic Dehiscence	0	1
Myocardial Infarction	1	0
Surgical site infection	3	2
Pneumonia	0	1
Urinary tract infection	1	0
Urinary and surgical site infection	0	1
Respiratory failure (Pneumonia)	0	1
Other*	2	1

Figure 1: Comparison between groups regarding the percentage of patients unable to tolerate a diet vs. time in the postoperative period (P = 0.56).



Bibliography

1. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Effect of early postoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in the presence of intra-abdominal sepsis in rats. *Dis Colon Rectum*. 2000 Oct.;43(10 Suppl):S54–8.
2. Khalili TM, Navarro RA, Middleton Y, Margulies DR. Early postoperative enteral feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *AJS*. 2001 Dec.;182(6):621–624.
3. Ortiz H, Armendariz P, Yarnoz C. Early postoperative feeding after elective colorectal surgery is not a benefit unique to laparoscopy-assisted procedures. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(5):246–249.
4. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Noguerras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 1995 Jul. 1;222(1):73–77.
5. DiFronzo LA, Yamin N, Patel K, O'Connell TX. Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection. *J Am Coll Surg*. 2003 Nov.;197(5):747–752.
6. Andersen HK LSTS. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. 2010 Dec. 31;:1–32.
7. Koretz RL. Enteral nutrition: a hard look at some soft evidence. *Nutr Clin Pract*. 2009 May;24(3):316–324.
8. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *AJS*. 2002 Jun.;183(6):630–641.

9. Serclová Z, Dytrych P, Marvan J, Nová K, Hankeová Z, Ryska O, et al. Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456). Clin Nutr. 2009 Dec.;28(6):618–624.

Discussion

Dans l'étude actuelle 95 patients ont été randomisés et nous avons tenté de mesurer l'impact de la reprise précoce de l'alimentation entérale sur la durée de séjour hospitalier et sur la morbidité périopératoire. Malgré un devis robuste et rigoureux il aurait fallu recruter 385 patients par groupe pour être capable hors de tout doute raisonnable ($\alpha=0.05$; $\beta= 0.8$) d'affirmer ou d'infirmer que la reprise précoce de l'alimentation entérale diminue la durée de séjour. Ceci n'a pas pu être atteint pour des raisons organisationnelles. Malgré que l'étude ait eu cours durant 3 ans, il semble que les patients n'aient pas été adéquatement référés par les médecins traitants ou dépistés par l'équipe de recherche. Nonobstant ceci, et sans que cette tendance soit significative en termes statistiques, nous avons observé que les patients du groupe expérimental semblaient rester légèrement moins longtemps à l'hôpital. Il n'est pas impossible qu'une étude avec plus de patients aurait démontré une réduction de séjour dans le groupe expérimental.

La plupart des centres qui développent les protocoles ERAS incluent d'emblée l'alimentation précoce après chirurgie, puisqu'il n'y a pas d'évidence suffisante pour agir autrement(37,38). Il reste que l'on sait aujourd'hui que, de l'avis de multiples experts, l'alimentation précoce n'est qu'un volet d'un programme multimodal qui allie éfraction tissulaire minimale, support physiologique et soulagement optimal des symptômes des patients chirurgicaux(16,39). Ces mêmes experts (16) sont également d'avis que ces programmes doivent être adoptés intégralement pour obtenir les résultats optimaux

escomptés, alors que l'application de certains éléments isolément est vouée à des résultats décevants. Au contraire, lorsque toutes les conditions sont réunies des résultats intéressants peuvent être obtenus. En effet Adamina et al.(40) ont publié récemment les résultats d'une méta-analyse des 6 principaux essais prospectifs randomisés qui comparaient les parcours ERAS aux soins conventionnels. Cette étude démontre une diminution de la durée de séjour de 2.5 jours dans le groupe ERAS, sans augmentation de la morbidité périopératoire ni du taux de réadmission. Dans l'étude que nous avons réalisé, et dont les résultats sont présentés dans le manuscrit ci-inclus, la randomisation a éliminé les effets des différences dans les modalités de traitement entre les deux groupes ormis la variable étudié soit le protocole de réintroduction de la diète (approche laparoscopique vs ouverte, modalités antalgiques postopératoire, etc.). Cependant le groupe expérimental n'a pas bénéficié d'un réel protocole 'fast-track' intégral, et ceci peut, entre autres, expliquer la faible différence entre les durées de séjour du groupe expérimental et du groupe contrôle.

L'optimisation du parcours périopératoire d'un patient chirurgical par une série d'interventions fondées sur des évidences scientifiques est un défi qui se renouvelle continuellement. La recherche dans le domaine des soins péri-opératoires se poursuit et certains chercheurs fondent beaucoup d'espoirs sur l'optimisation de l'état nutritionnel des patients dans la période pré-opératoire. Devant la faible corrélation entre les anciennes techniques de dépistage de la malnutrition et le devenir des patients, de nouveaux outils sont actuellement à l'étude(41,42) ou en validation. Les premiers efforts d'optimisation de l'état nutritionnel des patients dans la période préopératoire visaient un apport calorique et protéique suffisant pour corriger partiellement une perte de poids ou moduler à la hausse

certains marqueurs tels la pré-albumine. Une meilleure compréhension de la réaction de l'organisme aux stress opératoires majeurs a amené un élargissement des objectifs de la nutrition préopératoire. Outre le simple apport calorique et protéique, une nouvelle tendance appelée immuno-nutrition est apparue dans les années 1990. Celle-ci vise à moduler favorablement l'immunité du patient pour diminuer l'incidence de complications post-opératoires. De multiples études dont la puissance statistique était faible ont été réalisées, mais c'est dans la méta-analyse de Cerantola et al.(43) que l'impact de l'immuno-nutrition pré-et péri-opératoire a pu être le mieux évalué jusqu'à maintenant. Malgré une grande hétérogénéité entre les études quant au régime d'immuno-nutrition et aux patients inclus dans ces études, cette méta-analyse démontre un avantage clair de l'immuno-nutrition lorsque comparée à une simple réplétion protéique et calorique (odds ratio 0.46 (0.36,0.47) favorisant l'immuno-nutrition pour la survenue de complications post-opératoires, odds ratio -2.26 (-2.65,-1.88) favorisant l'immunonutrition pour la diminution de la durée de séjour). La recherche actuelle et future tentera d'élargir encore plus les bénéfices potentiels de l'alimentation périopératoire, au delà de l'immuno-nutrition. L'addition de vitamines, de cofacteurs comme le sélénium et le zinc, d'antioxydants comme le glutathion ou la superoxide-dismutase, d'acides gras ω -3 et d'autres molécules ayant un effet potentiel sur le métabolisme et la réaction inflammatoire sont actuellement à l'étude. L'utilisation de l'ensemble de ces nouveaux agents potentiellement thérapeutiques dans l'alimentation périopératoire des patients a ouvert un nouveau champs de recherche appelé pharmaco-nutrition(44) qui est très prometteur.

Avec de nouvelles approches chirurgicales, de nouveaux médicaments qui apparaissent régulièrement, et de nouveaux courants de pensée comme l'immuno- et la pharmaco-nutrition, les protocoles ERAS devront se raffiner, évoluer pour rester pertinents et mieux systématiser les soins reçus avant et après une chirurgie. Cependant l'application de tels protocoles nécessite des investissements de ressources humaines et financières et il faudra démontrer aux décideurs politiques que ces investissements sont ultimement rentables.

Conclusion

La réintroduction précoce de l'alimentation suite à une chirurgie colique semble être une pratique sécuritaire. Notre étude n'a pas démontré d'augmentation du taux de complications périopératoire. Adoptée isolément, possiblement en raison de notre échantillon de taille suboptimale, nous n'avons pas pu démontrer d'avantage sur la durée de séjour hospitalier. Ce résultat concorde cependant avec la ligne de pensée actuelle dans le domaine de l'optimisation des soins périopératoires en chirurgie digestive. Il semble en effet de plus en plus clair que cette optimisation passe par une approche multimodale, incluant l'application des notions modernes de nutrition, le contrôle des phénomènes inflammatoires et oxydatifs induits par la chirurgie, et la diminution maximale du stress physiologique périopératoire. Il est très probable que ce ne soit que le cumul de toutes ces interventions qui amènera un bénéfice tangible et important pour nos patients.

Bibliographie

1. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Critical Care Medicine*. 2007Sep.;35(Suppl):S508–18.
2. Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2010.
3. R MS, Walsh TS. Metabolic response to injury, fluid and electrolyte balance and shock. O Garden J, editor. *Principles & Practice of Surgery*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 1–24.
4. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012Jul.;36(4):389–98.
5. Hill, Hill. Metabolic response to severe injury. *Br J Surg*. 1998Jul.;85(7):884–90.
6. Augestad KM, Delaney CP. Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol*. 2010May7;16(17):2067–74.
7. Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervation of the small intestine. *The Journal of physiology*. 1899.
8. Fujimiya M, Inui A. Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents. *Peptides*. 2000Oct.;21(10):1565–82.
9. Livingston EH, Passaro EP JR. Postoperative ileus. *Digest Dis Sci*. 1990Jan.;35(1):121–32.
10. Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut*. 2009Aug.11;58(9):1300–11.
11. Luyer MD, Greve J-WM, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J. Exp. Med*. 2005Oct.17;202(8):1023–9.

12. JOHNSON MD, WALSH RM. Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009Nov.2;76(11):641–8.
13. Vaughan-Shaw PG, Fecher IC, Harris S, Knight JS. A Meta-analysis of the Effectiveness of the Opioid Receptor Antagonist Alvimopan in Reducing Hospital Length of Stay and Time to GI Recovery in Patients Enrolled in a Standardized Accelerated Recovery Program After Abdominal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2012May;55(5):611–20.
14. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997May;78(5):606–17.
15. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of Surgery*. 2008Aug.;248(2):189–98.
16. Kehlet H. Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2011Apr.6;396(5):585–90.
17. Tjandra JJ, Chan MKY. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis*. 2006Jun.;8(5):375–88.
18. Stefanou AJ, Reickert CA, Velanovich V, Falvo A, Rubinfeld I. Laparoscopic colectomy significantly decreases length of stay compared with open operation. *Surg Endosc*. 2011Jul.27.
19. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien P-A. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Annals of Surgery*. 2004Dec.;240(6):1074–84; discussion1084–5.
20. Yeh CY, Changchien CR, Wang J-Y, Chen J-S, Chen HH, Chiang J-M, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Annals of Surgery*. 2005Jan.;241(1):9–13.
21. Zmora O, Madbouly K, Tulchinsky H, Hussein A, Khaikin M. Urinary bladder catheter drainage following pelvic surgery--is it necessary for that long? *Dis Colon Rectum*. 2010Mar.;53(3):321–6.
22. Ljungqvist O. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery (*Br J Surg* 2010; 97: 317-327). *Br J Surg*. 2010Mar.;97(3):327.

23. Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Rooyackers O, Nygren J, et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics. *Br J Surg*. 2007Nov.;94(11):1342–50.
24. Ljungqvist O. Manual of Fast Track Recovery for Colorectal Surgery. Francis N, Kennedy RH, Ljungqvist O, Mythen MG, editors. *Manual of Fast Track Recovery for Colorectal Surgery*. London: Springer London; 2011. p. 37–47.
25. Levy BF, Tilney HS, Dowson HMP, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2010Jan.;12(1):5–15.
26. Park YH, Kang H, Woo YC, Park SG, Baek CW, Jung YH, et al. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic colectomy: a prospective randomized controlled trial. *The Journal of surgical research*. 2011Nov.;171(1):94–100.
27. Werner MU, Duun P, Kehlet H. Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*. 2004Jan.;100(1):115–9; discussion5A.
28. Fero KE, Jalota L, Hornuss C, Apfel CC. Pharmacologic management of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother*. 2011Oct.;12(15):2283–96.
29. Gamble JL. The Harvey Lectures, Series XLIII, 1946-1947: Physiological information gained from studies on the life raft ration. *Nutr. Rev.* 1989. p. 199–201.
30. Riegel C, Koop CE, Drew J, Stevens LW, Rhoads JE, Bullitt L, et al. THE NUTRITIONAL REQUIREMENTS FOR NITROGEN BALANCE IN SURGICAL PATIENTS DURING THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD 1. *J. Clin. Invest*. 1947Jan.1;26(1):18–23.
31. Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, Hill G. Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991Jul.1;15(4):376–83.
32. Bidlingmeyer BA, Cohen SA, Tarvin TL. Rapid analysis of amino acids using pre-column derivatization. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1984Dec.7;336(1):93–104.

33. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Effect of early postoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in the presence of intra-abdominal sepsis in rats. *Dis Colon Rectum*. 2000Oct.;43(10 Suppl):S54–8.
34. Khalili TM, Navarro RA, Middleton Y, Margulies DR. Early postoperative enteral feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *AJS*. 2001Dec.;182(6):621–4.
35. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, Braunschweig CL, Milne AC. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2007Feb.;102(2):412–29; quiz468.
36. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004080.
37. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *AJS*. 2002Jun.;183(6):630–41.
38. Gang Wang Z-WJXJ-FGYBL-FX, Li J-S. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: A randomized clinical trial. *World J Gastroenterol*. Baishideng Publishing Group Co., Ltd; 2011Feb.7;17(5):671–13.
39. Basse L, Hjort-Jakobsen D, Billesbølle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Annals of Surgery*. 2000Jul.;232(1):51–7.
40. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, Senagore AJ, Delaney CP. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*. 2011Jun.;149(6):830–40.
41. Reilly HM, Martineau JK, Moran A, Kennedy H. Nutritional screening--evaluation and implementation of a simple Nutrition Risk Score. *Clin Nutr*. 1995Oct.;14(5):269–73.
42. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien P-A. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr*. 2008Aug.;27(4):565–70.
43. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2010Oct.7;98(1):37–48.

44. Reddell L, Cotton BA. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012Mar.;15(2):181–7.