

Recommandations professionnelles

Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la pharmaco nutrition en cancérologie

SFNEP oncology nutrition guidelines: Place of immunonutrition in oncology

Xavier Hébuterne^{a,*}, René-Jean Bensadoun^b, le groupe de travail¹

^a Gastro-entérologie et nutrition, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France

^b Service d'oncologie radiothérapique, PRC, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

Disponible sur Internet le 20 novembre 2012

Groupe de travail :

- Patrick Bachmann, CRLCC Léon Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon France ;
- René Jean Bensadoun, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex France ;
- Isabelle Besnard, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03 ;
- Isabelle Bourdel-Marchasson, centre Henri-Choussat, hôpital Xavier-Arnoz, 33604 Pessac cedex, France ;
- Corinne Bouteloup, CHU Clermont Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France ;
- Pascal Crenn, CHU, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France ;
- François Goldwasser, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 750014 Paris, France ;
- Olivier Guérin, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03 ;
- Paule Latino-Martel, INRA, CRJ, bâtiment 400, 78352 Jouy-en-Josas cedex France
- Jocelyne Meuric, Institut Curie 26, Rue D'Ulm, 75005 Paris, France ;
- Françoise May-Levin, Ligue Nationale contre le cancer, 14, rue Corvisart, 75013 Paris, France ;
- Mauricette Michallet, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre Benite cedex, France ;
- Marie Paule Vasson, CRLCC Jean Perrin 58, rue Montalembert BP 392, 63000 Clermont Ferrand, France.

Groupe de relecture :

- les groupes coopérateurs sollicités étaient :
 - la Fédération française de cancérologie (FFCD),
 - le Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR),
 - le Groupe de radiothérapeutes et oncologues tête et cou (GORTEC),
 - l'Interclan des centres de lutte contre le cancer (CLCC),
 - la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP),
 - la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP),
 - la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- nous remercions tout particulièrement les personnes suivantes pour leurs commentaires :
 - Florence Boranian, diététicienne (Saint-Joseph, Paris),
 - Didier Cupissol, oncologue (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),
 - Nicolas Flori, gastro-entérologue (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),
 - Laurence Garin, gastro-entérologue (PSPH, Rennes),
 - Renaud Garrel, chirurgien (CHU, Montpellier),
 - Chloé Janiszewski, diététicienne (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),
 - Guillemette Laval, soins palliatifs (CHU, Grenoble),
 - Stéphane Lopez, médecin généraliste en radiothérapie (APHP, La Pitié-Salpêtrière),
 - May Mabro, oncologue (CHU, hôpital Foch, Suresnes),
 - André Petit, nutritionniste (CHU, Rouen),
 - Yohann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours),

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Xavier.Hebuterne@unice.fr (X. Hébuterne).

¹ Pour la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme, <http://www.sfnep.org/>.

- Bruno Raynard, médecin gastro-entérologue et hépatologue (Villejuif, Paris),
- Yann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours),
- Florence Rollot-Trad, gériatre (Institut Curie, Paris),
- Valérie Royer-Garabige, diététicienne (Institut Curie, Paris).

1. Introduction

L'immunonutrition consiste à utiliser des substrats non pas pour leurs propriétés nutritionnelles uniquement mais pour leurs fonctions dans la réponse à l'inflammation, l'immunité systémique ou locale (cellulaire ou humorale), la cicatrisation, les synthèses endocriniennes. Dans un éditorial, Heyland et Dhaliwal ont suggéré de remplacer le terme d'immunonutrition par celui de pharmaconutrition [1]. Cette nuance permet de prendre en compte les effets propres de certains nutriments administrés isolément et à forte posologie avec des résultats cliniques établis. Il s'agit de l'arginine, de la glutamine, des micronutriments (vitamines, éléments-traces), des acides gras polyinsaturés n-3 et des nucléotides. Les études sont parfois réalisées avec des mélanges de pharmaconutriments ; il n'est dans ces conditions pas possible d'établir la responsabilité de l'un ou l'autre dans les effets observés. Cette revue de la littérature tentera de répondre aux questions suivantes :

- la pharmaconutrition a-t-elle un effet anticachectisant ?
- quel est l'effet de la pharmaconutrition pendant la période périopératoire ?
- quel est l'effet de la pharmaconutrition pendant la chimiothérapie et la radiothérapie ?
- la pharmaconutrition a-t-elle un effet sur la croissance tumorale ?

2. Recherche systématique et sélection de la bibliographie

Les recherches bibliographiques ont été réalisées dans la base de données Medline et actualisées jusqu'au 20/02/2011. Elles ont été limitées aux articles indexés, publiés en anglais et en français et correspondant à des études réalisées chez l'Homme. Les mots clés suivants ont été utilisés : *neoplasms, cancer, chemotherapy, radiotherapy, surgery, glutamine, arginine, omega-3 fatty acids, EPA, DHA, immunonutrition, pharmaconutrition*. Nous avons ensuite sélectionné les études comparatives randomisées ou non, les études cas-témoins, ainsi que les méta-analyses. Seules quelques mises au point particulièrement pertinentes du fait du renom de l'auteur et/ou du journal ont été sélectionnées.

3. Effet anticachectisant de la pharmaconutrition

La perte de poids et la cachexie sont souvent observées au cours de l'évolution des pathologies cancéreuses. Les cytokines et/ou autres substances produites par la tumeur (PIF, LMF) ou par la relation hôte-tumeur, ont été retrouvées comme médiateurs de cette dénutrition. La modification de l'appétit est

également un des effets de ces médiateurs et des cytokines [2] ou des troubles de la sécrétion de certaines hormones. Les acides gras n-3 changent la composition lipidique des membranes cellulaires, ce qui entraîne une modification de la fluidité de la membrane et des produits de l'hydrolyse lipidique membranaire. Les modifications de la fluidité de la membrane vont avoir une action sur la relation agoniste-récepteur, entraîner une altération de l'activité des protéines G transmembranaires et des modifications de synthèse des seconds messagers [3]. L'hydrolyse lipidique membranaire entraîne une modification de synthèse des eicosanoïdes : LTB4/LBT5, TXA2/TXA3, PGE2/PGE3 [4]. En cancérologie, les études animales suggèrent qu'un apport en acides gras n-3 permet de moduler la réaction inflammatoire et de diminuer la protéolyse secondaire à l'activation du système ubiquitine protéasome induit par le PIF ou les cytokines. Les acides gras n-3 favorisent la synthèse de prostaglandines de la série 3 et de leucotriènes de la série 5 qui sont associées à une amélioration de l'immunité et à une diminution de la réponse inflammatoire. Par ailleurs, une complémentation en acides gras n-3 réduit les concentrations en prostaglandines E2 et leucotriènes de la série 4 pro-inflammatoires. Les autres pharmaconutriments ont fait l'objet de moins d'études dans ce domaine et ont moins d'arguments physiopathologiques.

3.1. Complémentation en acides gras poly-insaturés n-3 par voie orale ou entérale [5–22]

Les études qui ont évalué l'effet d'une complémentation acides gras poly-insaturés n-3 (AGPI n-3) chez des malades porteurs d'un cancer dénutris ou cachectiques sont résumées dans le **Tableau 1**. La première étude clinique menée en 1996 par Wigmore et al., [5] sur 18 malades a montré qu'un apport en acides gras n-3 permettait de stabiliser la perte pondérale. Cet apport était réalisé sous la forme de 12 capsules de 1 g contenant chacune 180 mg d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et 120 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA). Alors que l'amaigrissement en moyenne était de 2,9 kg/mois avant le traitement, la prise pondérale était en moyenne de 0,3 kg/mois après trois mois de traitement. Les études ultérieures [13,14,16] comparatives en double insu et avec un effectif plus important de patients n'ont pas confirmé ces résultats prometteurs. En effet, Fearon et al., [14], en utilisant des compléments nutritionnels oraux (CNO) enrichis en acides gras n-3, n'ont pas réussi à montrer, en intention de traiter, une différence significative entre les deux groupes. Après huit semaines de prise en charge, les deux groupes avaient des résultats similaires sur la stabilisation de la perte pondérale : respectivement -0,25 et -0,37 kg/mois pour le groupe traité et pour le groupe témoin. Cependant, l'augmentation des concentrations plasmatiques en EPA, témoin d'une bonne observance, était associée à un gain de poids et de masse maigre. Une absence de bénéfice sur certains symptômes associés à la cachexie (appétit, asthénie, qualité de vie) était retrouvée après deux semaines d'ingestion de capsules enrichies en acides gras n-3, dans l'étude de Bruera et al., [13]. Dans une troisième étude, les résultats, sur la prise pondérale, la qualité de vie et la survie des patients dénutris, obtenus par la prise de compléments nutritionnels oraux (CNO) enrichis en acides gras n-3 étaient similaires à ceux

Tableau 1
Études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en AGPI n-3 chez des malades porteurs d'un cancer dénutris ou cachectiques.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Wigmore [5]	Étude ouverte	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 18)	2,16 g d'EPA + 1,44 g de DHA	Prise pondérale de 0,3 kg/mois	4
Gogos [6]	Prospective, randomisée, non aveugle	Tumeurs solides (<i>n</i> = 60) 50 % de dénutris dans chaque groupe	3,06 g d'EPA et 2,07 g de DHA pendant 6 semaines	Amélioration de l'immunité Amélioration du PS et de la survie avec les oméga 3	1
Barber [8]	Prospective non randomisée, non contrôlée	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 20)	2,2 g d'EPA + 0,96 g de DHA pendant 3 et 7 semaines	Amélioration significative du poids, du Karnofsky, du PS et de l'appétit Survie médiane 170 jours	3
Barber [7]	Prospective, contrôlée, non randomisée	Cancers du pancréas non résecable (<i>n</i> = 36) ; 6 sujets contrôles	2,2 g d'EPA + 1 g de DHA pendant 3 semaines	Amélioration significative du poids dans le groupe traité Pas de modification des paramètres biologiques	2
Burns [9]	Phase 1, Prospective, non contrôlée, non randomisée	Cancers au stade terminal (<i>n</i> = 20)	Doses croissances d'EPA et de DHA pendant un mois	Toxicité digestive à forte dose Dose max tolérée 0,3 g/kg/j Arrêt de la perte de poids, médiane de survie 134 jours	3
Barber [10]	Prospective non randomisée, non aveugle	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 16) ; 6 sujets contrôles	2,2 g d'EPA + 0,96 g de DHA pendant 3 semaines	Amélioration significative du poids (1 kg) portant sur la masse maigre	2
Wigmore [11]	Étude ouverte	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 26)	EPA 1 g puis augmentation jusqu'à 6 g/j pendant 12 semaines	Gain de poids de 0,5 kg en un mois puis stabilisation pondérale	4
Barber [12]	Prospective, non randomisée, non en aveugle, non randomisée	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 20)	2 g d'EPA et 600 Kcal pendant 3 semaines	Amélioration significative du poids (1 kg) Diminution de la protéolyse et de l'IL6, augmentation de l'insulinémie	3
Bruera [13]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Différents cancers avec cachexie (majoritairement digestifs) (<i>n</i> = 30 par groupe)	1,8 g d'EPA + 1,2 g de DHA versus 1 g d'huile d'olive pendant 14 jours	Pas de différence en termes d'appétit, poids, Karnofsky, nausées, vomissements	2
Fearon [14]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 200) ; 105 dans le groupe témoin et 95 dans le groupe expérimental	CNO enrichi ou non en AGPI n-3 (EPA 1,5 g + DHA 1 g) pendant 8 semaines	Stabilisation pondérale dans les deux groupes Supériorité des oméga 3 pour des apports supérieurs à 1,5 g/J (poids, masse maigre, QdV)	1
Burns [15]	Phase 2 Prospective, non contrôlée, non randomisée	Tumeurs solides avec cachexie (<i>n</i> = 43)	7,7 g d'EPA + 2,8 g de DHA pendant 1 à 2 mois	Stabilisation du poids (66 %) Gain de poids (17 %) associé à une amélioration de la QdV	2
Jatoi [16]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Tumeurs solides (<i>n</i> = 421)	2 g d'EPA + 1 g de DHA versus acétate de mégestrol versus les deux	Gain de poids 10 % oméga 3, 18 % mégestrol, 11 % les deux Pas de différence en termes d'appétit et de QdV	1
Moses [17]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers du pancréas non résecables (<i>n</i> = 50)	2 g d'EPA + 0,9 g de DHA	Pas de différence en termes de gain de masse maigre Dépense énergétique et activité physique augmentées dans le groupe AGPI n-3	2
De Luis [18]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers des VADS opérés (<i>n</i> = 73)	CNO avec 1,6 g d'EPA versus arginine	Amélioration du poids et de la composition corporelle dans le groupe AGPI n-3	2
Fearon [19]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers bronchiques ou digestifs (<i>n</i> = 518)	EPA 2 g Ou 4 g versus placebo 8 semaines	Tendance à une amélioration du poids à la dose de 2 g/J et dans le groupe des cancers digestifs Effet sur des paramètres de QdV	1
Read [20]	Prospective, non contrôlée, non randomisée	Cancers colorectaux en cours de chimiothérapie	CNO enrichis en EPA (408 mL/j en moyenne) combien d'EPA ?	Augmentation de l'apport énergétique et prise pondérale moyenne de 2,5 kg en 9 semaines	2

Tableau 1 (Suite)

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Bayram [21]	Prospective, contrôlée, randomisée, non aveugle	Cancers chez l'enfant ($n = 52$: 29 leucémies et 23 tumeurs solides)	CNO (300 Kcal et 16 g de protéines) enrichi en EPA 1,09 g, pendant 3 mois	6,1 % des patients perdent du poids dans le groupe EPA contre 52,6 % dans le groupe témoin Significativement plus de malades en rémission à 6 mois dans le groupe EPA (87,9 % versus 63,2 % : $p = 0,03$)	2
Murphy [22]	Étude prospective ouverte non randomisés (les patients décidaient s'ils acceptaient ou non le traitement par les AGPI n-3)	Cancers pulmonaires non à petites cellules ($n = 40$: 16 dans le groupe EPA et 24 dans le groupe témoin)	Capsules d'EPA : 2,2 g/j	Perte de $2,3 \pm 0,9$ kg dans le groupe témoin, gain de $0,5 \pm 1,0$ kg dans le groupe traité Corrélation entre le gain de masse musculaire et les taux plasmatiques d'EPA	3

observés après un traitement par l'acétate de mégestrol [16]. Les études les plus récentes qui utilisent des compléments nutritionnels enrichis en AGPI n-3 [18,21] montrent des résultats positifs. Les résultats des études de complémentation avec les AGPI n-3 peuvent apparaître discordants. Cependant, il semble que les essais qui utilisent une complémentation intégrée à des CNO avec des apports de l'ordre de 2 g/j d'EPA (sauf dans une étude pédiatrique) donnent les meilleurs résultats (Tableau 1).

Des études référencées au Tableau 1 on peut conclure que :

- chez les malades cachectiques porteurs d'un cancer, une complémentation en AGPI n-3 d'au moins 2 g/j ralentit la perte pondérale. Grade B ;
- à cette posologie, la tolérance est bonne et les effets secondaires mineurs. Grade A ;
- l'utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en AGPI n-3 semble plus efficace qu'une complémentation seule sous la forme de gélules. Grade C ;
- pour être efficace, la durée de la complémentation doit être d'au moins huit semaines. Grade C.

3.2. Complémentation en acides gras poly-insaturés n-3 par voie parentérale

Les études sont limitées à la période périopératoire. Aucune étude n'a évalué spécifiquement l'effet anticachectisant des émulsions lipidiques administrées par voie parentérale chez les malades porteurs d'un cancer dénutris ou cachectiques.

3.3. Effets des autres pharmanutriments sur la cachexie cancéreuse

May et al., [23] ont testé chez 32 malades porteurs d'un cancer et cachectiques l'effet d'une complémentation d'un mélange associant : béta-hydroxyl béta-méthyl butyrate, glutamine et arginine versus un apport standard isoénergétique et isoazoté. Ils ont observé une prise pondérale de $0,96 \pm 0,66$ kg dans le groupe supplémenté versus une perte de $0,26 \pm 0,78$ kg dans le groupe témoin. Le gain de poids se faisait surtout au profit de

la masse maigre. Berk et al., [24] ont testé chez 472 malades porteurs d'un cancer et cachectiques l'effet de cette même complémentation versus un apport standard isoénergétique et isoazoté. L'observance a été mauvaise et seuls 37 % des malades ont terminé l'étude. En intention de traiter, aucune différence en termes de poids et de masse maigre n'a été observée entre les deux groupes.

4. Pharmaconutrition pré-, post- ou périopératoire en chirurgie oncologique programmée

La pharmaconutrition (administrée par voie entérale ou parentérale) a été initialement utilisée chez les polytraumatisés puis en chirurgie carcinologique digestive programmée et en carcinologie des voies aérodigestives (VADS), enfin et parallèlement dans des populations inhomogènes de réanimation (Tableau 2). Les résultats parfois contradictoires sont maintenant suffisamment nombreux et de qualité pour pouvoir faire des recommandations pour la pratique clinique. Les résultats obtenus sont principalement une diminution des complications infectieuses postopératoires, la durée de séjour et secondairement la mortalité qui ne concerne que des sous-groupes encore mal identifiés. Les études médicoéconomiques démontrent un bénéfice certain. Chez les patients les plus graves ou ayant un important retard nutritionnel, les résultats ne sont pas homogènes. Certaines méta-analyses ou revues générales ont traité de l'immunonutrition, mais concernaient des populations mixtes, médicales, chirurgicales, traumatologiques, admises en réanimation. Les résultats concernant les patients chirurgicaux concluent à l'efficacité de l'administration d'une nutrition entérale en termes de réduction de presque 50 % des complications postopératoires, principalement infectieuses [25]. Chez les patients les plus graves ou ayant un important retard nutritionnel, les résultats ne sont pas aussi nets [26]. Les méta-analyses plus spécifiques seront traitées dans le chapitre concerné. Les études prospectives en chirurgie programmée pour cancer sont référencées dans le Tableau 2 [27–60].

Tableau 2
études qui ont évalué l'effet d'une complémentation pré-, post- ou périopératoire en pharmanutriments chez des malades porteurs d'un cancer dénutris ou non.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Daly [27]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 85)	Administration postopératoire de j1 à j7 Impact® versus Diète standard	Réduction des infections : 11,1 % versus 36,6 % et de la DMS de 4,4j	2
Daly [28]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 60)	Nutrition postopératoire par Impact® de j1 à la sortie et 12–16 semaines pendant le traitement néo adjuvant versus diète standard	Réduction des infections 10 % versus 43 % et de la DMS de 6 j	2
Kenler [29]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers digestifs (n = 50)	NE intrajéjunale postopératoire de 7j standard versus oméga-3 (EPA = 3,27 g/j, DHA = 1,48 g/j)	Diminution du nombre total d'infection et du nombre de malades avec infection (p = 0,037)	2
Gianotti [30]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 260)	Nutrition postopératoire de 7 jours A. Diète standard B. Impact® C. NPT	Réduction des complications infectieuses dans le groupe Impact® A. 14,9 % B. 22,9 % C. 27,9 % Durée d'hospitalisation réduite de 3 à 5 jours dans le groupe Impact®	2
Senkal [31]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers digestifs (n = 154)	Nutrition postopératoire, durée non précisée A. Impact® B. Diète standard	Réduction des complications postopératoires tardives (> 5j) 29,4 % versus 54 % (p < 0,05) Réduction du coût de l'hospitalisation	1
Braga [32]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 166)	Nutrition postopératoire de 7 jours A. Impact® B. Diète standard C. NPT	Réduction des complications infectieuses dans le groupe Impact® A : 16,3 % ; B : 23,8 % C : 28,5 % DMS diminuée par rapport à la NP	2
Senkal [33]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers digestifs (n = 154)	Impact® versus standard 7 jours en préopératoire et 7 jours en post-op	Réduction des complications infectieuses 18 % versus 36 % (p = 0,05) Réduction du coût	1
Gianotti [34]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 206)	Impact® versus standard 7 jours en préopératoire et 7 jours en post-op	Réduction des complications infectieuses 14 % versus 30 % (p = 0,009)	1
Gianotti [35]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers du pancréas (DPC ; n = 212)	Au moins une semaine et poursuivie jusqu'à une prise alimentaire de 800 kcal/j A : NE standard ; B : Impact® C : NP	Réduction des complications infectieuses : A 33,8 % ; B : 43,8 % ; C : 58,8 % p = 0,005 Diminution de la durée d'hospitalisation 15,1 versus 17 versus 18,8 j	1
Riso [36]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers des VADS (n = 44)	NE post op NE standard versus NE enrichie en arginine	Complications totales (13 % versus 23,8 % : NS)	2
Braga [37]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 150)	A. Rien en pré-op, standard en post-op B. Impact® en pré-op, standard post-op C. Impact® pré- et post-op (jusqu'à alimentation orale > 50 % des besoins)	Réduction des complications totales et infectieuses (groupe C 18 % versus groupe A 42 % : p < 0,05) DMS du groupe C réduite par rapport au groupe A	1
Braga [38]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers colorectaux (n = 200)	A. Impact® péri-op (1000 mL en pré-op. ; 5 j et en post-op par jéjuno) B. Impact® pré-op. (1000 mL/j, 5 j) C. Contrôle pré-op. (1000 mL d'une boisson standard 5 J) D. Pas de nutrition pré- et post-op	Diminution dans les groupes A et B (12 % et 10 %) versus C et D (32 % et 30 %) (p < 0,04) Diminution de la DMS dans les groupes A et B	1

Tableau 2 (Suite)

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Gianotti [39]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs ($n = 305$)	A. Impact [®] pré-op. B. Impact [®] pré-op de 5 j/Impact [®] post-op. C. Rien en pré- et post-op	Réduction des complications infectieuses : A. (14 %) versus C (31 %) $p = 0,006$ B. (16 %) versus C (31 %) ($p = 0,02$) A versus B, ns. Réduction de la DMS de 3 à 4 jours (A et B versus C)	1
Farreras [40]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers gastriques ($n = 60$)	NE intrajéjunale post-op de 7 jours Impact [®] Vs Contrôle isocal, isoN	Fistule : 16,6 % versus 0 % ($p < 0,03$) Retard de cicatrisation 26,7 % versus 0 % ($p < 0,005$) Complications infectieuses 30 % versus 6,7 % ($p < 0,01$)	1
Horie [41]	Prospective, non contrôlée	Cancers colorectaux ($n = 67$)	Impact [®] 750 mL 5 j pré-op versus alimentation habituelle	Diminution des infections du site opératoire : 0 % versus 14,7 % ($p < 0,05$)	3
Jo [42]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	DPC pour ampullome ($n = 60$)	NP post-op enrichie en glutamine (0,2 g/kg/j) versus NP contrôle	Pas de réduction des complications 37,5 % versus 28,6 % (ns)	2
Xu [43]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers colorectaux et gastriques ($n = 60$)	NE post-op de 7 jours Impact [®] versus standard	Diminutions des complications 6,7 % versus 26 % ($p < 0,05$)	2
Giger [44]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers pancréas et estomac ($n = 46$)	A Impact [®] , 1000 mL/j 7 j pré-op B Impact [®] , 1000 mL/j, 7 j pré-op. + Impact [®] glycine, 1000 mL/j 2 j pré-op C pas de pré-op Tous : Impact [®] 7 j post-op	Tendance à la réduction des complications dans les groupes pré-op A : 14 % ; B : 29 % ; C : 67 % Diminution de la DMS A et B versus C	2
Oguz [45]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers colorectaux ($n = 109$)	Nutrition entérale post-op + GLN 1 g/kg/j IV versus NE seule	Diminution des abcès de paroi ($p < 0,038$), des abcès profonds ($p < 0,044$) et des retards de cicatrisation ($p < 0,044$) Diminution de la DMS ($p < 0,001$)	2
Takechi [46]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancer de l'œsophage ($n = 40$)	A. Nutrition entérale standard, 14 jrs post-op. B. Nutrition entérale avec Impact [®] , 14 jrs Postopératoire C. Nutrition 5 j pré et 14 j post-op avec Impact [®]	Diminution NS des complications totales : 45 % versus 50 % versus 21 % ; infections de paroi ($p = 0,067$) ; pneumopathies 14 % versus 33 versus 25 % (NS)	2
Wichmann [47]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers digestifs ($n = 206$)	NP post-op de 5 jours standard versus émulsion lipidique contenant des acides gras n-3	Morbidité identique entre les deux groupes. Réduction de 5 jours de la durée d'hospitalisation dans le groupe immunonutrition ($p = 0,006$)	1
Klek [48]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs ($n = 205$)	Nutrition post-op : NE standard versus NE enrichie en arginine versus NP standard versus NP enrichie en huile de poisson et en glutamine	Pas de différence entre les groupes	2
Klek [49]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers de l'estomac et du pancréas ($n = 196$)	NE post-op précoce : mélange enrichi en glutamine (10,2 g/100 mL) et arginine (6,7 g/100 mL) versus standard	Pas de différence entre les groupes	1
Liang [50]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancer colo-rectal ($n = 42$)	NP post-op standard versus enrichie en huile de poisson	Pas de différence entre les groupes. DMS non significativement différente entre les groupes	2

Tableau 2 (Suite)

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
De Luis [51]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers des VADS opérés (i = 72)	NE supplémenté en arginine (20 g/j) versus NE iso-énergétique et iso-azotée	Incidence de la diarrhée non différente entre le groupe arginine et contrôle (7,89 % versus 5,88 %) Complications infectieuses identiques (23,6 % versus 20,6 %), réduction des fistules (5,2 % versus 17,6 % : $p = 0,026$) et de la durée d'hospitalisation	1
Gianotti [52]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (n = 428)	Glutamine (0,4 g/kg/j de j-1 à j5) + glucosé versus glucosé	Pas de différence entre les groupes	1
Gunerhan [53]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers digestifs (i = 42)	A : Impact® pré-op 7j B. Rien C. NE standard pré-op 7 J	Pas de différence entre les groupes	2
Ryan [54]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancer de l'œsophage (n = 53)	NE standard ou enrichie en EPA (2,2 g/j) de J-5 à J0(per os) puis de J0 à J21 (jéjunostomie)	Pas de différence entre les groupes pour les complications Perte de masse maigre plus importante chez les contrôles (1,9 kg $p = 0,03$)	2
Sorensen [55]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers des VADS (n = 15)	Impact® ou Impact Glutamine et pré(7j) et post-op (7j) versus standard	Pas de différence entre les groupes	2
Buijs [56]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers des VADS (n = 32)	NE enrichie en arginine versus NE standard	Amélioration de la survie globale ($p = 0,019$) et de la survie sans récurrence ($p = 0,027$) dans le groupe arginine	2
Fekelis [57]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers des VADS (n = 40)	A : Impact® de J-5 à J0 puis de J0 à J8 B : NE standard de J0 à J8	Pas de différence entre les groupes Moins de complications chez les malades dénutris (post hoc)	2
Jiang [58]	Prospective, contrôlée, randomisée,	Cancers digestifs (n = 206)	Administration post-op d'huile de soja ou d'un mélange soja + acides gras n-3	Tendance à une réduction des complications infectieuses ($p = 0,066$) Coût identique entre les groupes	2
Klek [59]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancer de l'estomac ou du pancréas (n = 305)	NP pré-op standard pour tous les malades puis NE intrajéjunale débutée à la 6 ^e heure post-op jusqu'à J7 : NE standard versus NE enrichie en glutamine (10,2 g/100 mL) et arginine (6,7 g/100 mL) et AGPI n-3 versus standard	Réduction des complications totales (33,5 % versus 47,1 % ; $p = 0,016$) et des complications infectieuses (28,3 % versus 39,2 % ; $p = 0,043$) Diminution de la mortalité dans le groupe immunonutrition (1,3 % versus 5,9 % ; $p = 0,03$)	1
Sodergren [60]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers de l'œsophage et de l'estomac (n = 44)	Immunonutrition entérale (arginine, glutamine et acides gras n-3) versus NE standard débutée en post-op jusqu'à J5 à J15	Pas de différence entre les groupes	2

4.1. Nutrition périopératoire avec un mélange de pharmanutriments (arginine, acides gras oméga-3, nucléotides, micronutriments)

La grande majorité des études a évalué l'intérêt d'une complémentation pré-, post- ou pré- et postopératoire d'un mélange pharmanutriments (arginine, glutamine, AGPI n-3, nucléotides, micronutriments) commercialisé par la société Nestlé sous le nom d'Impact®.

4.1.1. Études réalisées avec l'Impact® oral et/ou entéral

La première étude de Daly (1992) est une étude prospective contrôlée randomisée (PCR) et a inclus 85 malades opérés d'un cancer des voies digestives supérieures [27]. Environ 30 % des patients étaient dénutris. Le groupe Impact® a été comparé à un groupe qui recevait un mélange standard isoénergétique et isoazoté pendant sept jours postopératoires. Les complications infectieuses totales et les abcès de paroi étaient moins fréquents dans le groupe traité et la durée de séjour était plus courte dans

ce groupe. Dans l'étude suivante, PRC de Daly et al., en chirurgie carcinologique, les patients dont plus d'un tiers étaient également dénutris avant l'intervention, la nutrition par jéjunostomie a apporté l'Impact® en postopératoire dès j1 et jusqu'à la sortie comparativement à une NE standard [28]. La mortalité n'était pas différente. Les complications postopératoires infectieuses étaient moins nombreuses dans le groupe traité (10 % versus 43 %, $p < 0,05$) ainsi que la durée d'hospitalisation ($16 \pm 0,9$ versus $22 \pm 2,9$ j, $p < 0,02$). Cette étude a confirmé l'étude précédente du même groupe et a comporté une étude sur la période couvrant les traitements adjuvants. L'étude multicentrique PCR en double insu de Senkal et al., [31] a inclus 154 patients en postopératoire d'une chirurgie carcinologique digestive (œsophage, estomac et pancréas). Un groupe recevait une immunonutrition (Impact®) par voie entérale, le second un mélange standard isoénergétique et isoazotée. Globalement, le nombre total de complications n'était pas différents entre les deux groupes; les complications tardives (au-delà du deuxième jour postopératoire) étaient moins fréquentes dans le groupe traité (cinq versus 13, $p < 0,05$). Une étude économique a montré que le groupe traité avait un coût total de prise en charge diminué de plus de 30 %. L'étude PCR de Braga [32] a inclus 166 patients en postopératoire d'une chirurgie carcinologique gastrique ou pancréatique. Trois groupes ont été constitués : groupe A : immunonutrition entérale par Impact®, groupe B : nutrition entérale standard, et groupe C : nutrition parentérale. La nutrition, isoénergétique et isoazotée a été débütée à la 12^e heure postopératoire à la hauteur de 25 kcal/kg par jour et poursuivie pendant au moins sept jours. Globalement, les complications infectieuses n'étaient pas significativement différentes. Mais dans une analyse a posteriori, dans le groupe des dénutris, les complications infectieuses étaient diminuées par rapport au groupe nourri par voie parentérale et le sepsis score était moins élevé. Senkal et al. ont réalisé une autre étude PCR en double insu [33] chez des patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique sus-mésocolique (œsophage, estomac et pancréas). Les patients recevaient pendant cinq jours préopératoires soit 1000 mL d'Impact® soit le même volume d'une boisson standard. En postopératoire, les patients recevaient les mêmes traitements pendant dix jours. Le nombre de complications était diminué dans le groupe Impact® (14 versus 27, $p < 0,05$). Les coûts totaux étaient diminués de moitié dans le groupe traité. L'étude PCR en double insu de Braga [61] a inclus 206 patients opérés d'un cancer gastrique, pancréatique ou colique. Environ 25 % des patients dans chaque groupe étaient dénutris. Les patients ont reçu soit 1000 mL/j d'Impact® pendant sept jours préopératoires ou 1000 mL/j d'une boisson standard. En postopératoire, les traitements étaient poursuivis et administrés par jéjunostomie. Les complications totales étaient moins fréquentes dans le groupe traité. Une analyse a posteriori réalisée en fonction de l'état nutritionnel initial a montré que les complications infectieuses étaient moins fréquentes dans le groupe traité. Globalement, la durée de séjour était également plus courte. L'analyse économique réalisée l'année suivante par Gianotti et al., [34] a montré une économie de 2386 euros par patient sans complication. L'étude PCR de Gianotti et al. publiée en 2000 [35] a inclus 212 patients en postopératoire d'une

duodéno pancréatectomie céphalique pour cancer. Un groupe traité par Impact® par voie entérale a été comparé à un groupe entéral témoin et un groupe parentéral. Les trois groupes de patients recevaient une nutrition isoénergétique et isoazotée pendant au moins huit jours. La mortalité n'était pas différente. Les complications totales étaient moins fréquentes dans le groupe Impact® que dans le groupe parentéral. Le score de sepsis était plus bas dans le groupe expérimental que dans les deux autres groupes et on observait une diminution de la durée de séjour. Une étude PCR de Braga [37] a inclus 150 malades dénutris opérés pour une pathologie carcinologique gastrique, pancréatique ou colique. Trois groupes ont été constitués : le groupe témoin recevait une nutrition entérale standard postopératoire ; le second groupe recevait 1000 mL d'Impact® préopératoire pendant sept jours et un produit standard en postopératoire ; le troisième groupe recevait une immunonutrition en pré- et postopératoire. L'incidence des complications infectieuses était la plus faible dans le groupe périopératoire. La durée de séjour était diminuée dans les deux groupes traités par Impact®. Une autre étude PCR de Braga [38] complète les études précédentes de la même équipe. Deux cents patients opérés pour un cancer colique ou rectal, et non dénutris ont été tirés au sort. Ils recevaient 1000 mL/j d'Impact® pendant cinq jours en préopératoire ou en pré- et postopératoire ; les groupes témoins recevaient soit une boisson standard en préopératoire soit aucune nutrition. Les complications infectieuses étaient diminuées dans les deux groupes traités. L'étude PCR pivotale de Gianotti et al. a inclus 305 patients, non dénutris, opérés pour un cancer digestif (œsophage, estomac, pancréas et colorectum). Trois groupes ont reçu respectivement 1000 mL/j d'Impact® en préopératoire pendant cinq jours sans nutrition postopératoire (groupe A), le même traitement en préopératoire et Impact® en postopératoire par jéjunostomie (groupe B), aucun traitement nutritionnel en pré- et postopératoire (groupe C). L'incidence des complications infectieuses n'était pas différente entre le groupe A et le groupe B (13,7 % versus 15,8 %) et inférieure au groupe témoin (30,4 % ; $p < 0,01$). La durée de séjour était également réduite dans les deux groupes traités comparativement au groupe témoin. Cette étude démontre que l'immunonutrition préopératoire a le même effet qu'une immunonutrition périopératoire. Une étude économique réalisée à partir de l'étude prospective a démontré le bénéfice financier en raison de la diminution des complications observées et de la diminution de la durée d'hospitalisation [62]. Dans l'étude PCR en double insu de Ferreras [40], 60 patients ont été randomisés pour recevoir une nutrition entérale postopératoire d'une chirurgie pour cancer gastrique. La nutrition par Impact® a été administrée par un cathéter de jéjunostomie pendant sept jours. Le groupe témoin recevait une alimentation isoénergétique et isoazotée. L'effectif a été calculé en fonction du critère principal de jugement (concentration d'hydroxyproline dans le tissu sous-cutané — critère de cicatrisation). Dans le groupe traité, la concentration d'hydroxyproline était plus élevée ($p < 0,058$). Mais surtout, le nombre de fistules était nul comparé au groupe témoin ($p < 0,03$) et les complications infectieuses étaient moins fréquentes ($p < 0,01$) ainsi que les retards de cicatrisation ($p < 0,005$). L'étude prospective non

randomisée de Horie [41] a inclus 67 patients opérés d'un cancer colorectal. Les patients ont reçu au cours des cinq jours préopératoires, soit 750 mL/j d'Impact[®], soit leur alimentation habituelle non complétement. Aucun des patients n'était dénutri avant l'intervention. Tous les patients ont repris une alimentation orale dès le troisième jour. Au terme de l'étude, aucune complication infectieuse du site opératoire n'a été observée par rapport au groupe témoin (0 % versus 14,7 %, $p < 0,05$). L'étude PCR de Xu et al. [43] a inclus 60 patients opérés d'un cancer colorectal ou gastrique. Les patients ont reçu pendant sept jours préopératoires soit une nutrition standard soit de l'Impact[®] par une sonde de nutrition nasogastrique à la concentration de 25 kcal/kg par jour. L'état nutritionnel préopératoire n'est pas précisé. Les complications postopératoires totales étaient moins élevées dans le groupe traité et la durée de séjour est significativement plus courte. L'étude PCR de Giger [44] a inclus 46 patients opérés d'une chirurgie digestive carcinologique gastrique et pancréatique. Les patients avaient une dénutrition préopératoire dans plus de 50 % des cas. Ils ont été répartis en trois groupes : un groupe avec une nutrition préopératoire par 1000 mL/j d'Impact[®] pendant cinq jours, un groupe recevant 1000 mL avec Impact[®] enrichi en glycine pendant deux jours et un groupe témoin qui ne recevait de l'Impact[®] que pendant sept jours en postopératoire. Les marqueurs de l'inflammation étaient plus bas dans le groupe traité (CRP, IL-6 et TNF-alpha) et les complications infectieuses étaient moins fréquentes (tendance sur ce petit échantillon). Dans une autre étude [46], des patients opérés d'un cancer de l'œsophage ($n = 40$) ont été randomisés pour recevoir en postopératoire pendant 14 jours soit une nutrition entérale standard, soit de l'Impact[®] soit dans un troisième groupe, l'Impact[®] en préopératoire pendant cinq jours et en postopératoire pendant 14 jours [39]. Les complications totales n'étaient pas différentes dans cette étude de faible effectif. Dans l'étude PCR de Helminen et al. [63], 100 malades ont été opérés d'une chirurgie carcinologique et non carcinologique digestive. La plupart des patients n'étaient pas dénutris (22 % avaient une albuminémie inférieure à 35 g/L). Les patients ont consommé en préopératoire 12–15 doses d'Oral Impact[®]. En postopératoire ils devaient consommer, après la reprise de l'alimentation, le même produit (30 % ont consommé au moins 11 doses). Le nombre de complications était non différent entre les deux groupes (14 versus 12). Cette étude est de faible puissance (une diminution de 30 à 20 % du nombre de complications nécessiterait au moins 310 patients inclus). Enfin, récemment, Fekelis et al. [57] ont randomisé 40 malades opérés d'un cancer des VADS pour recevoir de l'Impact[®] de j-5 à j0 puis de j0 à j8 ; le groupe témoin recevait une NE standard de j0 à j8. Aucune différence en termes de complications n'a été observée dans cette étude de faible effectif. Une analyse a posteriori a montré que chez les malades dénutris, l'immunonutrition réduisait les complications.

La synthèse de ces études fait clairement apparaître un bénéfice en faveur de l'immunonutrition périopératoire particulièrement en chirurgie digestive carcinologique avec un niveau de preuve élevé (réduction d'environ 50 % des complications postopératoires).

4.1.2. Cas particulier de la chirurgie des voies aérodigestives

Dans l'étude prospective, contrôlée, randomisée de Riso et al. [36], des patients opérés d'un cancer des VADS ont été traités en postopératoire soit par une nutrition enrichie en arginine (Nutrison Intensive[®]), soit par un produit isoénergétique et isoazoté (Nutrison Protéine Plus[®], Nutricia). La nutrition a été administrée dès la 24^e heure par une sonde posée en peropératoire jusqu'à des apports fixés à 31 kcal/kg par jour. Jusqu'au palier, les patients ont reçu une nutrition parentérale complémentaire. Les patients étaient dénutris dans environ 29 % des cas. Aucune différence n'a été globalement observée pour la fréquence des complications ou la durée de séjour. En revanche, dans le groupe des dénutris, les complications étaient significativement moins fréquentes et la durée de séjour moins longue dans le groupe traité. Dans une étude PCR réalisée en double insu, Sorensen et al. [55] ont traité pendant sept jours pré- et postopératoires des patients opérés d'un cancer des VADS. Les patients traités ($n = 8$) ont reçu pendant sept jours en préopératoire soit 1000 mL/j d'Impact[®], soit de l'Impact Glutamine[®] et les témoins Isosource 1,5[®]. Les mêmes produits ont été prescrits pendant les sept premiers jours postopératoires. Les patients étaient considérés comme non dénutris (moins de 10 % de perte de poids au cours des six derniers mois et albuminémie non différente entre les deux groupes et supérieure à 38 g/L). Aucune différence n'a été observée entre les groupes pour la mortalité, les temps de cicatrisation ou les complications mineures ou majeures. Cette étude pilote manque de puissance. Une méta-analyse de Stableforth et al. [64] a réuni les études en chirurgie de la tête et du cou des patients soumis à une pharmaconutrition périopératoire. Les études ont des effectifs faibles. La nutrition est le plus souvent réalisée en postopératoire. Le nombre de complications infectieuses et le nombre de fistules ne sont pas différents à l'exception d'une étude dans le groupe dénutri. La durée de séjour est significativement réduite de 3,5 jours en moyenne. Aucune différence observée en termes de qualité de vie ou de décès.

Une étude récente [51] non prise en compte dans la méta-analyse a évalué l'intérêt d'une NE postopératoire supplémentée en arginine (20 g/j) versus une NE isoénergétique et isoazotée chez 72 malades opérés d'un cancer des VADS. La tolérance des deux mélanges était identique, de même que le taux de complications postopératoires (23,6 % versus 20,6 %). En revanche, le groupe supplémenté en arginine présentait moins de fistules (5,2 % versus 17,6 % ; $p = 0,026$) et la durée d'hospitalisation était réduite de 12 jours ($p = 0,03$). Enfin une étude publiée en 2010 [57] a évalué dans un travail PCR en double insu une NE enrichie en arginine versus une NE standard chez 32 malades dans les suites de la chirurgie. Une amélioration de la survie globale ($p = 0,019$) et de la survie sans récurrence ($p = 0,027$) était observée dans le groupe arginine. Les études récentes qui utilisent l'arginine à dose élevée en NE après chirurgie pour cancer des VADS suggèrent un bénéfice de cette complémentation.

4.1.3. Autres mélanges administrés par voie orale ou entérale

Dans l'étude PCR de Klek [49], 196 patients opérés d'un cancer de l'estomac ou du pancréas ont reçu par voie entérale une immunonutrition associant arginine et glutamine ou une nutrition isoénergétique, isoprotidique pendant sept jours postopératoires. Environ 20 % des patients étaient dénutris en préopératoire sur la valeur du poids ou l'existence d'une perte de poids récente. Aucune différence n'a été mise en évidence pour la mortalité, les complications chirurgicales ou infectieuses, la durée de séjour. La nutrition reçue dans chaque groupe paraît déséquilibrée (médiane des apports énergétiques dans le groupe témoin : 2000 Kcal/j, versus 1600 Kcal/j dans le groupe traité). Dans une autre étude du même groupe [59] sur la même population, les malades recevaient une NP standard préopératoire puis étaient randomisés en postopératoire pour recevoir une NE intrajéjunale précoce standard ou enrichie en arginine et glutamine et AGPI n-3. Les auteurs ont démontré une réduction des complications totales (33,5 % versus 47,1 % ; $p=0,016$) et des complications infectieuses (28,3 % versus 39,2 % ; $p=0,043$) ainsi qu'une diminution de la mortalité dans le groupe pharmaconutrition (1,3 % versus 5,9 % ; $p=0,03$).

4.1.4. Méta-analyses réalisées à l'aide de mélanges de pharmaconutriments administrés par voie orale ou entérale

La méta-analyse de Heys et al. [65] a été réalisée à partir de 11 études PCR évaluant 1009 patients dont 497 patients chirurgicaux avec un cancer digestif, tous traités par une immunonutrition (Impact[®] ou Immun-Aid[®], ce dernier non disponible en France). Les patients traités en postopératoire, avaient une diminution de l'incidence des complications infectieuses (Odd Ratio = 0,47 [0,30,0,73]) et de la durée d'hospitalisation. Aucune différence n'a été observée sur la mortalité. La méta-analyse de Beale et al. [66] a été réalisée à partir de 12 études PCR qui ont inclus 1492 patients. La moitié des études concernait des patients chirurgicaux et les autres des pathologies médicochirurgicales ou traumatologiques. Les mêmes nutriments (Impact[®] et Immun-Aid[®]) ont été utilisés. Les conclusions sont naturellement similaires, il n'est pas noté de différence sur la mortalité, mais une diminution d'environ 50 % des complications infectieuses totales et de la durée de séjour. La méta-analyse de Heyland et al., [67] a été réalisée à partir de 22 études PCR avec un total de 2419 patients. Les études ont été réalisées chez des patients recevant une nutrition entérale avec des immunonutriments (Impact[®], Immun-Aid[®] ou des formules expérimentales). Sur les neuf études réalisées en chirurgie, la nutrition a été essentiellement administrée en postopératoire (cinq fois), ou en périopératoire (trois fois) et une seule fois en préopératoire. Aucun effet n'a été observé sur la mortalité. Dans le sous-groupe chirurgical, l'incidence des complications infectieuses était diminuée dans le groupe traité (RR, 0,53 ; IC 95 %, 0,42–0,68) ; cette diminution n'est pas observée chez les patients de réanimation. La durée de séjour était également réduite de 3,39 jours dans le sous-groupe chirurgical traité. La méta-analyse de Montejo et al. [68] a été réalisée à partir de 26 études PCR dont neuf ont concerné des patients chirurgicaux exclusivement. Les patients ont tous reçu une nutrition

entérale avec des immunonutriments (Impact[®], Immun-Aid[®], Perative[®], Oxepa[®] ou Alitraq[®]). La mortalité n'était pas diminuée. L'incidence des infections du site opératoire (abcès de paroi ou abcès profonds) était diminuée dans les mêmes proportions que dans les analyses précédentes (OR : 0,46, IC 95 % : 0,30–0,69 ; $p < 0,003$). Pour les autres critères (complications non-infectieuses, durée de ventilation, durée de séjour, coûts) l'analyse en sous-groupe n'a pas été réalisée. La revue générale de McCowen et Bistrian publiée en 2003 [26] a réuni l'ensemble des études concernant la chirurgie carcinologique. Elles étaient, à cette date, au nombre de 18. Elles ont toutes été réalisées avec une immunonutrition par Impact[®] administrée par voie entérale sauf une. Les auteurs concluent au bénéfice d'une immunonutrition administrée avant, ou avant et après l'intervention en termes de diminution des complications infectieuses postopératoires. La méta-analyse de Waitzberg et al. porte sur 17 études ayant testé l'effet d'une immunonutrition orale et/ou entérale, pré-, post- ou périopératoire d'une chirurgie programmée carcinologique [69]. Les complications infectieuses postopératoires du site opératoire et les infections pulmonaires étaient diminuées par une nutrition pré- et ou périopératoire par Impact[®] administré pendant cinq à sept jours avec des apports compris entre 500 et 1000 mL/j. La nutrition postopératoire seule ne permet pas d'obtenir les mêmes effets. Une dernière méta-analyse publiée en juillet 2010 confirme les résultats des études citées précédemment [70].

4.2. Effets de la glutamine en postopératoire

Une étude PCR a démontré que l'administration de glutamine en postopératoire permettait d'obtenir des profils d'acides aminés identiques, que la glutamine soit administrée par voie entérale ou parentérale [71]. Morlion et al. [72] ont étudié 28 malades après chirurgie colorectale pour cancer. Ils ont été randomisés pour recevoir une NP isoénergétique et isoazotée enrichie ou non en glutamine (0,24 g/kg par jour) pendant cinq jours. Les malades sous glutamine présentaient une meilleure balance azotée cumulative et une durée d'hospitalisation réduite de 6,2 jours. La méta-analyse de Novak et al. [73] a été réalisée à partir de 14 études PCR et, a priori, par sous-groupes. Huit études chirurgicales (dont cinq en chirurgie carcinologique digestive, une en chirurgie de l'aorte abdominale, une en chirurgie urologique et une en chirurgie digestive mixte) ont été individualisées. Tous les patients ont reçu la glutamine par voie parentérale en postopératoire, à des posologies comprises entre 0,18 et 0,50 g glutamine/kg par jour. Il n'a pas été observé de différence pour la mortalité, mais une diminution significative des complications infectieuses et de la durée de séjour. Les posologies requises pour observer un effet semblent être au moins égales à 0,2 g/kg par jour de glutamine. Une revue générale de Wischmeyer et al. [74] conclut que la glutamine administrée le plus souvent par voie parentérale et à des posologies élevées (supérieures à 0,2 g/kg par jour) diminue la mortalité (25 %), la morbidité infectieuse (20 %) et la durée de séjour en réanimation (quatre jours en moyenne) des patients agressés de réanimation. Cependant les études ont inclus des pathologies médicales et chirurgicales, ce qui rend difficile des recommandations exclusivement applicables à la

population chirurgicale. L'étude PCR de Goeters et al. [75] a inclus 144 patients de chirurgie variée (digestive, vasculaire et quelques traumatismes) qui ont bénéficié d'une nutrition parentérale postopératoire enrichie en glutamine à la posologie de 0,3 g/kg par jour [20]. Un sous-groupe ($n = 95$) a été traité pendant cinq jours ou plus et un autre ($n = 68$) pendant neuf jours ou plus. Dans ce dernier groupe, la mortalité à six mois, comparée au groupe témoin, était significativement plus basse. Aucun détail n'est donné sur les complications intercurrentes. La durée de séjour n'était pas différente entre les deux groupes. L'étude PCR de Déchelotte [76] a inclus des pathologies mixtes dont 65 patients/114 ayant présenté une complication chirurgicale (19 péritonites, 28 résections digestives pour cancer et 18 autres résections). La nutrition parentérale postopératoire comportait 0,5 g de glutamine/kg par jour. Les groupes chirurgicaux et non chirurgicaux n'ont pas été analysés séparément. La mortalité globale n'était pas différente par rapport au groupe témoin. Dans le groupe traité, il a été observé moins de complications infectieuses (0,45/patient versus 0,71/patient dans le groupe témoin). L'hyperglycémie et la demande en insuline étaient moins fréquentes dans le groupe traité. L'étude PCR en double insu de Jo et al. [42] avait prévu d'inclure 143 malades bénéficiant d'une duodéno pancréatectomie pour cancer. Les patients ont reçu soit 0,2 g/kg par jour de glutamine soit une solution isoazotée d'acides aminés dans le cadre d'une nutrition parentérale administrée deux jours avant et cinq jours après l'intervention. Le pourcentage de complications directement liées à la chirurgie ou celui des complications totales n'était pas différent (37,5 % versus 28,6 % ; NS). La durée de séjour était également non différente. Dans cette étude, seulement 32 et 28 patients ont été inclus en raison de la rupture d'approvisionnement du produit par le promoteur ; cela explique le manque de puissance de l'étude. L'apport en glutamine était également faible par rapport aux études qui montrent un effet clinique. L'étude PCR de Oguz et al. a inclus 109 patients bénéficiant d'une chirurgie programmée d'un cancer colorectal [45]. La glutamine a été administrée par voie parentérale à dose élevée (1 g/kg par jour) en complément d'une nutrition entérale. La nutrition postopératoire a été administrée pendant environ une semaine dans les deux groupes. Dans le groupe traité, il a été observé moins d'abcès de paroi, d'abcès profond ou de déhiscence pariétale et la durée de séjour était moins longue. Il n'a pas été observé de différence dans le pourcentage de fistule anastomotique. Yeh et al. [77] ont comparé chez 70 malades une NP postopératoire enrichie en glutamine à une NP standard. Le groupe qui recevait la glutamine a présenté moins d'immunodépression postopératoire que le groupe témoin sans différence significative en termes d'infection et de morbidité postopératoire. L'étude PCR multicentrique de Gianotti et al. a inclus 428 patients non dénutris ayant bénéficié d'une nutrition périopératoire pour chirurgie programmée carcinologique majeure [52]. Les patients ont reçu, par voie parentérale, 0,25 g/kg par jour de glutamine dans une solution glucidique mais sans nutrition artificielle dans la mesure où ils n'étaient pas dénutris et avaient une reprise alimentaire orale prévue avant le septième jour. La glutamine a été administrée la veille de l'intervention et pendant au moins cinq jours en postopératoire. Aucune différence n'a été observée entre les

groupes en termes de complications totales, infectieuses, durée de séjour.

4.3. Place des émulsions lipidiques par voie parentérale en postopératoire

En période postopératoire, l'administration d'émulsions lipidiques enrichies en huile de poissons à court terme ne semble pas avoir d'effets sur l'hémostase [78]. Elle reproduit les modulations attendues sur le métabolisme des eicosanoïdes [79,80], améliore la fonction hépatique et pancréatique [81] et réduit l'immunosuppression induite par une chimiothérapie postopératoire [82]. Une étude contrôlée récente qui a comparé une émulsion lipidique enrichie en huile de poisson à une émulsion d'huile de soja chez 256 malades après chirurgie digestive majeure a démontré une réduction de la durée d'hospitalisation chez les malades traités avec l'huile de poisson (17,2 versus 21,9 jours ; $p = 0,0061$) [47]. Liang et al. [50] ont randomisé 42 malades opérés d'un cancer colorectal pour recevoir en postopératoire une NP standard versus une NP enrichie en acides gras n-3. Il n'a pas été observé de différence en termes de complication infectieuse ou de mortalité. Jiang et al., [58] ont randomisé 206 malades opérés d'un cancer digestif pour recevoir en postopératoire une NP standard versus une NP enrichie en acides gras n-3. Il y a eu moins de complications infectieuses (quatre versus 12 à j8 ; $p = 0,066$) et la durée d'hospitalisation était réduite de deux jours dans le groupe acides gras n-3.

5. Pharmaconutrition au cours des chimiothérapies et des radio-chimiothérapies

5.1. Pharmaconutrition au cours des greffes de moelle

Au cours des greffes de moelle, la pharmaconutrition, et en particulier la glutamine, a fait l'objet de 17 études qui ont évalué l'intérêt d'une complémentation en glutamine (Tableau 3) [83–99]. Ces études sont pour l'ensemble de bonne qualité malgré un nombre de malades en général faible. En revanche, il faut noter une grande hétérogénéité entre ces études puisque la glutamine a été apportée par voie orale ou parentérale. Lorsque la complémentation était parentérale, les doses variaient du simple au double, de même que la durée d'administration. Enfin, si dans quelques études la population était homogène (allogreffe pour maladie hématologique), dans beaucoup d'études elle était très hétérogène et des malades avec allo- et autogreffes étaient étudiés ensemble, de même il pouvait s'agir soit d'affections hématologiques soit plus rarement de tumeurs solides.

5.1.1. Complémentation par voie parentérale

L'étude la plus connue, celle de Ziegler et al. [83], a comparé, dans un travail PCR en double insu chez des malades qui bénéficiaient d'une allogreffe le plus souvent pour leucémie, une NP standard à une NP enrichie en dipeptide de glutamine (0,57 g/kg par jour de glutamine). Les apports étaient isoénergétiques et isoazotés dans les deux groupes. La complémentation en glutamine a entraîné une amélioration de la balance azotée cumulative sur sept jours ($-9,7 \pm 3,4$ g versus $-29,6 \pm 8,6$ g :

Tableau 3
Études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine au cours des greffes de moelle.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Ziegler [83]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo greffe ($n = 45$)	NP versus NP + GLU (0,57 g/kg/j)	Réduction des infections 12,5 % versus 48,8 % et de la DMS de 7 j	1
Schloerb [84]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo et auto greffes ($n = 29$)	NP versus NP + GLN (0,97 g/kg/j)	Réduction de la DMS de 5,8 jours, pas de différence en termes d'infection et de morbidité	2
Jebb [85]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Auto greffes ($n = 28$)	GLN oral (16 g/j ; 0,21 g/kg/j) versus placebo	Pas de différences en termes de mucite, diarrhée et morbidité	2
Anderson [86]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo ($n = 106$) et auto ($n = 87$) greffes ; 62 tumeurs solides	1 g/m ² (0,11 g/kg/j) 4 fois/j versus placebo	Réduction des douleurs buccales et des morphiniques en cas d'allogreffe, résultat inverse en cas d'autogreffe Survie à 28 j améliorée (100 % versus 92,6 % ; $p = 0,006$)	1
Brown [87]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo et auto greffes ($n = 34$)	NP versus NP + GLN (0,47 g/kg/j)	Moindre réduction de l'albuminémie et de la protéine C dans le groupe GLN	2
Schloerb [88]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo et auto greffes ($n = 66$ dont 23 tumeurs solides)	GLN versus Glycine oral (0,4 mg/kg/j) puis (si besoin de NP) NP versus NP + GLN (0,57 g/kg/j)	Pas de différence en termes de morbidité et de mortalité	2
Canovas [89]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Auto greffe (nombre de patients non précisé)	GLN oral (0,26 g/kg/j) versus placebo	Pas de différence en termes de morbidité et de mortalité	2
Cockerham [90]	Analyse rétrospective de 21 cas	Auto greffe pour cancer du sein ($n = 21$)	GLN oral (24 g/j)	Réduction de la sévérité et de la durée de la mucite	4
Coghlin Dickson [91]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo et auto greffes ($n = 58$)	GLN oral (0,4 mg/kg/j) versus placebo	Pas de différence en termes de morbidité et de mortalité	2
Pytilk [92]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Auto greffes ($n = 40$), 4 tumeurs solides	NP versus NP + GLN (0,26 g/kg/j)	Réduction des diarrhées mais augmentation des mucites sévères, des rechutes et de la mortalité dans le groupe GLN	2
Piccirillo [93]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Auto greffes ($n = 27$ étude 1 et $n = 21$ étude 2)	NP versus NP + GLN (20 g/j étude 1 et 13,46 g/j étude 2)	Réduction de la durée de la lymphopénie dans les deux études, réduction de la sévérité de la mucite sous GLN	2
Aquino [94]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Enfants, Allo et auto greffes ($n = 120$), 50 tumeurs solides	GLN 2 g/m ² (0,22 g/kg/j) 2 fois/j versus Glycine	Réduction du nb de jours de morphiniques de 7,2 j et de NP de 10 j	2
Blijlevens [95]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo greffes ($n = 32$)	NP versus NP + GLN (0,38 g/kg/j)	Réduction des complications digestives sous GLN Pas de différence en termes d'infection et de mortalité	2
Sykorova [96]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Auto greffes ($n = 44$)	NP versus NP + GLN (0,33 g/kg/j)	Pas de différence en termes de survie Survie sans récurrence diminuée dans le groupe GLN	2
da Gama Torres [97]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Allo greffes ($n = 53$)	NP versus NP + GLN (0,2–0,27 g/kg/j)	Amélioration de la survie sous GLN à J100 (85 versus 62 %, $p = 0,05$) et J180 (74 versus 46 %, $p = 0,03$) Tendance à une réduction des infections	2
Kuskonmaz [98]	Cas prospectifs vs/témoin historiques	Allo greffes ($n = 41$)	NP versus NP + GLN (0,27 g/kg/j)	Réduction du nombre de jours avec fièvre et du nombre de patients avec infection documentée (38,1 % versus 55 %)	3
Perez [99]	Rétrospective cas/témoin	Greffes (type non précisé ; $n = 108$)	NP versus NP + GLN NP versus NP + GLN (0,2–0,27 g/kg/j)	Pas de différence en termes de morbidité et de mortalité	4

$p=0,002$). Le résultat le plus notable de cette étude est la réduction des infections 12,5 % versus 48,8 % des malades ($p=0,04$) ainsi que de la réduction de la DMS de sept jours (36 ± 2 versus 29 ± 1 j ; $p=0,01$). Deux autres études prospectives [95,97] et une étude cas-témoin chez l'enfant [98] ont été réalisées dans un groupe homogène de malades allogreffés. Toutes sont en faveur de la glutamine. Blijlevens et al. [95] montrent dans un groupe de 32 malades supplémentés ou non en glutamine, une réduction des complications digestives sous glutamine sans effet sur les infections et la mortalité. Da Gama Torres et al. [97] démontrent chez 53 malades une amélioration de la survie à j100 sous glutamine (85 versus 62 %, $p=0,05$) et j180 (74 versus 46 %, $p=0,03$). Cette amélioration est due en grande partie à une réduction des décès liés à une réaction du greffon contre l'hôte sous glutamine. Ils notent également une tendance à une réduction des infections. Enfin, dans une étude ouverte prospective chez 21 enfants comparés à 20 enfants traités précédemment sans glutamine, Kuskonmaz et al. [98] ont noté une réduction du nombre de jours avec fièvre et du nombre de patients avec infection documentée (38,1 % versus 55 %).

Trois études contrôlées en NP [84,87,88] ont été réalisées dans des groupes hétérogènes de malades avec allo- ou auto-greffes. Deux d'entre elles montrent un avantage en faveur de la glutamine, la troisième ne trouve aucune différence entre les deux groupes.

Trois études en NP ont été réalisées chez des malades autogreffés pour des maladies hématologiques ou des tumeurs solides dans des groupes de 27, 40 et 44 malades. La première retrouve une réduction des diarrhées mais une augmentation des mucites sévères, des rechutes et de la mortalité dans le groupe glutamine [92]. La seconde montre une réduction de la durée de la lymphopénie et une réduction de la sévérité de la mucite sous glutamine [93]. La troisième enfin retrouve une survie sans récurrence diminuée dans le groupe glutamine⁹⁶.

Une étude réalisée chez des malades dont le type de greffe n'a pas été précisé ne retrouve pas de différence entre les deux groupes [99].

5.1.2. Complémentation par voie orale

Six études ont évalué l'apport de glutamine par voie orale à une dose proche de 0,4 g/kg par jour chez des malades allo- ou autogreffés. Quatre ne notent aucune différence en termes de morbidité et de mortalité [85,88,89,91]. À l'inverse, la plus grosse étude, réalisée chez 106 malades allogreffés et 87 autogreffés, montre une réduction des douleurs buccales et des morphiniques en cas d'allogreffe et un résultat inverse en cas d'autogreffe. En revanche, la survie globale à 28j était améliorée (100 % versus 92,6 % ; $p=0,006$) [86]. Une étude de faible qualité méthodologique retrouve une diminution de la gravité et de la durée de la mucite [90]. Enfin, l'étude la plus récente, réalisée chez 120 enfants allo- et autogreffés ($n=120$) dont 50 pour tumeurs solides, montre une réduction du nombre de jours de morphiniques de 7,2 jours et de NP de dix jours [94].

5.1.3. Méta-analyse

Une revue de la Cochrane suggère que lorsque la NP doit être utilisée, il y a un bénéfice chez les sujets greffés à supplémenter

la NP avec de la glutamine [100]. La méta-analyse de Crowther et al. [101] conclut qu'au cours des greffes de moelle, l'apport de glutamine IV réduit les infections cliniques (RR 0,75 ; IC 95 % : 0,58–0,97) et le nombre d'hémocultures positives (RR 0,72 ; IC 95 % : 0,57–0,91) sans effet sur la mortalité à 100 jours. La glutamine par voie orale réduit le score de mucite (–0,38 ; IC 95 % : –0,59 à –0,16), le recours aux opiacés (–1,95j ; IC 95 % : –3,66 à –0,25) et les réactions du greffon contre l'hôte (RR 0,42 ; IC 95 % : 0,21–0,85). En revanche, deux études suggèrent que la glutamine orale augmente le risque de récurrence (RR 2,91 ; IC 95 % : 1,34–6,29). Enfin, l'ASPEN (grade C) (août 2009) et l'ESPEN (grade B) [102] recommandent l'utilisation de la glutamine par voie parentérale chez les malades greffés de moelle. Le Tableau 4 objective les études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine au cours des greffes de moelle.

5.2. Pharmaconutrition au cours des chimiothérapies pour tumeurs solides ou hématologiques

5.2.1. Études de complémentation avec la glutamine par voie orale

Nous avons recensé 15 études qui ont évalué l'intérêt d'une complémentation orale en glutamine sur la prévention des complications de la chimiothérapie (Tableau 5) [103–117]. Toutes confirment la bonne tolérance de la glutamine par voie orale aux doses prescrites (entre 8 et 30 g/j).

Six études ont évalué spécifiquement l'effet de la complémentation sur l'incidence et la gravité des mucites, Trois d'entre elles retrouvent un bénéfice en faveur de la glutamine [104,106,113] les trois autres non [111,115,117]. Ces résultats confirment les données des deux méta-analyses les plus récentes qui ne trouvent pas de bénéfice à une complémentation par voie orale en glutamine pendant la chimiothérapie [118,119].

Cinq études se sont intéressées spécifiquement aux complications neurologiques de l'oxaliplatine ou du docetaxel. Deux études de faible niveau de preuve suggèrent un bénéfice [109,114], alors que deux autres de meilleure qualité méthodologique sont négatives [108,116], enfin une autre étude trouve une toxicité accrue dans le groupe glutamine [115].

Cinq études ont évalué plus spécifiquement l'effet d'une complémentation orale en glutamine sur la tolérance digestive de la chimiothérapie, une seule de très bon niveau méthodologique retrouve une amélioration de l'absorption (D-xylose) et de la perméabilité intestinale (lactulose/mannitol) dans le groupe glutamine ainsi qu'une diminution du score de diarrhée (1,9 versus 4,5 ; $p=0,09$) et de la prise de loperamide (0,4 versus 2,6 ; $p=0,002$) [107]. Les quatre autres sont négatives [103,105,110,112].

5.2.2. Études de complémentation de la glutamine par voie intraveineuse

Cinq études ont évalué l'intérêt d'une complémentation en glutamine par voie parentérale chez des malades en cours de chimiothérapie (Tableau 6) [120–124]. Une seule retrouve un bénéfice clinique avec une réduction significative scores de diarrhée ($1,31 \pm 0,25$ versus $2,82 \pm 0,34$; $p<0,05$), de nausées et de vomissements ($1,18 \pm 0,31$ versus $2,63 \pm 0,21$; $p<0,05$) au

Tableau 4

Études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine par voie orale sur la tolérance des chimiothérapies pour tumeurs solides ou hématologiques.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Jebb [103]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers digestifs ($n = 28$)	GLN 16 g/j, 8 j versus placebo	Pas de différence entre les deux groupes	2
Skubitz [104]	Étude ouverte	Patients ayant eu une mucite lors de la précédente cure ($n = 14$)	GLN 8 g/j, 28 j	Par rapport à la précédente cure le score de mucite et la durée étaient plus bas chez 12/14 et 13/14, respectivement	3
Bozzeti [105]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancer du sein sous doxifluridine ($n = 65$)	GLN 16 g/j, 8 j versus placebo	Pas de différence entre les deux groupes en termes d'incidence de diarrhée et de réponse à la chimiothérapie	1
Anderson [106]	Étude croisée, prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Sacome sous doxorubicine. Patient ayant présenté une mucite au cours d'une précédente cure ($n = 19$)	GLN 2 g/m ² × 2/j 14 j versus placebo	Réduction de la durée des douleurs buccales de 4,5 j dans le groupe glutamine ($p = 0,0005$) Réduction du score de mucite ($p = 0,002$)	2
Daniele [107]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancer du côlon sous 5 FU et acide folinique ($n = 70$)	GLN 18 g/j, 15 j versus placebo	Amélioration de l'absorption (D-Xylose) et de la perméabilité intestinales (Lactulose/mannitol) dans le groupe glutamine Diminution du score de diarrhée (1,9 versus 4,5 ; $p = 0,09$) et de la prise de lopéramide (0,4 versus 2,6 ; $p = 0,002$)	1
Jacobson [108]	Étude croisée, prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Patients sous paclitaxel ayant eu des myalgies et/ou des arthralgies lors de la précédente cure ($n = 36$)	GLN 30 g/j, 5 j versus placebo	Bonne tolérance de la glutamine, pas de différence entre les deux groupes	2
Stubblefield [109]	Étude non contrôlée	Patients sous paclitaxel ($n = 46$; 17 avec GLN et 29 sans GLN)	GLN 30 g/j, 4 j versus rien	Réduction de la faiblesse musculaire, augmentation de la résistance et moindre perte de la sensibilité vibratoire dans le groupe glutamine	3
Pan [110]	Étude ouverte non comparative	Patients sous chimiothérapie par irinotecan, 5FU et leucovorine pour cancer du côlon ($n = 41$)	GLN 30 g/j pendant la durée du traitement	45 % de diarrhée grade 3, 35 % de neutropénie grade 3/4, 22,5 % de réhospitalisation, 10 % de thrombose veineuse profonde Survie à 12 mois : 54,8 %	4
Li [111]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancer du sein sous cyclophosphamide, epirubicin et 5FU ($n = 60$)	GLN 30 g/j pendant au moins 12j versus placebo	Pas de différence pour les scores de diarrhée et de mucite Moindre augmentation de la perméabilité intestinale sous glutamine Réponse à la chimiothérapie identique dans les deux groupes	2
Okur [112]	Étude ouverte	Enfants sous chimiothérapie pour des tumeurs solides ($n = 21$)	GLN 4 g/m ² 5 j comparaison à une autre cure sans GLN	Amélioration de paramètres nutritionnels et immunitaires Tendence à une réduction des besoins en antibiotiques	3
Choi [113]	Prospective, contrôlée, randomisée	Patients traités par 5-fluorouracil /leucovorin pour un cancer métastatique ($n = 51$)	GLN 30 g/j, 5 j versus BSC	Réduction des mucites grade 2-4 dans le groupe glutamine (9 % versus 38 % ; $p < 0,001$) Réduction de l'excrétion du 51Cr-EDTA ($p < 0,001$) qui était corrélé au score de mucite	2
Wang [114]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancer du côlon métastatique ($n = 86$) sous oxaliplatine, 5FU et acide folinique	GLN 30 g/j, 5 j pendant chaque cure versus rien	Réponse identique à la chimiothérapie Pas de différence de survie Réduction significative des neuropathies périphériques grades 3–4 après 4 et 6 cycles de chimiothérapies (4,8 versus 18,2 % et 11,9 versus 31,8 % après 4 et 6 cures, respectivement) Moindre nécessité de diminuer les doses d'oxaliplatine (7,1 versus 18,2 %)	2
Strasser [115]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Divers cancers traités par docetaxel ou paclitaxel ($n = 41$)	GLN 30 g/j, 4 semaines versus placebo	Plus de nausées et de neuropathies grade 2 dans le groupe glutamine Pas de différence en ce qui concerne les altérations du goût	2

Tableau 4 (Suite)

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Lowen [116]	Prospective, contrôlée, randomisée, croisée en double insu	Cancers de l'ovaire traités par paclitaxel ($n = 43$)	Glutamate 1,5 g/j pendant la chimiothérapie versus placebo	Incidence identique des neuropathies périphériques dans les deux groupes Douleurs moindre sous glutamate ($p = 0,011$)	2
Ward [117]	Prospective, contrôlée, randomisée, croisée	Divers cancer de l'enfant traités par chimiothérapie ($n = 50$)	GLN 0,65 g/kg/j, 7 j Comparaison de la cure avec et sans GLN chez le même enfant	Bonne tolérance de la glutamine Pas de différence en ce qui concerne la fréquence et la gravité de la mucite Moindre recours à la NP pendant la phase glutamine	2

Tableau 5

Études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine par voie parentérale sur la tolérance des chimiothérapies pour tumeurs solides ou hématologiques.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Van Zaanen [120]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Leucémie sous chimiothérapies ($n = 20$)	NP + GLN 26 g/j versus NP + placebo iso-azoté	Aucune différence en ce qui concerne la période neutropénique, la fièvre, l'utilisation des antibiotiques et les scores de toxicité Gain de poids supérieur dans le groupe glutamine	2
Decker-Baumann [121]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Cancers du côlon sous 5 FU et acide folinique ($n = 24$)	NP + GLN g/j 0,26 g/kg/j versus NP + placebo iso-azoté ; 3 cycles de chimiothérapie	Pas de différence clinique Moindre atrophie villositaire et moins d'ulcérations gastriques dans le groupe glutamine que dans le groupe témoin	2
Scheid [122]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Leucémie sous chimiothérapies ($n = 54$)	NP + GLN 13,2 g/j versus NP + placebo iso-azoté	Pas de différence clinique Durée de leucopénie réduite dans le groupe glutamine ($p = 0,04$)	2
Sornsuvit [123]	Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu	Leucémie sous chimiothérapies ($n = 16$)	GLN 19,6 g/j versus placebo iso-azoté	Pas de différence clinique Durée de leucopénie réduite dans le groupe glutamine	2
Li [124]	Prospective, contrôlée, randomisée, croisée	Cancers du côlon ou de l'estomac ayant développé une toxicité grade 2 ou plus lors de la chimiothérapie précédente par FAM ou FOLFOX-4	GLN 13,2 g/j 5 j versus rien	Réduction des scores de diarrhée, de nausées et de vomissements au cours de la période glutamine	2

cours de la période glutamine [124]. Les quatre autres ne notent pas de bénéfice clinique mais trois d'entre elles [120,122,123] retrouvent une réduction de la période neutropénique et une autre [121] une amélioration de paramètres endoscopiques (moins d'atrophie villositaires et moins d'ulcérations gastriques).

5.3. Pharmac nutrition au cours de la radiothérapie et de la radiochimiothérapie

Quelles que soient ses modalités, il est indispensable, pour une efficacité optimale, de poursuivre en continu la radiothérapie, sans interrompre le traitement. En effet, on estime qu'une interruption de la radiothérapie est responsable d'une perte de chance de contrôle local au niveau de la tumeur. Les analyses

rétrospectives objectivent une perte de contrôle local variant de 3 à 25 % par semaine d'interruption, toutes localisations de la tête ou du cou confondues [125]. Ces interruptions sont généralement dues aux toxicités muqueuses de grades 3 et 4, dominées par des tableaux de dysphagie de grade 3 ou d'aphagie, avec hospitalisation des patients pour réhydratation par voie veineuse et traitements antalgiques [125]. Ces toxicités sévères sont d'autant plus fréquentes que le patient est dénutri. La prévention de la dénutrition est donc un élément essentiel du traitement des toxicités en particulier des mucites oropharyngées. Une prise en charge diététique soutenue pour des patients non dénutris permet un maintien de l'état nutritionnel, une diminution des toxicités et une amélioration de la qualité de vie [126–128].

Tableau 6

Études qui ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine par voie orale ou parentérale sur la tolérance des radiothérapies ou radio-chimiothérapies pour tumeurs solides.

Auteur	Design	Population	Intervention	Résultats	Niveau de preuve
Yoshida [129]	Prospective, contrôlée, randomisée	Cancers de l'œsophage ; radio-chimiothérapie ($n = 13$)	GLN oral 30 g/j versus rien pendant 28 j	Réduction de la neutropénie et moindre augmentation de la perméabilité intestinale (excrétion de la phénolsulfonphthaleine)	2
Huang [130]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers des VADS, radiothérapie ($n = 17$)	GLN oral 16 g/j versus rien pendant 28 j	Réduction significative de la durée objective des mucites grades 1, 2 et 3 Réduction du grade moyen maximum de mucite (1,6 versus 2,6 : $p = 0,0058$)	2
Kozelsky [131]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers du rectum, de la prostate ou gynécologiques en cours de radiothérapie pelvienne ($n = 129$)	GLN oral 8 g/j versus placebo pendant 14 j	Pas de différence entre les deux groupes en termes d'incidence des diarrhées grade 3 (20 % versus 19 %) et du nombre maximum de selles par jour (5,1 versus 5,2)	2
Cerchiatti [132]	Prospective, contrôlée, randomisée en double insu	Cancers des VADS, radio-chimiothérapie 70 Gy + 5FU/cisplatine ($n = 32$)	NP + GLN 0,26 g/kg/j versus NP + sérum salé	Réduction du nombre de malades avec mucite sévère (14 % versus 67 % ; $p = 0,007$) ; réduction du score de douleur (1,3/10 versus 6,3/10 ; $p = 0,008$) et du recours à la NE (14 % versus 60 % ; $p = 0,020$)	2
Algara [133]	Étude ouverte	Cancers bronchiques radio-chimiothérapie (45 à 70 Gy, cis-platine) ($n = 75$)	GLN oral 30 g/j versus placebo de J-5 avant la radiothérapie à J15	Bonne tolérance de la glutamine La majorité des malades n'a pas présenté d'œsophagite	4
Jazieh [134]	Phase 1 ouverte Recherche de la dose maximale sans œsophagite (doses supérieures aux doses usuelles)	Cancers bronchiques traités par radio-chimiothérapie par paclitaxel et carboplatine ($n = 15$)	GLN oral 10 g/j du début de la radiothérapie à J 15 après l'arrêt	Impossibilité d'augmenter la dose de chimiothérapie en raison d'une importante toxicité œsophagienne et hématologique malgré la glutamine	4
Topkan [135]	Étude cas témoin rétrospective	Cancers bronchiques radiothérapie ($n = 41$)	GLN oral 30 g/j versus rien	Réduction de l'incidence de l'œsophagite dans le groupe glutamine (31,8 % versus 68,4 % ; $p = 0,002$) Réduction du délai d'apparition de l'œsophagite (16 versus 22 j ; $p = 0,002$)	3

5.3.1. Études de complémentation de la glutamine par voie orale ou intraveineuse [129–135]

Six études ont évalué l'intérêt d'une complémentation orale de la glutamine au cours des radiothérapies ou des radiochimiothérapies pour cancer des VADS, œsophagien, pulmonaire ou pelvien (Tableau 6). La première étude de niveau 2 montre, chez 13 malades porteurs d'un cancer de l'œsophage traités par radiochimiothérapie, une réduction de la neutropénie et une moindre augmentation de la perméabilité intestinale mesurée par l'excrétion de la phénolsulfophtaleine chez les malades qui recevaient 30 g/j de glutamine par jour pendant 28 jours [129]. Dans une étude RPC contre placebo, Huang et al. [130] ont montré une réduction significative de la durée objective des mucites grades 1, 2 et 3 et une réduction du grade moyen maximum de mucite (1,6 versus 2,6 : $p = 0,0058$) chez 17 cancers des VADS

traités par radiothérapie qui recevaient ou non 16 g/j de glutamine par voie orale. Chez des malades qui bénéficiaient d'une radiothérapie pelvienne pour cancer de la prostate, du rectum ou gynécologique, une complémentation à la dose de 8 g/j n'a pas permis de réduire l'incidence et la durée des diarrhées [131]. Les trois études les plus récentes sont de faible qualité méthodologique : une est négative [134], les deux autres suggèrent un effet bénéfique de la glutamine [133,135].

Une étude a évalué chez 32 malades porteurs d'un cancer des VADS traités par radio-chimiothérapie (70 Gy + 5 FU/cisplatine) l'intérêt d'une NP enrichie en glutamine (0,26 g/kg/j) versus sérum salé [132]. Les auteurs ont montré une réduction du nombre de malades avec mucite sévère (14 % versus 67 % ; $p = 0,007$) ; une réduction du score de douleur (1,3/10 versus 6,3/10 ; $p = 0,008$) et du recours à la

NE (14 % versus 60 % ; $p=0,020$). Il semble cependant peu logique de proposer une NP à des malades traités pour un cancer des VADS et l'on peut s'étonner qu'aucune étude n'ait évalué l'intérêt d'un apport de glutamine par voie entérale.

5.3.2. Autres complémentations

Nous n'avons pas retrouvé d'essai chez l'homme évaluant dans cette situation la place d'une complémentation en acides gras n-3 ou en arginine. Un essai prospectif, non randomisé, de phase 2 récent a évalué l'intérêt d'une complémentation par Impact[®] par voie entérale (1000 mL par jour per os pendant les cinq jours qui précédaient la chimiothérapie) chez des malades porteurs d'un cancer des VADS en cours de radiochimiothérapie [136]. La radiothérapie a été administrée sur une période de 7,1 semaines (4,1–38,0) pendant laquelle une dose médiane de 66 Gy (32,0 ; 76,0) en 33 fractions (3,0–38,0) était délivrée. Concernant la chimiothérapie, 34 (85 %) patients ont reçu du cisplatine seul, deux (5 %) du carboplatine seul, deux (5 %) du 5 FU associé avec le cisplatine et deux (5 %) du cisplatine associée au carboplatine. Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie par patient était de 2,0 (1,0–3,0). Au cours de l'étude, 21 patients (52,5 %) ont présenté au moins une fois une toxicité de grades 3 ou 4 liées à la radiochimiothérapie. En ce qui concerne la mucite, 12,5 % des patients (5/40) ont présenté une toxicité sévère de grades 3 ou 4. Lorsque la compliance à l'Impact[®] étaient de moins de 75 %, les toxicités muqueuses sévères étaient 3,4 fois plus fréquentes (27,3 % versus 6,8 % $p=0,082$) que lorsque la compliance était de 100 %. Cette étude prometteuse justifie la réalisation d'une étude PCR en double insu de phase 3.

6. Pharmaconutrition et croissance tumorale

Plusieurs travaux expérimentaux suggèrent que la glutamine stimule la croissance tumorale [137]. L'effet prolifératif de la L-glutamine pourrait être dû à son action en tant que donneur d'azote. Il ne semble pas en être de même pour l'arginine [138]. Les différentes études de complémentation ne semblent pas démontrer d'augmentation du volume tumoral et/ou de moindre réponse aux traitements chez les malades traités par la glutamine ou l'arginine bien qu'aucun travail chez l'homme n'ait étudié spécifiquement ce point. Il ne peut donc pas être exclu qu'une complémentation au long cours par ces acides-aminés, en dehors de périodes thérapeutiques, ait un effet stimulant sur la croissance tumorale.

À l'inverse, de nombreux travaux expérimentaux suggèrent que les acides gras n-3 pourraient inhiber la croissance tumorale. Ils pourraient agir en alimentant la cyclo-oxygénase 2 ce qui aboutit à la formation de prostaglandines E3 (au détriment des PGE2 dont la production est diminuée), qui pourraient avoir un effet antiprolifératif. Par ailleurs, un effet antiprolifératif indépendant de l'expression de COX-1 ou COX-2 a été récemment démontré sur une lignée de cellules tumorales de cancer colorectal, enfin les acides gras n-3 pourraient agir comme anti-oxydant. Dans une étude de phase 2, Bougnoux et al. [139] ont évalué l'intérêt d'une complémentation en DHA (1,8 g/j) chez des patientes en cours de chimiothérapie par anthracycline pour

cancer du sein. La survie médiane était de 22 mois ; elle était de 34 mois dans le groupe de malades avec les taux plasmatiques les plus élevés en DHA.

Dans une étude très élégante, West et al. [140] ont randomisés 55 patients, colectomisés avec une polyadénomatoase rectocolique familiale (PARCF) et le rectum en place, pour recevoir pendant six mois : 2 g/j d'EPA à libération entérale ou un placebo. Dans cette étude, tous les sujets bénéficiaient d'une rectoscopie avant le début du traitement et à six mois. Une zone présentant des polypes était tatouée puis photographiée au cours des deux endoscopies et les polypes étaient comptés et mesurés par des observateurs indépendants. Toutes les procédures étaient enregistrées puis relues par cinq endoscopistes qui ne connaissaient pas le traitement reçu par les malades. Une évaluation subjective de l'évolution des polypes entre les deux rectoscopies était donnée par ces endoscopistes (+1 : amélioration, 0 : pas de changement et -1 : aggravation). Sur la zone tatouée et photographiée, le nombre de polypes diminuait en moyenne de -1,06 (IC 95 % : -1,78 à -0,35 ; $p=0,005$), ce qui représentait une diminution de 22,4 % (5,1 % to 39,6 % ; $p=0,012$) du nombre de polypes chez les malades sous EPA comparativement au groupe placebo. La somme des diamètres des polypes augmentait de 17,2 % en six mois dans le groupe placebo, alors qu'elle diminuait de 12,6 % dans le groupe EPA ce qui représente une diminution de 29,8 % (3,6 % à 56,1 %) de la taille des polypes dans le groupe EPA comparativement au groupe placebo ($p=0,027$). L'évaluation subjective des polypes montrait une aggravation entre les deux endoscopies dans le groupe placebo -0,34 (-0,56 à -0,11) et une légère amélioration dans le groupe traité 0,09 (-0,14 à 0,32). La différence entre les deux groupes était significative ($p=0,011$). Comparativement au groupe placebo, la concentration intrarectale en EPA était multipliée par 2,6. Cette étude à la méthodologie irréprochable démontre clairement l'effet antiprolifératif des huiles de poisson. Enfin dans une étude récente [141] réalisée chez 46 malades en cours de chimiothérapie pour carcinome bronchique non à petites cellules, 15 ont reçu une complémentation orale en EPA (2,5 g/j) et 31 ne recevaient aucune complémentation. Le groupe supplémenté présentait une meilleure réponse à la chimiothérapie (60 % versus 25,8 % $p=0,008$) et un bénéfice clinique supérieur au groupe témoin (80 % versus 41,9 % $p=0,02$). Il y avait une tendance à une survie à un an améliorée dans le groupe traité (60 % versus 38,7 % ; $p=0,15$).

7. Conclusion générale

La pharmaconutrition a incontestablement sa place dans la prise en charge des malades porteurs d'un cancer. C'est dans le domaine de la nutrition périopératoire qu'elle a le plus nettement démontré son intérêt grâce aux études réalisées avec l'Impact[®]. La qualité de ces études permet au cours de la chirurgie digestive carcinologique de proposer des recommandations de grade A. En chirurgie des VADS, des études en cours devraient également confirmer l'intérêt de ce type de complémentation.

Les AGPI n-3 ont également fait l'objet de très nombreuses études. Malheureusement certaines sont d'une qualité méthodologique faible, ce qui limite la puissance des recommandations

que l'on peut faire. Cependant, l'effet anticachectisant des AGPI n-3 nous semble acquis et des études de complémentation bien conduites et de grande envergure nous semblent nécessaires afin d'évaluer la place des AGPI n-3 au cours des chimiothérapies et des radiochimiothérapies du fait d'un effet anti-inflammatoire et anti-tumoral potentiel.

La glutamine sur laquelle de grands espoirs avaient été fondés ne semble avoir sa place qu'en administration intraveineuse au cours des allogreffes de moelle.

Enfin une complémentation au long cours par la glutamine et l'arginine, par voie orale ou intraveineuse, en dehors des périodes thérapeutiques du cancer, n'est pas recommandée du fait d'un possible effet potentialisateur sur la croissance tumorale.

Référence non citée

[64].

Annexe A. Recommandations.

A.1. En chirurgie

Les données de la littérature objectivent une réduction significative de la morbidité postopératoire par l'utilisation de certains pharmaconutriments :

- en préopératoire d'une chirurgie digestive oncologique programmée et à risque, que le patient soit dénutri ou non, il est recommandé de prescrire pendant cinq à sept jours, un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (L-arginine, oméga3 et nucléotides) (*grade A*).
- en préopératoire d'une chirurgie oncologique programmée, il n'est pas recommandé de prescrire de la glutamine quelle que soit la voie d'administration (*grade B*).
- en postopératoire d'une chirurgie digestive oncologique à risque :
 - chez le patient non dénutri, il n'est pas recommandé de prescrire, un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (L-arginine, oméga3 et nucléotides) (*grade A*),
 - chez le patient dénutri, il est recommandé de poursuivre la prescription d'un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (L-arginine, oméga3 et nucléotides). Il faut compléter cette pharmaconutrition par un apport protéino-énergétique suffisant pour couvrir les besoins nutritionnels du patient (*grade A*);
- en postopératoire de chirurgie oncologique des voies aéro-digestives supérieures, il est recommandé de prescrire une pharmaconutrition enrichie en arginine (*grade B*);
- en postopératoire d'une chirurgie oncologique programmée non compliquée, il n'est pas recommandé de prescrire de la glutamine quelle que soit la voie d'administration (*grade B*);
- en postopératoire d'une chirurgie oncologique programmée compliquée nécessitant une nutrition parentérale, il est

recommandé de prescrire de la glutamine par voie intraveineuse, à forte dose (0,2 à 0,4 g/kg par jour soit 0,3 à 0,6 g/kg par jour de glutamine sous forme de dipeptide) sans dépasser 21 jours (*grade B*);

- en périopératoire d'une chirurgie oncologique programmée, il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement des émulsions lipidiques enrichies en acides gras n-3 (*grade C*).

A.2. En radiothérapie ou radiochimiothérapie à visée curative

En RT ou radiochimiothérapie, l'objectif de la pharmaconutrition est de permettre la réalisation complète du traitement anticancéreux, en réduisant les toxicités aiguës en particulier muqueuses. Même si les données de la littérature objectivent de nouvelles perspectives de traitement, une complémentation en pharmaconutriments (isolé ou en association) n'est pas recommandée (*grade C*). Il est recommandé la réalisation d'essais comparatifs avec un nombre suffisant de malades (*avis d'experts*).

A.3. En chimiothérapie

La complémentation du mélange nutritif par des pharmaconutriments (par voie orale ou parentérale) n'est pas recommandée (*grade C*). Une complémentation par les acides gras de type n-3 n'est pas recommandée (*avis d'experts*). Cependant, en raison d'un possible effet anti-prolifératif des acides gras de type oméga3 et d'un effet significatif sur le contrôle de la perte de poids, la réalisation d'essais cliniques comparatifs évaluant la survie et la qualité de vie est nécessaire (*avis d'experts*).

A.4. Greffes de cellules souches hématopoïétiques

En situation de greffes de cellules souches hématopoïétiques :

- au cours des allogreffes de moelle, lorsque la nutrition parentérale est nécessaire, la complémentation du mélange nutritif par la glutamine à une dose de 0,3 à 0,6 g/kg par jour (soit 0,45 à 0,90 g/kg par jour de dipeptide) est recommandée (*grade B*). Au cours des autogreffes de moelle, lorsque la nutrition parentérale est nécessaire, la complémentation du mélange nutritif par la glutamine n'est pas recommandée (*grade C*);
- au cours des allo- et des autogreffes de moelle, en l'absence de nutrition parentérale, la complémentation en glutamine par voie orale à la dose de 20 g/j est recommandée (*grade C*);
- la durée totale de complémentation par la glutamine recommandée est de 21 jours (*avis d'experts*).

A.5. En situation palliative ou palliative avancée

Dans cette situation, l'utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en oméga3 n'a pas apporté de preuve d'amélioration de la qualité de vie ou de la survie. Chez le malade cachectique hors CT, en situation palliative ou palliative

avancée, et dans l'objectif de limiter la perte de poids, l'utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en oméga3 (2 g/j EPA pendant huit semaines) est recommandée (*grade B*). L'utilisation de compléments alimentaires enrichis en acides gras de type oméga3 n'est pas recommandée (*avis d'experts*).

Références

- [1] Heyland D, Dhaliwal R. Immunonutrition in the critically ill: from old approach to new paradigms. *Intensive Care Med* 2005;31:501–3.
- [2] Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686–94.
- [3] Antoun S, Merad M, Nitenberg G, Ruffié P, Raynard B. Acide gras n-3 et cancer déclaré: intérêt réel ou effet de mode? *Nutr Clin Metab* 2005;19:160–5.
- [4] Fürst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr* 2000;19:7–14.
- [5] Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;12:S27–30.
- [6] Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998;82:395–402.
- [7] Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KC. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999;129:1120–5.
- [8] Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;81:80–6.
- [9] Burns CP, Halabi S, Clamon GH, Hars V, Wagner BA, Hohl RJ, et al. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473. *Clin Cancer Res* 1999;5:3942–7.
- [10] Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000;98:389–99.
- [11] Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000;36:177–84.
- [12] Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001;40:118–24.
- [13] Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of a fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003;21:129–34.
- [14] Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479–86.
- [15] Burns CP, Halabi S, Clamon GH, Hars V, Wagner BA, Hohl RJ, et al. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473. *Clin Cancer Res* 1999;5:3942–7.
- [16] Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mac Donald N, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a north central cancer treatment group and national cancer institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22:2469–76.
- [17] Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90:996–1002.
- [18] 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;49:95–9.
- [19] Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24:3401–7.
- [20] Read JA, Beale JP, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007;15:301–7.
- [21] Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson JL, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:571–4.
- [22] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011;117(8):1775–82.
- [23] May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183:471–9.
- [24] Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. RTOG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008;16:1179–88.
- [25] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980–90.
- [26] McCowen KC, Bistran BR. Immunonutrition: problematic or problem solving. *Am J Clin Nutr* 2003;77:764–70.
- [27] Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56–67.
- [28] Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327–38.
- [29] Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, DeMichele SJ, Daley B, Babineau TJ, 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.
- [30] Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997;132:1222–9.
- [31] Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Späth G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1486–9.
- [32] Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24–30.
- [33] Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg* 1999;134:1309–16.
- [34] Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock* 2000;14:325–30.

- [35] Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000;21:344–51.
- [36] Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Abreda F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000;19:407–12.
- [37] Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients. A prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137:174–80.
- [38] Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132:805–14.
- [39] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763–70.
- [40] Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005;24:55–65.
- [41] Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* 2006;36:1063–8.
- [42] Jo S, Choi S, Heo J, Kim E, Min M, Choi D, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg* 2006;30:1974–82.
- [43] Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves post-operative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* 2006;30:1284–9.
- [44] Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery- A randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2798–806.
- [45] Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten B, Sakrak O, Salman B, et al. L-Alanine-L-Glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:515–20.
- [46] Takeuchi H, Ikeuchi S, Kawaguchi Y, Kitagawa Y, Isobe Y, Kubochi K, et al. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer. *World J Surg* 2007;31:2160–7.
- [47] Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, et al. Evaluation of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus MFL541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700–6.
- [48] Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg* 2008;248:212–20.
- [49] Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybiński P, Scislo L, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008;27:504–12.
- [50] Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, Wang YL, Qu J, et al. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008 21;14:2434–9.
- [51] De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Aller R. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:279–83.
- [52] Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer. *Ann Surg* 2009;250(5):684–90.
- [53] Gunerhan Y, Koksall N, Sahin U, Uzun M, Eksioğlu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* 2009;15:467–72.
- [54] Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Branelly N, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2009;249:355–63.
- [55] Sorensen D, McCarthy M, Baumgartner B, Demars S. Perioperative immunonutrition in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009;119:1358–64.
- [56] Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Leemans CR, Kuik DJ, Vermeulen MA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1151–6.
- [57] Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D, et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr Cancer* 2010;62:1105–12.
- [58] Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, Wei JM, Zhang ZT, Gu ZY, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg* 2010;97(6):804–9.
- [59] Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients – A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Nutr* 2010.
- [60] Sodergren MH, Jethwa P, Kumar S, Duncan HD, Johns T, Pearce CB. Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double-blind randomised controlled study. *Scand J Surg* 2010;99:153–61.
- [61] Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999;134:428–33.
- [62] Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005;21:1078–86.
- [63] Helminen H, Raitanen M, Kellosalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg* 2007;46:46–50.
- [64] Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:110–30.
- [65] Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 1999;229:467–77.
- [66] Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review on clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799–805.
- [67] Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systemic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944–53.
- [68] Montejó JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221–33.
- [69] Waitzberg DL, Daito H, Plank L, Jamieson G, Jagannath P, Hwang T, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30:1592–604.
- [70] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: A systematic review and analysis of the literature. *JPEN* 2010;34:378–86.
- [71] Fish J, Sporn G, Beyer K, Jones J, Kihara T, Kennedy A, et al. A prospective randomized study of glutamine-enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. *Am J Clin Nutr* 1997;65:977–83.
- [72] Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Köller M, König W, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998;227:302–8.
- [73] Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, X S. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022–9.
- [74] Wischmeyer P. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trial. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:190–7.

- [75] Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032–7.
- [76] Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(3):598–604.
- [77] Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chiang KC, Hwang TL, Jan YY, et al. The role of parenteral glutamine supplement for surgical patient perioperatively: result of a single center, prospective and controlled study. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:849–55.
- [78] Heller AR, Fischer S, Rossel T, et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl. 1):S595–601.
- [79] Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004;23:325–30.
- [80] Senkal M, Geier B, Hannemann M, et al. Supplementation with omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:12–7.
- [81] Heller AR, Rossel T, Gottschilch B, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Br J Cancer* 2004;111:611–6.
- [82] Takagi K, Yamamori H, Furukawa K, et al. Perioperative supplementation of EPA reduces immunosuppression induced by postoperative chemoradiation therapy in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 2001;17:478–9.
- [83] Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:821–8.
- [84] Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:407–13.
- [85] Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr* 1995;14:162–5.
- [86] Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:339–44.
- [87] Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:281–4.
- [88] Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:117–22.
- [89] Canovas G, Leon-Sanz M, Gomez P, Valero MA, Gomis P, La Huerta JJ. Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels. *Haematologica* 2000;85:1229–30.
- [90] Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000;34:300–3.
- [91] Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:61–6.
- [92] Pytlík R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:953–61.
- [93] Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003;88:192–200.
- [94] Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomized placebocontrolled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:611–6.
- [95] Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH, Schattenberg AV, DePauw BE. A randomised, double-blinded, placebocontrolled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer* 2005;13:790–6.
- [96] SykoroVA A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Bukac J, Maly J. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies—three years' follow-up. *Neoplasma* 2005;52:476–82.
- [97] da Gama Torres HO, Vilela EG, da Cunha AS, Goulart EM, Souza MH, Aguirre AC, et al. Efficacy of glutaminesupplemented parenteral nutrition on short-term survival following Allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1021–7.
- [98] Kuskonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, Cetin N, Cetin M, Tezcan I, et al. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: A case-control study. *Pediatr Transplantation* 2008;12:47–51.
- [99] Pérez AL, Fernández Vázquez A, Valero Zanuy MA, Gomis Muñoz P, León Sanz M, Herreros de Tejada A. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2010;25:49–52.
- [100] Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD002920.
- [101] Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:413–25.
- [102] Bozzetti F, Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28:445–54.
- [103] Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994;70:732–5.
- [104] Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1996;127:223–8.
- [105] Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C, Cappuzzo F, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study. *Nutrition* 1997;13:748–51.
- [106] Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1433–9.
- [107] Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001;48:28–33.
- [108] Jacobson SD, Loprinzi CL, Sloan JA, Wilke JL, Novotny PJ, Okuno SH, et al. Glutamine does not prevent paclitaxel-associated myalgias and arthralgias. *J Support Oncol* 2003;1:274–8.
- [109] Stubblefield MD, Vahdat LT, Balmaceda CM, Troxel AB, Hesdorffer CS, Gooch CL. Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:271–6.
- [110] Pan CX, Loehrer P, Seitz D, Helft P, Juliar B, Ansari R, et al. A phase II trial of irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin combined with celecoxib and glutamine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology* 2005;69:63–70.
- [111] Li Y, Yu Z, Liu F, Tan L, Wu B, Li J. Oral glutamine ameliorates chemotherapy-induced changes of intestinal permeability and does not interfere with the antitumor effect of chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective randomized trial. *Tumori* 2006;92:396–401.
- [112] Okur A, Ezgü FS, Tümer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A, et al. Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:277–85.

- [113] Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr* 2007;26:57–62.
- [114] Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007;12:312–9.
- [115] Strasser F, Demmer R, Böhme C, Schmitz SF, Thuerlimann B, Cerny T, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Oncologist* 2008;13:337–46.
- [116] Loven D, Levavi H, Sabach G, Zart R, Andras M, Fishman A, et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care* 2009;18:78–83.
- [117] Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucositis in paediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:134–40.
- [118] Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006;85:690–700.
- [119] Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD000978.
- [120] van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, Fürst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74:2879–84.
- [121] Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S, von Herbay A, Dueck M, Schlag PM. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:202–7.
- [122] Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004;20:249–54.
- [123] Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P, et al. effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res* 2008;36:1383–91.
- [124] Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy: a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:452–8.
- [125] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253–62.
- [126] Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447–52.
- [127] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:659–68.
- [128] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431–8.
- [129] Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K. Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 1998;227:485–91.
- [130] Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:535–9.
- [131] Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, et al. double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:1669–74.
- [132] Cerchiotti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1330–7.
- [133] Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342–9.
- [134] Jazieh AR, Younas A, Safa M, Redmond K, Buncher R, Howington J, et al. clinical trial of concurrent paclitaxel, carboplatin, and external beam chest irradiation with glutamine in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2007;25:294–8.
- [135] Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer* 2009;63:393–9.
- [136] Assenat E, Latournerie M, Thézenas S, Gaillet S, Janiszewski C, Flori N, et al. A prospective phase II study evaluating the efficacy of oral immune modulating formulae on acute oral mucositis during radiochemotherapy in head and neck neoplasms. *Clin Nutr* 2011;6:e171–7.
- [137] Turowski GA, Rashid Z, Hong F, Madri JA, Basson MD. Glutamine modulates phenotype and stimulates proliferation in human colon cancer cell lines. *Cancer Res* 1994;54:5974–80.
- [138] Dupertuis YM, Benais-Pont G, Buchegger F, Pichard C. Effect of an immunonutrient mix on human colorectal adenocarcinoma cell growth and viability. *Nutrition* 2007;23:672–80.
- [139] Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101:1978–85.
- [140] West NJ, Clark SK, Phillips RK, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010;59:918–25.
- [141] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced non small cell lung cancer. *Cancer* 2011;15:3774–80.