

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE

Efficacité du chewing-gum pour réduire la durée de l'iléus post opératoire

Étude randomisée contrôlée

DIA MOUNZER

Né le 01 JUIN 1997 au LIBAN (99)

Sous la direction du Pr VENARA Aurélien

Membres du jury

Pr LERMITE Émilie | Présidente

Pr VENARA Aurélien | Directeur

Dr CASA Christine | Membre

Dr MUCCI Stéphanie | Membre

Dr LE NAOURES Paul | Membre

Soutenue publiquement le :
15 octobre 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Mounzer DIA,
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine

DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine

PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine

BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie

SCHMITT Françoise
 SCHINKOWITZ Andréas
 SPIESSER-ROBELET Laurence
 TEXIER-LEGENDRE Gaëlle
 VIAULT Guillaume

CHIRURGIE INFANTILE
 PHARMACOGNOSIE
 PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION
 THERAPEUTIQUE
 MEDECINE GENERALE
 CHIMIE ORGANIQUE

Médecine
 Pharmacie
 Pharmacie
 Médecine
 Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Chers membres du jury, je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour l'honneur que vous faites en acceptant de juger ce travail. Plus qu'un jury, vous êtes les chirurgiens auprès desquels j'ai eu le privilège de me former durant mon internat. Chacun d'entre vous a contribué, par son enseignement, son exigence et son exemple, à façonner mon parcours et à nourrir ma passion pour cette discipline exigeante et passionnante.

Au Pr VENARA, directeur de cette thèse, je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre rigueur scientifique, vos conseils avisés et votre disponibilité, malgré la charge considérable de vos responsabilités et de votre activité chirurgicale, m'ont guidé à chaque étape. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans votre soutien et votre exigence bienveillante. Vous avez également pris le temps, au bloc opératoire comme en dehors, de me former avec patience et de me transmettre votre savoir-faire, ce qui a marqué durablement mon parcours.

Au Pr LERMITE, présidente du jury, je vous remercie sincèrement pour l'honneur que vous faites en présidant cette soutenance. Pendant mon internat, j'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience, toujours dans la confiance et la bonne humeur.

Au Dr CASA, je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Vous avez su me transmettre non seulement un savoir chirurgical solide, mais aussi la passion de notre métier. J'ai beaucoup appris à vos côtés, grâce à votre disponibilité, à vos explications claires et à votre souci constant de former les jeunes chirurgiens. Votre rigueur et votre humanité resteront pour moi un modèle dans ma future pratique.

Au Dr MUCCI, je vous adresse mes remerciements pour vos encouragements constants et pour l'inspiration que vous m'avez donnée dans ma pratique quotidienne. Je suis reconnaissant pour vos remarques constructives, la clarté de vos explications et l'exigence qui m'a poussé à toujours progresser, dès mes premiers pas dans le service.

Au Dr LE NAOURES, je vous remercie profondément pour l'enseignement que vous m'avez prodigué pendant les années d'internat. Vous avez su, par votre pédagogie, votre sens clinique et votre maîtrise technique, me transmettre l'essence du métier de chirurgien. Votre encadrement attentif et votre implication auprès des internes ont été un repère solide durant toute ma formation.

Je remercie également l'ensemble des chirurgiens du service de chirurgie viscérale du CHU d'ANGERS qui, aux côtés des membres du jury, ont contribué à ma formation par leur enseignement, leur disponibilité et leur exigence professionnelle.

Je tiens également à remercier chaleureusement l'ensemble des équipes chirurgicales qui ont participé à ma formation dans les hôpitaux périphériques. Au Centre Hospitalier du Mans, au Centre Hospitalier de Cholet, ainsi qu'au Centre Hospitalier du Haut Anjou, j'ai eu la chance de travailler aux côtés de chirurgiens passionnés et de soignants investis. Votre accueil, votre disponibilité et la richesse de votre enseignement m'ont permis d'acquérir des compétences précieuses, tant sur le plan technique que sur le plan humain.

J'adresse aussi mes remerciements à tous mes co-internes, de ma spécialité comme d'autres disciplines, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et de partager ces huit semestres riches en apprentissages et en camaraderie.

À ma famille :

À mon père, Mahmoud, je veux exprimer toute ma gratitude pour ton soutien indéfectible, ta patience et tes encouragements constants tout au long de mon parcours. Tu as été une source de force et de motivation, toujours présent pour me guider dans les moments difficiles comme dans les réussites. Aujourd'hui, en devenant médecin, je réalise aussi ton rêve, celui que tu n'as pas pu concrétiser mais que tu m'as transmis avec passion et fierté.

À ma mère, Alia, partie trop tôt, je veux rendre hommage pour tout l'amour, la bienveillance et les valeurs que tu m'as transmises. Même si tu n'es plus là physiquement, ta présence m'accompagne chaque jour et a été une lumière sur le chemin qui m'a mené jusqu'à cette étape importante. Ce travail est aussi le tien.

À mon épouse, Mima, que je connais depuis le tout début de mon internat, je veux adresser mes remerciements les plus sincères. Tu as été à mes côtés dans chacun des moments difficiles que nous avons traversés au cours de ces années exigeantes. Ta patience, ton soutien indéfectible et ta compréhension face aux sacrifices imposés par cette formation ont été une force inestimable. Sans toi, ce chemin aurait été bien plus rude ; avec toi, il a été possible et porteur de sens.

REMERCIEMENTS

À mon frère, Jacob, qui m'a accompagné depuis mon arrivée en France pour réaliser mes études de médecine, je veux exprimer toute ma reconnaissance. Pas à pas, tu étais présent à mes côtés, me soutenant dans chaque étape, partageant mes doutes comme mes joies. Ton aide, ta présence et ta confiance ont été essentielles pour me permettre d'avancer et de concrétiser ce projet qui me tenait à cœur.

A mon frère, Hassan, bien que la vie nous ait séparés trop tôt, ta présence reste gravée dans mon cœur et éclaire mon chemin.

A ma sœur, Zoé, ta bienveillance et tes mots réconfortants ont été précieux durant ce chemin.

Enfin, j'adresse mes remerciements au reste de ma famille, en particulier à mes cousins, ainsi qu'à mes amis, pour leur présence, leur soutien et leurs encouragements tout au long de ce parcours.

Liste des abréviations

IPO	Iléus post-opératoire
RAC	Réhabilitation améliorée après chirurgie
NO	Oxyde nitrique
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
IL	Interleukine
$\alpha 7$ nAChR	Récepteurs nicotiniques alpha 7 acétylcholine
5-HT4R	Récepteurs 5-hydroxytryptamine 4
DKT	Daikenchuto
ERAS	Enhanced Recovery after surgery
EA	Electroacupuncture
JAK2	Janus Kinase 2
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
COX1	Enzyme cyclooxygénase 1
COX2	Enzyme cyclooxygénase 2
NGF	Nerve Growth Factor
K252a	Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur TrkA du NGF (<i>Tropomyosin receptor kinase A du Nerve Growth Factor</i>).
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
MIP-2	Macrophage Inflammatory Protein-2
CHU	Centre hospitalier universitaire
CH	Centre hospitalier
CHD	Centre hospitalier départemental
e-CRF	Cahier d'observation électronique
CPP	Comité de Protection des Personnes
ITT	Analyse en intention de traiter
χ^2	Test du Chi ²
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
Score ASA	Score de l'American Society of Anesthesiologists
SHR	Subdistribution hazard
SNG	Sonde naso-gastrique

SOMMAIRE

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Définition	1
1.2. Incidence des iléus postopératoires	2
1.3. Classification de l'iléus post opératoire	3
1.4. Facteurs de risques	3
1.5. Physiopathologie	5
1.6. Conséquences de l'iléus	7
1.7. Prévention de l'iléus post opératoire.....	9
1.8. Prévention médicamenteuse de l'iléus post opératoire.....	12
1.9. Justification et objectifs de l'étude	18
1.10. Hypothèse de la recherche	19
2. MÉTHODES	21
2.1. Objectifs de la recherche et critères d'évaluation	21
2.2. Conception de la recherche	22
2.3. Sélection des personnes de la recherche.....	23
2.4. Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche.....	24
2.5. Déroulement de la recherche.....	24
2.6. Rapports Bénéfices/Risques.....	26
2.7. Évaluation de la sécurité	28
2.8. Statistiques	28
2.9. Considérations éthiques	29
3. RÉSULTATS PRELIMINAIRES.....	30
3.1. Population de l'étude	30
3.2. Analyse descriptive de la population.....	31
3.3. Analyse en intention de traiter (ITT).....	36
3.4. Analyse en sous-groupe	38
3.5. Analyse de sensibilité à l'aide de modèles de Fine & Gray	42
4. DISCUSSION	45
4.1. Rappel des résultats préliminaires.....	45
4.2. Revue de la littérature et positionnement de notre étude	45
4.3. Forces et limites.....	48
5. CONCLUSIONS.....	51
6. BIBLIOGRAPHIE.....	52
LISTE DES FIGURES	63
LISTE DES TABLEAUX.....	64
ANNEXES.....	
Annexe I - Classification des complications chirurgicales selon Clavien Dindo.....	I
Annexe II – Score ASA (American Society of Anesthesiologist).....	I
Annexe III – Analyse descriptive des caractéristiques démographiques et cliniques de base du sous-groupe -2	II

Annexe IV - Diagramme en barres de l'analyse des critères de jugement en sous-groupe 2	II
Annexe V - Courbes Boxplots - Analyse des critères de jugement en sous-groupe 2.....	III
Annexe VI - Incidences cumulées – Résolution et décès (population principale).....	IV
Annexe VII - Incidence cumulée de la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire (population principale).....	IV

1. INTRODUCTION

1.1. Définition

1.1.1. Iléus post opératoire

L'iléus post-opératoire (IPO) est une complication fréquente après une chirurgie abdominale, attribuable à une paralysie transitoire des muscles intestinaux, caractérisée par un arrêt temporaire et complet de la motricité gastro-intestinale dû à des causes non mécaniques, quel que soit l'abord ou la spécialité.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de définition clinique précise. Son diagnostic est souvent posé devant une distension abdominale associée à l'arrêt du transit par gaz et matières et à la présence de nausées et de vomissements.

Une définition clinique de l'IPO [1] a été proposée par *Vather et al.* en 2013 dans leurs conclusions d'une méta-analyse comme étant une combinaison d'au moins deux des cinq signes suivants au plus tard le quatrième jour postopératoire, sans amélioration depuis la chirurgie :

- Nausées et vomissements ≥ 2 reprises ;
- Incapacité à tolérer un régime solide ou semi-liquide au cours de 2 repas consécutifs ;
- Absence de gaz ou de selles au cours des 24 heures précédentes ;
- Distension abdominale ;
- Preuve radiologique d'iléus dans les 24 heures précédant le diagnostic.

Ces données ont été confirmées dans les travaux de van Bree et al. [2] qui ont considéré que le meilleur critère d'évaluation pour définir la reprise du transit était la combinaison du passage des selles et de la tolérance aux aliments solides.

Cette définition clinique quant à elle, ne permet pas de définir la durée normale de l'iléus.

Vu l'absence de consensus par rapport à la durée normale de l'iléus à ce jour, cette notion varie d'une étude à une autre dont la limite retenue varie entre 1 et 8 jours [1-3].

En 1990, une étude physiopathologique rapportait que la récupération du transit gastrique intervenait 24 à 48 heures après, celle de l'intestin grêle dans les 12 à 24 heures alors que celle du côlon intervenait dans les 3 à 5 jours [4].

1.1.2. Iléus post opératoire secondaire

Dans la littérature, divers qualificatifs ont été appliqués à l'IPO : pathologique ou prolongée (plus longue que la durée normale supposée) ou secondaire (liée à des causes extrinsèques).

Ainsi, l'IPO primitif doit être différencié d'autres complications telles qu'une occlusion intestinale postopératoire précoce, une perforation, une fistule anastomotique, une péritonite ou la formation d'abcès intra-abdominaux [5], ce qui en fait un iléus post-opératoire secondaire, pour lequel une cause est retrouvée. Un lien de causalité fort entre l'apparition d'une fistule anastomotique en chirurgie colorectale et l'IPO a été rapporté [6].

Devant la suspicion d'un iléus secondaire, un scanner abdomino-pelvien doit être réalisé.

1.2. Incidence des iléus postopératoires

Les dernières décennies ont vu apparaître des protocoles de prise en charge péri opératoires standardisés (c'est-à-dire intervenant avant, pendant et après l'intervention), dits de réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC) dont un des avantages est de réduire le délai de reprise du transit. Malgré cela, on rapporte toujours 20 à 30% d'IPO après une chirurgie colorectale programmée [7-8]. La chirurgie en urgence du tube digestif sous-mésocolique est également pourvoyeuse d'une forte apparition d'IPO puisqu'on rapporte 30% d'IPO après chirurgie colique ou grêlique urgente.

1.3. Classification de l'iléus post opératoire

On reprend la classification de l'IPO proposée par *Venara et al.*[9] selon la méthode DELPHI.

Cette classification concernait tous les effets indésirables exclusivement liés à l'IPO.

Elle comprend cinq grades, de A à E, allant du moins jusqu'au plus compliqué :

- Grade A : aucune conséquence de l'IPO en dehors d'une augmentation de la durée de séjour ;
- Grade B : nécessité de mesures symptomatiques ou d'examens diagnostiques (tels que laxatifs, médicaments prokinétiques, médicaments antispasmodiques, médicaments antiémétiques, nécessité d'un régime réduit ou nécessité d'un accès veineux...) ;
- Grade C : nécessité d'une prise de sonde nasogastrique ou d'une réadmission à l'hôpital après la sortie. En cas de non-retrait immédiat de la sonde nasogastrique, le grade C ne doit être envisagé que si la sonde nasogastrique a été retirée avant qu'il soit nécessaire de la remplacer ;
- Grade D : conséquences graves de l'IPO :
 - D1 : complications générales (telles qu'un déséquilibre ionique, une pneumopathie, une fibrillation auriculaire, etc.) ;
 - D2 : nécessité d'une unité de soins intensifs ou d'une nouvelle intervention chirurgicale.
- Grade E : décès.

1.4. Facteurs de risques

Malgré une reproductibilité des différentes études limitées par l'absence de véritable consensus sur un intervalle « normal » qui permettrait de distinguer les IPO pathologiques des IPO physiologiques, certains facteurs de risque ont pu être identifiés. Ces facteurs de risque sont séparés en modifiables et non modifiables.

1.4.1. Facteurs de risque modifiables :

La voie d'abord est un facteur de risque essentiel d'iléus. La laparotomie augmente significativement le risque d'iléus par rapport à la voie par coelioscopie et même à la coelioscopie « hand-assisted » [10-13]. La coelioscopie « hand-assisted » semble apporter un bénéfice similaire par rapport à la chirurgie laparoscopique standard [14] et donc la coelioscopie et la coelioscopie « hand-assisted » sont plutôt des facteurs de prévention de l'iléus post-opératoire. Également, le type de chirurgie est un facteur de risque. Le taux d'IPO pour la chirurgie colorectale est de 10 à 30% [15-16] contre 8 à 13% après une chirurgie pancréatique et gastrique [17].

Une étude rétrospective de grande ampleur a pu démontrer que le tabac, la voie d'abord par laparotomie, la durée opératoire, la chimiothérapie, l'absence de préparation intestinale orale, l'indication opératoire et l'absence d'antibiothérapie orale étaient des facteurs de risque d'iléus opératoire [18].

1.4.2. Facteurs de risques non modifiables :

Les facteurs de risque les plus marqués retrouvés dans la littérature sont : le sexe masculin, un âge avancé, les pertes sanguines importantes, les comorbidités cardiaques, les antécédents de chirurgie abdominale et la création d'une stomie [1], [15], [19-21].

Également le type asiatique, la présence d'ascite, le surpoids et l'obésité étaient des facteurs de risque d'iléus postopératoire [18].

Le côté de résection est rapporté comme étant un facteur de risque d'iléus. Ainsi la colectomie droite, bien que réalisée par coelioscopie, est plus à risque d'iléus que la colectomie gauche [22-24].

D'autre part, les opioïdes ayant un effet inhibiteur dose-dépendant sur la motilité intestinale n'ont pas été couramment identifiés comme facteurs de risque d'IPO [25-26], contrairement

à la morphine qui pourrait jouer un rôle dans l'aggravation du risque d'IPO et ainsi provoquer une augmentation de la durée d'hospitalisation [25], [27].

1.5. Physiopathologie

Le progrès de la science à nos jours permet de mieux comprendre la physiopathologie de l'IPO dans le but de prévenir et de traiter cette complication en agissant sur les différentes étapes contribuant à un iléus fonctionnel post-opératoire.

L'IPO se développe en trois phases. La phase initiale implique des processus neurologiques (via le système nerveux sympathique), une deuxième phase impliquant la manipulation des intestins et des mécanismes hormonaux et inflammatoires et une troisième phase impliquant l'activation nerveuse parasympathique, qui joue un rôle majeur dans la résolution de l'iléus (rôle anti-inflammatoire).

1.5.1. Phase neurologique

La première phase neurologique débute lors de l'anesthésie et de l'incision opératoire en activant les voies du système nerveux sympathique pour donner le réflexe adrénérgerique en réponse aux stimuli nociceptifs. Ainsi l'activation des récepteurs alpha-2 adrénérgeriques inhibe les nerfs parasympathiques cholinergiques et sécrète du NO directement au niveau des muscles entraînant une sécrétion de la VIP qui inhibe la motricité intestinale [28-29].

1.5.2. Manipulation des intestins et mécanismes hormonaux et inflammatoires

Par suite de la phase neurologique, la manipulation des intestins induit une inflammation accrue des parois de l'intestin, impliquant les monocytes, les macrophages et les mastocytes, qui sécrètent des molécules pro-inflammatoires (interleukine (IL) 12, IL 1, IL 6, interféron alpha, ...) et s'autorégulent [30].

Cette réponse inflammatoire est observée à partir de la 3ème heure d'une intervention par laparotomie, alors qu'elle n'est pas constatée avec l'approche laparoscopique [31]. Cela pourrait expliquer en partie l'effet bénéfique de la voie coelioscopique dans la prévention de l'IPO.

Au cours de cette phase, on note également une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale, entraînant une translocation bactérienne, qui pourrait également augmenter l'inflammation et l'IPO [31]. De plus, il a été montré que des variations de concentration en potassium peuvent jouer un rôle dans l'IPO en ouvrant les canaux calciques [32]. Ces modifications de concentrations potassiques ainsi que l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale expliquent l'intérêt de la supplémentation en électrolytes et de l'hydratation dans la prise en charge de l'IPO.

1.5.3. Phase de résolution

Cette phase est coordonnée par le système parasympathique qui réduit l'inflammation induite par la manipulation intestinale. L'augmentation du tonus vagal est médiée par les récepteurs nicotiques alpha 7 acétylcholine ($\alpha 7nAChR$) et les récepteurs 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT4R). On observe une augmentation de la libération d'acétylcholine par les neurones cholinergiques myentériques à la suite de l'activation de 5-HT4R, ce qui permet par la suite l'activation de l' $\alpha 7nAChR$ sur les monocytes et les macrophages et réduit ainsi la réponse inflammatoire en modifiant l'expression des cytokines, telles que IL-10 [33-34].

L'acteur principal de cette phase de résolution est alors le système vagal. De ce point de départ, on peut donc prédire l'effet positif de la mastication de chewing-gum ou de la mobilisation précoce (préhabilitation) en stimulant le système vagal qui joue ainsi le rôle anti-inflammatoire pour réduire l'IPO.

1.6. Conséquences de l'iléus

Sur le plan socio-économique, l'IPO a un impact significatif en prolongeant le séjour à l'hôpital et en coûtant au système de santé une somme importante. Aux États-Unis, on estime que l'impact économique de l'IPO est d'environ 750 millions de dollars par an [35].

Sur le plan physiopathologique, lors d'un iléus fonctionnel post-opératoire, les fonctions sécrétrices du tube digestif ne sont pas altérées et plus de 5000 ml (8L/jour) sont ainsi secrétées de manière spontanée dans la lumière du tube digestif sans possibilité d'évacuation spontanée à cause de la paralysie transitoire des muscles intestinaux et, par conséquent, de l'absence du péristaltisme digestif. La stagnation de ces sécrétions dans le tube digestif conduit à des vomissements incoercibles.

Cette fuite plasmatique hors des vaisseaux, (vers la lumière intestinale mais également vers la grande cavité péritonéale et dans les parois de l'intestin) forme ainsi ce qu'on appelle le 3^{ème} secteur, responsable des conséquences suivantes : la déshydratation, vomissements (entretien de la déshydratation), un retard de la reprise de l'alimentation, une aggravation du confort post-opératoire du patient, les pneumopathies d'inhalation, les troubles électrolytiques et les troubles du rythme cardiaque.

On rappelle, dans la Figure 1 et la Figure 2, un résumé de la physiopathologie menant aux conséquences locales et générales de l'occlusion intestinale aiguë observées dans l'IPO.

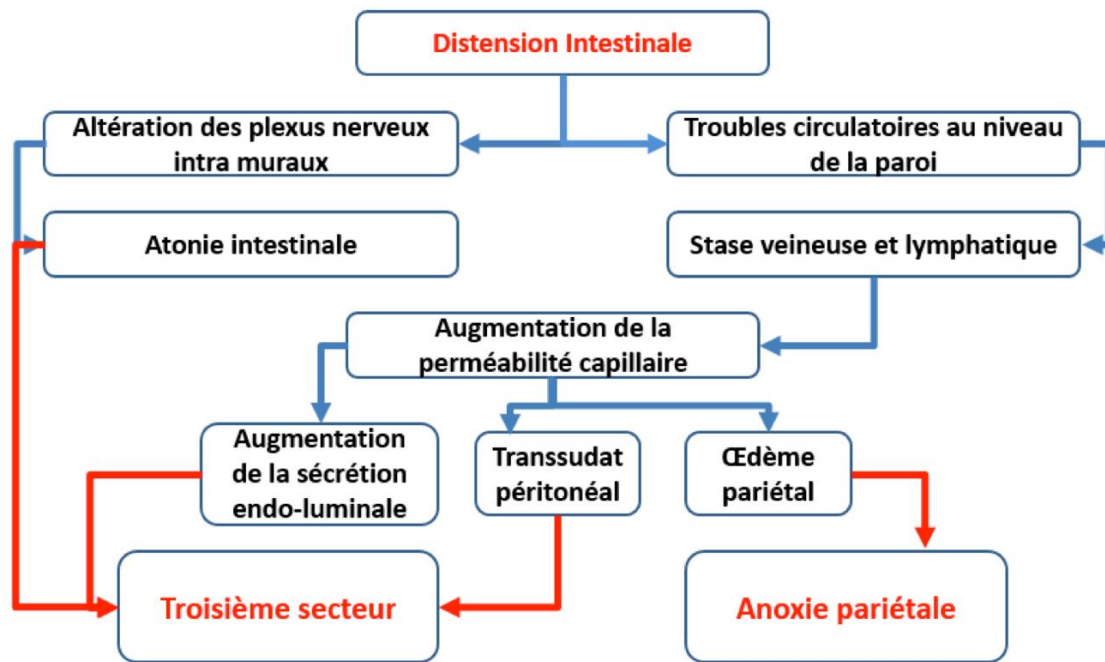


Figure 1 : Conséquences locales de l'occlusion intestinale aiguë*

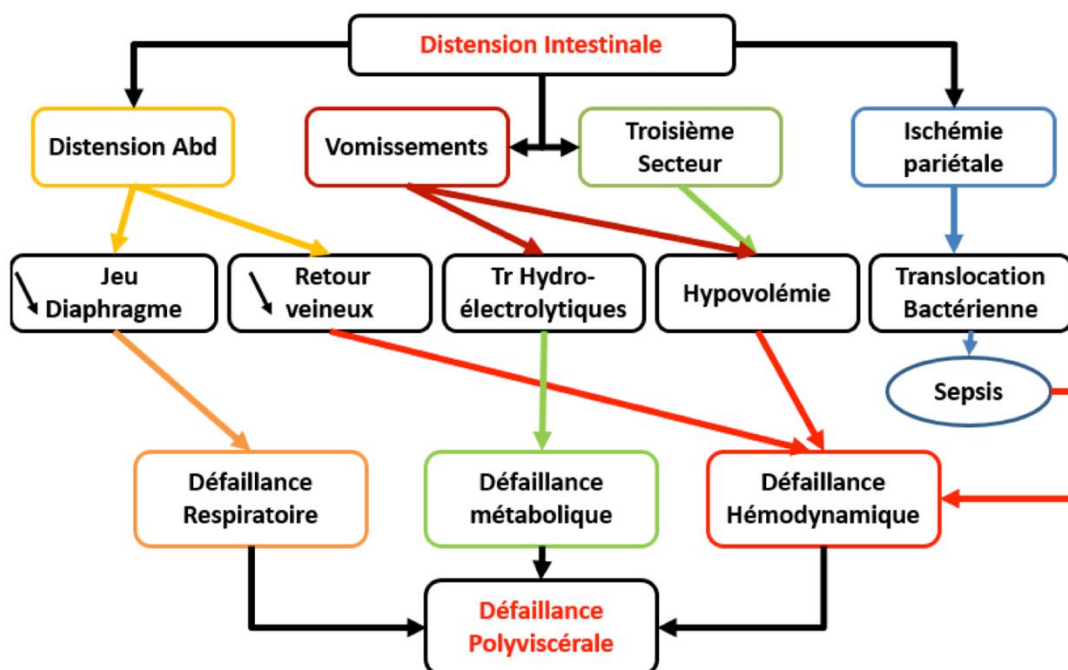


Figure 2 : Conséquences générales de l'occlusion intestinale aiguë*

* : Cours de résidanat, sujet 54, occlusion intestinale aiguë / www.medecinesfax.org

1.7. Prévention de l'iléus post opératoire

1.7.1. La consommation de café

Le café est une boisson largement consommée dans notre vie quotidienne. La caféine, un antagoniste connu des récepteurs de l'adénosine, peut réduire la motilité. Dulskas et al. [36] ont découvert que le café sans caféine accélérerait le transit intestinal par rapport au café ordinaire.

Bien que le mécanisme d'action du café ne soit pas clairement connu actuellement, il est possible que le café stimule la motricité intestinale tout en stimulant la libération de certaines hormones, telles que la gastrine, qui peuvent jouer un rôle dans la régulation de la motilité gastro-intestinale [37]. Ainsi, le café inhibe l'inconfort du patient, la distension abdominale et les douleurs abdominales, facteurs contribuant à la prévention de l'IPO.

Une méta-analyse récente, englobant 6 essais cliniques, a démontré que la consommation de café après une intervention chirurgicale améliorait la récupération de la fonction gastro-intestinale d'environ 93%, accélérant le temps de première évacuation des selles et de première consommation d'aliments solides et raccourcissant la durée d'hospitalisation, dans le groupe témoin [38]. Des résultats similaires ont été trouvés dans un essai contrôlé randomisé, chez les femmes subissant une chirurgie gynécologique oncologique [39], et dans une autre méta-analyse, axée sur la chirurgie gynécologique laparoscopique [40].

1.7.2. Le chewing-gum

Physiologiquement, la phase de résolution de l'IPO correspond à l'activation de la voie nerveuse centrale parasympathique : le système vagal [41]. Cette voie vagale peut être stimulée de plusieurs manières telles que la stimulation électrique, l'exercice ou la mastication, la raison pour laquelle le chewing-gum était largement utilisé dans le cadre de la prise en charge

conventionnelle. La mastication réduisait la durée de l'IPO en réduisant le délai d'activation du système nerveux parasympathique [42-44].

1.7.3. Les probiotiques

De nombreux essais, particulièrement axés sur la chirurgie colorectale, ont systématiquement montré une réduction significative des complications infectieuses avec une intervention probiotique péri opératoire. De plus, l'administration de probiotiques a été associée à une diminution des marqueurs inflammatoires et des taux de cytokines [45].

Une étude a révélé que les probiotiques amélioraient significativement la durée jusqu'aux premières flatulences et le temps jusqu'à la première défécation, mais également une incidence plus faible de diarrhée par rapport au groupe placebo et une diminution des complications à court terme telles que la bactériémie due à *Enterococcus faecalis* [46]. Une autre étude concernant les symbiotiques n'a pas pu montrer une efficacité dans la diminution des complications infectieuses, mais les résultats sont favorables en termes d'équilibre microbien et de niveaux d'acide organique, conduisant à une réduction réussie de l'IPO après les interventions chirurgicales [47].

L'utilisation des probiotiques en péri opératoire semble ainsi promoteur dans la prévention de l'iléus post-opératoire.

1.7.4. L'abord coelioscopique

Les mesures chirurgicales mini-invasives ou les méthodes laparoscopiques, ont été largement adoptées ces dernières années, ce qui a eu un impact significatif sur les pratiques chirurgicales des chirurgiens et des patients. Ces méthodes sont reconnues par leur diminution du stress chirurgical, du traumatisme chirurgical et bien évidemment par leur réduction de la manipulation intestinale. Contrairement à la chirurgie ouverte, plusieurs études ont indiqué

que ces procédures mini-invasives sont corrélées à une réduction des complications postopératoires, y compris l'IPO [48].

Dans une étude rétrospective de 120 participants ayant subi une colectomie laparoscopique ou ouverte, l'apparition d'IPO dans le groupe laparoscopique était de 7,2%, contre 20% dans le groupe colectomie ouverte [49].

Ayant été un élément des programmes de réhabilitation améliorée, la coelioscopie ne permet pas, de manière individuelle, de réduire la durée d'hospitalisation ou l'iléus [50].

1.7.5. Daikenchuto (DKT)

Le Daikenchuto (DKT) est un médicament traditionnel japonais à base de plantes (Kampo) contenant du ginseng, du gingembre transformé et du poivre japonais ou chinois.

De nombreuses études ont pu identifier un rôle favorable du DKT sur l'IPO : ce rôle est expliqué par les propriétés anti-inflammatoires, en particulier son interaction avec les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine alpha-7 ($\alpha 7nAChR$), favorisant les contractions des muscles lisses et améliorant le péristaltisme intestinal [51]. Cette action complexe du DKT sur le système nerveux entérique réduit la libération des marqueurs inflammatoires et, par la suite, le DKT pourrait être une option thérapeutique potentielle pour prévenir l'IPO et favoriser une récupération plus rapide après une intervention chirurgicale [51-53].

Plusieurs études ont montré une réduction significative des taux d'IPO dans les groupes traités par DKT [51], [53].

1.7.6. Les programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAC)

Les programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAC) (ou ERAS pour Enhanced Recovery after surgery), représentent une approche de prise en charge globale du patient favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après la chirurgie. Ces

programmes associent une quinzaine de mesures visant à réduire le stress opératoire et la morbidité opératoire, et bien évidemment une baisse de l'incidence des IPO.

Un programme RAC se base sur des chemins cliniques (ou protocoles de soins) pour l'ensemble des 3 phases : avant, pendant et après la chirurgie.

- Préopératoire : immun nutrition, administration per os d'hydrates de carbone, information au patient, abstention de la préparation colique, réduction du jeûne pré-opératoire.
- Peropératoire : privilégier la coelioscopie, réduire le remplissage peropératoire, éviter le drainage chirurgical, prévenir les nausées et vomissements, administration de dexaméthasone peropératoire, ablation de la sonde vésicale en salle opératoire.
- Postopératoire : réalimentation précoce, mastication de chewing-gum, ablation de la sonde urinaire précoce, ablation des cathéters veineux précoce, limitation des apports intra-veineux, mobilisation précoce, antalgie multimodale.

Des études récentes ont mis en évidence l'effet bénéfique des programmes de réhabilitation améliorée en comparaison avec la prise en charge traditionnelle, notamment l'amélioration des fonctions gastro-intestinales après chirurgie abdominale [54-57].

1.8. Prévention médicamenteuse de l'iléus post opératoire

A ce jour, le traitement de l'iléus est symptomatique, reposant sur la pose d'une sonde naso-gastrique en aspiration si besoin (vomissements ou distension majeure), en plus de la mise à jeun des patients, la correction des troubles hydroélectrolytiques et bien évidemment une bonne hydratation adaptée.

Concernant les traitements pharmacologiques de l'iléus, il n'existe pas, jusqu'à présent un consensus au sujet d'un traitement à utiliser dans la pratique courante. Une méta analyse récente, de 38 essais randomisés contrôlés, a évalué les différents traitements pharmacologiques de l'IPO : érythromycine, gastrografine, anti-inflammatoires non

stéroïdiens, prokinétiques, probiotiques, antagoniste des récepteurs opioïdes, carbohydrates, colloïdes. Cette méta-analyse montre que les deux traitements les plus capables de réduire efficacement l'IPO après une chirurgie abdominale sont les prokinétiques et les antagonistes des récepteurs opioïdes [58]. Parmi les prokinétiques les plus étudiés, on note les antagonistes des récepteurs 5HT3 (métoclopramide), les agonistes sélectifs des récepteurs 5HT4 (mosapride, prucalopride, cisapride) et les agonistes des récepteurs de la ghréline (ulimorelin). Également parmi les antagonistes des récepteurs opioïdes, on cite l'alvimopan et la méthylbuprénorphine.

Dans les sous-chapitres à venir, nous présentons une synthèse des principales stratégies de prévention médicamenteuse décrites dans la littérature, en lien avec la physiopathologie de l'IPO.

1.8.1. Alvimopan

L'alvimopan (non commercialisé en France) agissant comme un antagoniste des récepteurs μ -opioïdes, bloque sélectivement les effets des opioïdes sur le tractus gastro-intestinal et contribue à améliorer la récupération d'une fonction intestinale normale, réduisant ainsi l'apparition d'IPO [59].

A ce jour, les résultats des différentes études ayant traité ce sujet, notamment des études randomisées, restent contradictoires. Certaines études ont montré un effet bénéfique de l'alvimopan permettant une réduction de la probabilité de réadmissions pour l'iléus et des coûts hospitaliers [60] et réduction de l'incidence d'IPO et de la durée d'hospitalisation [59], [61-62], alors que d'autres études rapportaient des résultats non contributifs [63-64].

Ainsi l'alvimopan reste prometteur pour réduire l'IPO et la durée d'hospitalisation après des chirurgies abdominales.

1.8.2. L'électroacupuncture

L'électroacupuncture (EA) est récemment apparue comme une technique non invasive, prometteuse pour la gestion des réponses inflammatoires par la stimulation du nerf vague.

La stimulation électrique de l'efférent vagal cervical a montré sa capacité à diminuer l'inflammation systémique en agissant sur la phase 3 de la physiopathologie de l'IPO via l'activation de la voie de signalisation JAK2/STAT3 médiée par les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) présents sur les macrophages résidents des tissus et d'autres cellules immunitaires. Ainsi, ces propriétés anti-inflammatoires seront responsables de la gestion de l'IPO et de ses symptômes notamment les vomissements et les nausées [65-66].

Un essai clinique randomisé récent a démontré que chez les patients subissant une chirurgie laparoscopique pour un cancer colorectal avec le protocole ERAS, l'EA a raccourci la durée de l'IPO et diminué le risque d'IPO prolongée par rapport au groupe témoin [67].

Une méta-analyse, suggère que l'EA est un traitement sûr et efficace pour l'IPO après des chirurgies abdominales, y compris la chirurgie laparoscopique, sans avoir un effet bénéfique sur la douleur postopératoire après une chirurgie abdominale [68].

Dans une autre étude, le massage des points d'acupuncture après une chirurgie gynécologique a réduit de manière significative les durées de défécation, la tolérance alimentaire et les flatulences, ainsi que l'IPO [69].

Concernant le choix des points d'acupuncture dans l'EA, il est considéré comme un facteur contribuant à la modification des résultats [70].

Ainsi, il existe une hétérogénéité significative des résultats de la littérature sur ce sujet, par conséquent, un consensus professionnel est nécessaire pour établir un protocole standard pour l'utilisation de cette technique, qui pourrait être un élément complémentaire au protocole ERAS.

1.8.3. Lidocaïne

La perfusion intraveineuse de lidocaïne exerce des effets bénéfiques pour soulager l'IPO en agissant sur la phase 1 de la pathogenèse. Elle présente une double action sur les voies sensorielles et autonomes.

La première action se manifeste par l'effet anesthésique local médié par l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et le blocage de l'initiation et de la conduction des impulsions nerveuses. Cela supprime l'hyperexcitabilité des nerfs sensoriels dans l'intestin, réduisant ainsi la douleur et la libération de médiateurs inflammatoires (IL-6, facteur de nécrose tumorale alpha) associés au traumatisme chirurgical.

La deuxième action se manifeste par l'atténuation de l'activité du système nerveux sympathique, ce qui peut aider à rétablir l'équilibre entre les apports sympathiques et parasympathiques dans l'intestin, facilitant une récupération postopératoire plus coordonnée et plus efficace de la fonction gastro-intestinale [71-72].

Les résultats de la littérature restent contradictoires à ce jour-là.

Un essai randomisé récent chez les patients subissant une résection colique mini-invasive élective, l'administration péri-opératoire de lidocaïne intraveineuse à 2% n'a pas amélioré le retour de la fonction intestinale à 72 heures [73]. Un autre essai randomisé utilisant la lidocaïne intraveineuse par rapport à une solution saline à 0,9% dans la chirurgie colorectale assistée par robot, n'a trouvé aucune différence significative dans la consommation cumulée de morphine postopératoire à 24 ou à 72 h [74]. Également un autre essai randomisé ne soutient pas l'utilisation d'une combinaison peropératoire de lidocaïne et de kétamine chez les patients subissant une chirurgie ouverte pour résection colo rectal [75].

En revanche une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés a montré que l'administration de lidocaïne en intraveineuse en per-opératoire réduisait la douleur postopératoire et le besoin

d'opioïdes, ainsi que le temps de récupération de l'iléus, la durée du séjour à l'hôpital et les nausées / vomissements [76]. Ces résultats sont également démontrés dans un essai randomisé plus récent [77].

Les effets secondaires ne sont pas encore suffisamment documentés pour recommander son utilisation en pratique courante. Dans la dernière revue Cochrane, les données de 50 études sur 68 ont traité les événements indésirables liés à la lidocaïne, où 23 études ont montré l'absence d'événements significatifs, tandis que les 27 études restantes ont documenté des effets secondaires mineurs, notamment, mais sans s'y limiter, des étourdissements, un engourdissement péri-buccal, des acouphènes, une somnolence et une bradycardie [78].

Dans une autre étude, il a été montré que la somnolence, le goût métallique, les étourdissements, l'agitation, les nausées, l'engourdissement péri-buccal, les acouphènes et les tremblements ont été observés chez 6,8% des participants après la consommation de lidocaïne [79].

1.8.4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Théoriquement, les AINS jouent un rôle dans la réduction et la prévention de l'IPO en réduisant la réponse inflammatoire excessive déclenchée par un traumatisme chirurgical, réduisant ainsi le dysfonctionnement et l'inflammation des muscles lisses intestinaux associés. Les AINS agissent sur la phase 2 en inhibant l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX2), ainsi que l'enzyme cyclooxygénase 1 (COX1) pour les AINS non spécifiques, responsables de la production de prostaglandines associées à l'inflammation et à la douleur.

Une étude prospective a montré que les AINS ne réduisent pas le temps de récupération gastro-intestinale après une chirurgie colorectale, mais leur utilisation n'a pas pu démontrer

de variation notable dans le taux de fuite anastomotique et dans les complications rénales aiguës [80].

Une autre étude rétrospective suggère que l'utilisation péri opératoire d'AINS entraîne une meilleure adhésion au protocole postopératoire, moins de complications postopératoires (réduction de l'incidence d'IPO, d'insuffisance rénale aiguë, également les complications hémorragiques et les fistules anastomotiques n'ont pas augmenté dans le groupe traité par AINS) et une durée d'hospitalisation plus courte après une chirurgie colorectale [81].

Une méta-analyse récente a mis en évidence un effet bénéfique sur le temps de récupération intestinale après chirurgie colorectale élective, cependant une association entre le diclofénac et une augmentation de 54% du taux de fuite, tandis que le kétorolac n'a démontré aucune corrélation de ce type, probablement cela est imputé aux différents mécanismes pharmacologiques de chaque AINS (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) [82]. Également d'autres études ont montré un risque accru de fuite anastomotique postopératoire après résection colorectale [83-84].

Vu cette discordance de la littérature, le risque accru de fistule anastomotique reste débattu, d'où l'intérêt des études supplémentaires de forte puissance utilisant des médicaments sélectifs soient nécessaires.

1.8.5. Futures approches pharmacologiques (cibles cellulaires et moléculaires)

- Antagoniste du récepteur du NGF (K252a) : atténue l'hyperactivité des mastocytes [85]. Ce processus diminue l'inflammation gastro-intestinale et contribue à la prévention de l'IPO.
- Des prokinétiques étudiés comme le prucalopride se sont révélés prometteurs chez les animaux et les humains de traiter l'IPO en stimulant le nerf vague et ainsi en diminuant le

processus inflammatoire [86]. Le mécanisme de stimulation du nerf vague est déjà décrit dans la partie 8.2 traitant l'EA.

- Le maintien de l'intégrité des protéines de jonction serrée, joue un rôle essentiel dans la régulation de la perméabilité paracellulaire intestinale. Cela est considéré comme une clé dans la récupération de l'IPO. Le stress chirurgical et l'inflammation créée perturbe les protéines de jonction serrée en augmentant la perméabilité et ainsi les complications potentielles comme l'IPO. Il a été montré que la glutamine présente un effet modulateur sur les protéines de jonction serrée telles que claudine-1 et claudine-2, qui jouent un rôle fondamental dans le maintien de la perméabilité des tissus intestinaux. Les mécanismes précis ne sont pas encore entièrement compris. Également la glutamine a démontré des effets anti-inflammatoires [87].
- Les mécanismes d'activation à médiation prokinétique, représentés notamment par le mosapride et le semapimod :
 - Le mosapride cible les 5-HT₄R dans le nerf du plexus myentérique, cela stimule la libération d'acétylcholine à l'extrémité distale de l'efférent vagal et par la suite entrave la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale alpha, l'IL-6, le MIP-2 et le MIP-1 α en gênant les macrophages via leurs récepteurs α 7nAChR.
 - Le semapimod est un inhibiteur de la protéine kinase activée par les mitogènes p38 et par la suite il inhibe l'expression de gènes pro-inflammatoires comme la protéine inflammatoire des macrophages (MIP-1 α), l'interleukine-6 (IL-6) et la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1). Ce dernier a montré son efficacité par ce mécanisme à réduire l'IPO [87].

1.9. Justification et objectifs de l'étude

Malheureusement, il n'y a pas de consensus sur un traitement préventif à ce jour vu la discordance de la littérature concernant ce sujet. Une méta-analyse rapporte que, au sein des patients pris en charge dans le contexte de la RAC, une seule étude a cherché à traiter l'IPO

déjà installé par l'apport de produit de gastrograffine (produit de contraste iodé) per os, sans amélioration significative [88].

Il existe donc un besoin important d'évaluer l'effet de traitements susceptibles de réduire la durée de l'IPO, une fois que le diagnostic est posé.

De récentes études et méta-analyses réalisées dans le cadre de la RAC n'ont pas permis de mettre en évidence de diminution de l'incidence de l'IPO chez les patients mastiquant du chewing-gum en postopératoire [89], [42-44]. En revanche, d'autres récentes études et méta-analyses, hors contexte de la RAC, ont montré un effet bénéfique du chewing-gum dans la diminution de l'incidence de l'IPO en post-opératoire [90-94].

Cette discordance de la littérature est probablement liée au fait que dans le cadre de la RAC, les patients mangent immédiatement en sortant du bloc opératoire et que la mastication fictive n'apporte rien de plus que la mastication « réelle ».

Toutefois, le chewing-gum devrait toujours avoir une place dans la prise en charge de l'iléus. Cette place est thérapeutique et non plus préventive. En effet, la conséquence directe de l'IPO est la mise à jeun des patients, associée ou non à la pose d'une sonde nasogastrique. Dans ce cas, la mastication « fictive » pourrait avoir pour intérêt de réduire le délai d'activation du système nerveux parasympathique et donc réduire la durée de l'IPO.

En résumé, dans cette étude, on étudie le chewing-gum en tant que traitement de l'IPO une fois le diagnostic de ce dernier est posé.

1.10. Hypothèse de la recherche

La littérature rapporte que, une fois le diagnostic d'IPO posé, le délai de reprise du transit est de l'ordre de 6 jours [82]. En se basant sur le fait que le chewing-gum réduisait d'environ 30% le risque d'IPO dans le cadre de la prise en charge conventionnelle, nous émettons l'hypothèse

que la mastication du chewing-gum pourrait réduire de 1 à 2 jours la durée de l'IPO à partir de la date de son diagnostic. Une réduction de 1 jour de cette durée permettrait d'améliorer la qualité de vie postopératoire en réduisant le délai de récupération de l'autonomie des patients. De plus, cela permettrait également de réduire la durée du séjour et donc d'économiser environ 1 500 euros par patient (coût d'une nuit d'hospitalisation en chirurgie). Une amélioration de 1 jour apparaît donc comme une amélioration cliniquement pertinente.

2. MÉTHODES

2.1. Objectifs de la recherche et critères d'évaluation

2.1.1. Objectif principal et critères d'évaluation

Évaluer l'efficacité de l'utilisation du chewing-gum associé à une prise en charge standard par rapport à une prise en charge standard seule (sans mastication de chewing-gum) sur la réduction du délai de résolution de l'IPO des patients remis à jeun ou chez qui une sonde naso-gastrique est posée.

Définition des critères d'évaluation :

- La résolution de l'IPO est définie par la reprise d'un transit de gaz et/ou de matière associée à la tolérance à l'alimentation solide.
- La tolérance à l'alimentation solide est définie par la possibilité de manger au moins la moitié d'un repas normal sans nausée ou vomissement sur au moins 2 repas consécutifs.
- Le délai de résolution de l'IPO est calculé à partir de l'heure du diagnostic de l'IPO jusqu'à l'heure de résolution de l'IPO (rapporté en heures).

2.1.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Évaluer l'efficacité de l'utilisation du chewing-gum associé à une prise en charge standard par rapport à une prise en charge standard seule (sans mastication de chewing-gum) sur :

- La réduction du délai de tolérance à l'alimentation solide ;
- La réduction du délai d'exonération de la première selle ;
- La réduction du délai d'exonération du premier gaz ;
- La réduction de la durée d'hospitalisation.

Définition des critères d'évaluation :

- Le délai de tolérance à l'alimentation solide est calculé à partir de l'heure du diagnostic de l'IPO jusqu'à l'heure du diagnostic de la tolérance à l'alimentation solide (fin du 2^{ème} repas consécutif sans problème de tolérance) après le diagnostic de l'IPO (rapporté en heures).

- Le délai d'exonération de matières est calculé à partir de l'heure du diagnostic de l'IPO jusqu'à l'heure d'exonération des premières matières après le diagnostic de l'IPO (rapporté en heures).
- Le délai d'exonération de gaz est calculé à partir de l'heure du diagnostic de l'IPO jusqu'à l'heure d'exonération de gaz après le diagnostic de l'IPO (rapporte en heures).
- La durée d'hospitalisation est calculée à partir du jour d'entrée en hospitalisation jusqu'au jour de sortie (rapportée en jours).

2.2. Conception de la recherche

2.2.1. Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée contrôlée en ouvert, conduit dans les centres suivants : CHU d'Angers ; CH du Haut-Anjou ; CHU de Nantes ; CH de Cholet ; CHD de la Vendée.

2.2.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

La littérature rapporte un délai de résolution de l'iléus en moyenne de 6 jours (Écart-type=2). L'étude est dimensionnée pour montrer la mise en évidence d'une réduction de 1 jour de la durée de résolution de l'IPO (réduction jugée cliniquement significative). En retenant des tests t de Student bilatéraux, une durée de base de 6 jours (avec un écart-type de 2), des erreurs de type I et II respectivement de 0,05 (risque alpha à 5%) et 0,2 (puissance statistique de 80%), l'effectif requis est de 128 patients, soit 64 par bras.

Dans la mesure où le suivi de l'étude se fait dans le cadre du suivi du soin et que le critère de jugement principal est mesuré avant la sortie d'hospitalisation, on ne prévoit pas de perdus de vue.

Il sera donc nécessaire d'inclure 128 patients dans le cadre de cette étude.

2.2.3. Randomisation

L'allocation de la prise en charge est réalisée par une randomisation équilibrée, stratifiée selon le centre d'inclusion afin d'homogénéiser les disparités de pratiques selon les centres.

Les patients sont randomisés dès leur inclusion dans l'étude à l'aide du module de randomisation sous Ennov Clinical® puis ils recevront la prise en charge correspondante.

2.3. Sélection des personnes de la recherche

2.3.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Patient majeur opéré d'une chirurgie du tube digestif sous mésocolique (intestin grêle ou côlon), programmée ou réalisée en urgence, quelle que soit la voie d'abord ;
- Présentant un iléus postopératoire dans les suites postopératoires ;
- Avec une remise à jeun ou une pose de sonde nasogastrique pour traiter l'iléus postopératoire ;
- Patient ayant signé un consentement de participation à l'étude.

L'iléus postopératoire est défini par la présence d'au moins deux des cinq signes décrits par *Vather et al.* dès le premier jour opératoire (absence de gaz/selles pendant au moins 24h, intolérance à l'alimentation solide sur au moins deux repas, météorisme abdominal, nausées/vomissements sur 24h, imagerie montrant un iléus postopératoire).

2.3.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Femme enceinte, allaitante ou parturiente ;
- Contre-indication à la mastication de chewing-gum (pathologie dentaire, mandibulaire...);
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale ;
- Patient privé de liberté par décision judiciaire ou administrative ;
- Patient faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte ;
- Patient faisant l'objet d'une mesure de protection légale ;

- Patient hors d'état d'exprimer son consentement.

2.4. Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche

2.4.1. Stratégie de référence (prise en charge standard)

Le patient est mis à jeun lorsque le diagnostic d'iléus postopératoire est posé. Une sonde nasogastrique est posée en cas de nausées et/ou vomissements mal tolérés. Une hydratation intraveineuse est mise en place dès la pose de la sonde nasogastrique ou dès l'instauration du jeun (1500 cc/24h +/- 500 cc de remplissage en cas d'oligurie $\leq 30\text{cc/h}$).

Le patient est mobilisé au moins six heures par jour (fauteuil +/- marche).

La sonde nasogastrique est ôtée dès que la résolution de l'IPO est constatée.

L'administration de prokinétiques n'est pas recommandée.

2.4.2. Stratégie à l'étude (prise en charge standard + chewing-gum)

La même prise en charge standard est appliquée dans le bras intervention avec l'ajout en complément d'une mastication de chewing-gum sans sucre pendant au moins vingt minutes, trois fois par jour jusqu'à la résolution de l'IPO.

2.4.3. Prise en charge et traitements associés

Tous les patients sont pris en charge de manière similaire dans le cadre d'un protocole de réhabilitation améliorée dans chacun des centres investigateurs [95].

2.5. Déroulement de la recherche

2.5.1. Pré-sélection / Recrutement

Un pré-screening est effectué auprès des patients ayant une chirurgie du tube digestif sous mésocolique programmée ou en urgence. Le pré-screening peut être réalisé à partir du dossier

médical, selon les différents critères de sélection évaluables à cette date, et sans en avertir le patient.

2.5.2. Procédure d'inclusion

Au cours de l'évolution postopératoire, si un IPO est diagnostiqué, il est proposé au patient de participer à l'étude dès lors que le patient est mis à jeun ou qu'une sonde nasogastrique est posée.

Si le patient accepte de participer, un formulaire de consentement éclairé est signé en deux exemplaires par les différentes parties.

2.5.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche

a) Visite d'inclusion (VO)

Les données concernant les caractéristiques du patient et ses antécédents, la chirurgie (date, durée, type de chirurgie réalisée, gestes et traitements administrés, problèmes rencontrés) ainsi que les critères diagnostiques (avec la date et l'heure et la classification de l'IPO selon Venara *et al.*) et les modalités de prise en charge initiale sont relevés lors de la visite d'inclusion. Puis la randomisation est réalisée et la stratégie correspondante mise en place.

b) Visite quotidienne durant l'hospitalisation (V1-Vx)

La première visite de suivi (V1) est réalisée à six heures de la première mastication puis une visite quotidienne est réalisée.

Au cours des visites postopératoires, la date et l'heure de récupération de gaz et selles et de tolérance à l'alimentation solide, et donc de résolution de l'IPO, sont relevées. Ces critères comme les critères d'observance de la stratégie à l'étude (fréquence et durée de mastication

de chewing-gum) sont collectés en temps réel par le patient à partir d'un cahier de suivi rempli par patient jusqu'à la résolution de l'IPO.

La date de sortie d'hospitalisation est également relevée (Vx).

c) Visite finale (Vf)

La visite finale est prévue à J30 (+/-3 jours) postopératoire (au cours de la visite postopératoire). Il est relevé la récurrence d'un IPO lors de cette période.

2.5.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les personnes participant à la recherche peuvent demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

Les personnes perdues de vue ou sorties prématurément de l'étude ne sont pas remplacées.

Les données recueillies pour les personnes perdues de vue ou sorties prématurément de l'étude seront exploitées au moment des analyses y compris en cas de retrait du consentement (sauf demande d'exercice du droit d'effacement des données personnelles par la personne).

2.5.5. Durée de la recherche

La période d'inclusion s'est déroulée du mois de septembre 2022 à juin 2025 (34 mois). La durée de participation à l'étude pour une personne est d'un mois au maximum.

La durée totale de l'étude (durée d'inclusion + durée de participation) est donc de 35 mois.

2.6. Rapports Bénéfices/Risques

Les risques et les contraintes prévisibles pour les personnes participant à l'étude, décrits dans les paragraphes ci-dessous sont acceptables au regard des bénéfices attendus

2.6.1. Bénéfices

a) Bénéfice individuel

La mastication de chewing-gum devrait permettre au patient bénéficiant de ce traitement de réduire la durée de récupération du transit intestinal. La récupération du transit intestinal est corrélée avec la récupération d'une autonomie antérieure à la chirurgie ce qui est également associé à une meilleure qualité de vie postopératoire puisque cela permet de réduire la durée de la dépendance du patient et donc de son hospitalisation.

Par ailleurs, l'IPO étant à associé à des complications majeures (pneumopathie d'inhalation, désordres hydroélectrolytiques...), on attend une diminution du risque de ces complications associées.

b) Bénéfice collectif

D'un point de vue collectif, la réduction de la durée d'IPO pourra permettre de réduire les coûts de la prise en charge. En effet, l'IPO est associé avec une augmentation de la durée d'hospitalisation. Une journée d'hospitalisation en chirurgie coûte environ 1500 euros alors que la mastication de chewing-gum revient à environ deux euros par patient. On attend donc un bénéfice financier significatif.

Par ailleurs, la réduction de la durée de l'IPO devrait permettre de réduire la durée d'hospitalisation et donc d'augmenter le turn-over des patients dans les services hospitaliers. Enfin, en réduisant l'IPO, la durée de dépendance du patient sera donc diminuée, permettant ainsi de réduire la charge de travail des infirmières et aides-soignantes dans les services hospitaliers.

2.6.2. Risques

La procédure à l'étude est la mastication de chewing-gum. L'effet du chewing-gum étant une stimulation nerveuse vagale liée à la mastication et non à une substance chimique, il n'est pas attendu de risque directement lié à l'étude.

2.7. Évaluation de la sécurité

Étant donné qu'il s'agit d'une recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales, les évènements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

2.8. Statistiques

Dans la suite de ce travail, une analyse préliminaire des données sera effectuée sur les patients inclus au CHU d'Angers et au CH de Château-Gontier, en attendant la finalisation du recueil de données dans les autres centres participants.

Les données quantitatives seront décrites à l'aide de moyennes et écart-types, et comparées par des tests de Student.

Les données qualitatives seront décrites à l'aide de pourcentages et comparées à l'aide de tests du Chi².

Lorsque les conditions d'application du test du Chi² n'étaient pas remplies (faibles effectifs - valeurs attendues < 5), le test exact de Fisher a été privilégié.

Ainsi, le délai moyen avant résolution de l'IPO selon que les patients soient traités avec ou sans chewing-gum sera comparé à l'aide de tests de Student.

Des analyses de sensibilité seront effectuées à l'aide de modèles de Fine & Gray pour prendre en compte la présence de décès au cours de l'hospitalisation (le décès devant être considéré comme un risque compétitif vis-à-vis de la résolution de l'IPO).

Les analyses seront effectuées en intention de traiter. En cas de données manquantes concernant le délai de résolution de l'IPO, si le patient est sorti vivant d'hospitalisation, le délai de résolution de l'IPO sera imputé comme étant égal à la durée d'hospitalisation.

2.9. Considérations éthiques

Le dossier de l'étude (notamment le protocole, le résumé, et la lettre d'information de l'étude) a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest II, qui a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche.

3. RÉSULTATS PRELIMINAIRES

3.1. Population de l'étude

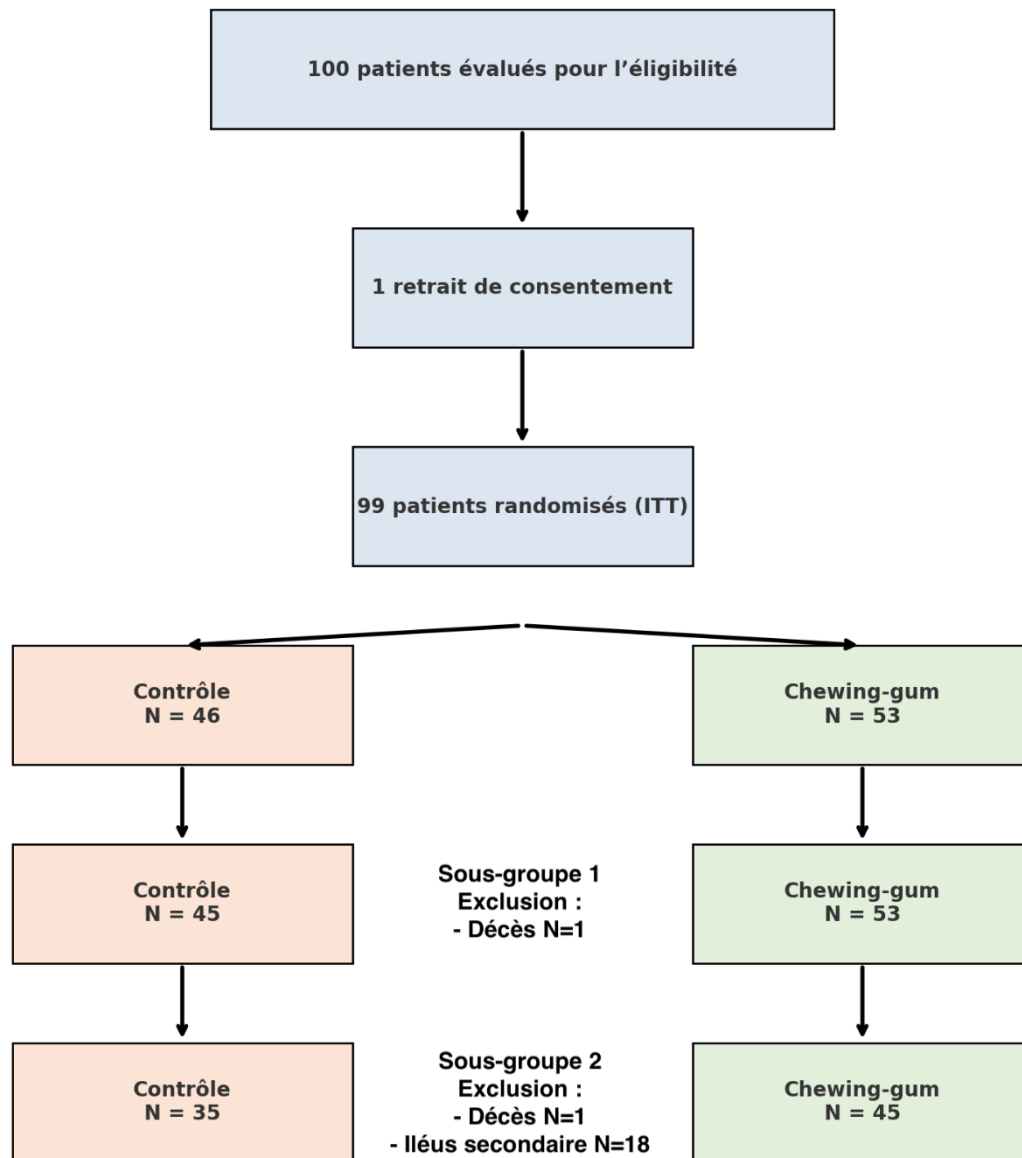


Figure 3 : Diagramme de flux

Au total, 100 patients ont été évalués pour l'éligibilité à l'étude. Un patient a retiré son consentement après la randomisation, cependant il s'est opposé à l'utilisation de ses données, ce qui a conduit à l'inclusion de 99 patients dans l'analyse en intention de traiter (ITT).

Ces patients ont été répartis en deux groupes :

- 46 patients dans le groupe « contrôle » ;
- 53 patients dans le groupe « chewing-gum ».

Le diagramme de flux (Figure 3) détaille le processus de sélection et de répartition des participants.

Deux analyses en sous-groupes ont été effectuées dans le cadre des analyses exploratoires et de sensibilité :

- Le sous-groupe 1 a été défini après l'exclusion d'un patient du groupe « contrôle » décédé au cours de l'hospitalisation, soit :
 - 45 patients dans le groupe « contrôle » ;
 - 53 patients dans le groupe « chewing-gum ».
- Le sous-groupe 2 a été défini après l'exclusion du même décès et de 18 patients ayant présenté un iléus secondaire, soit :
 - 35 patients dans le groupe « contrôle » ;
 - 45 patients dans le groupe « chewing-gum ».

3.2. Analyse descriptive de la population

3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Variable	Contrôle (n=46)	Chewing-gum (n=53)	p-value (t de Student)
Âge (ans)	64,7 ± 14,8	64,1 ± 16,2	0,854
IMC (kg/m ²)	25,2 ± 4,9	25,3 ± 4,2	0,923
Sexe			
	Contrôle (n=46)	Chewing-gum (n=53)	p-value (test χ^2)
Féminin	11 (23,9%)	19 (35,8%)	0,197
Masculin	35 (76,1%)	34 (64,2%)	0,197

Score ASA			
	Contrôle (n=46)	Chewing-gum (n=53)	p-value (χ^2 /Fisher)
1	5 (10,9%)	2 (3,8%)	0,224 [†]
2	26 (56,5%)	36 (67,9%)	0,240
3	15 (32,6%)	14 (26,4%)	0,518
4	0 (0%)	1 (1,9%)	1,000 [†]

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : [†] pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

Les deux groupes présentent des caractéristiques de base comparables en termes d'âge, d'IMC, de sexe et de score ASA. Aucune différence significative n'est observée (toutes $p > 0,20$).

3.2.2. Comorbidités

Tableau II : Profil des comorbidités de la population étudiée

Comorbidités	Contrôle (N=46)	Chewing-gum (N=53)	Total (N=99)	p-value (test χ^2 ou Fisher exact)
ATCD de chirurgie abdominale	27 (58,7%)	37 (69,8%)	64 (64,6%)	0,249
Hypertension artérielle (HTA)	19 (41,3%)	26 (49,1%)	45 (45,5%)	0,440
Diabète	8 (17,4%)	8 (15,1%)	16 (16,2%)	0,757
Antécédent de cancer	7 (15,2%)	13 (24,5%)	20 (20,2%)	0,250
Pathologie respiratoire chronique	2 (4,3%)	6 (11,3%)	8 (8,1%)	0,279 [†]
Pathologie rénale chronique	3 (6,5%)	4 (7,5%)	7 (7,1%)	1,000 [†]
Pathologie hépatique	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,465 [†]
Maladies neurologiques	3 (6,5%)	3 (5,7%)	6 (6,1%)	1,000 [†]
ATCD thromboemboliques	1 (2,2%)	2 (3,8%)	3 (3,0%)	1,000 [†]

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : [†] pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

Les comorbidités préopératoires ont été regroupées et présentées en nombre et pourcentage dans chaque groupe (Tableau II).

Aucune différence significative n'a été observée pour l'ensemble des comorbidités.

3.2.3. Interventions chirurgicales pratiquées chez les patients

a) Types et caractères des interventions réalisées

Tableau III : Répartition des actes chirurgicaux et de leurs caractères

Type de chirurgie				
	Contrôle (N=46)	Chewing-gum (N=53)	Total (N=99)	p-value (χ^2 /Fisher)
Colectomie droite	9 (19,6%)	8 (15,1%)	17 (17,2%)	0,556
Résection sigmoïdienne	5 (10,9%)	8 (15,1%)	13 (13,1%)	0,535
Fermeture d'iléostomie	5 (10,9%)	7 (13,2%)	12 (12,1%)	0,722
Résection rectale sous péritonéale	7 (15,2%)	5 (9,4%)	12 (12,1%)	0,379
Résection anastomose grêle	3 (6,5%)	6 (11,3%)	9 (9,1%)	0,498†
Syndrome occlusif sur bride/adhérences	3 (6,5%)	3 (5,7%)	6 (6,1%)	1,000†
Colectomie gauche	4 (8,7%)	2 (3,8%)	6 (6,1%)	0,412†
Confection de colostomie	3 (6,5%)	2 (3,8%)	5 (5,1%)	0,661†
Colectomie sub totale	1 (2,2%)	4 (7,5%)	5 (5,1%)	0,369†
Chirurgie pariétale	3 (6,5%)	1 (1,9%)	4 (4,0%)	0,335†
Péritonite appendiculaire	3 (6,5%)	0 (0,0%)	3 (3,0%)	0,097†
Autres interventions	0 (0,0%)	7 (13,2%)	7 (7,1%)	0,014†
Caractère urgent ou programmé de l'intervention réalisée				
	Contrôle (N=46)	Chewing-gum (N=53)	Total (N=99)	p-value (χ^2)
Urgence n (%)	22 (47,8%)	25 (47,2%)	47 (47,5%)	0,948
Programmée n (%)	24 (52,2%)	28 (52,8%)	52 (52,5%)	0,948

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : † pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

Les interventions chirurgicales ont été regroupées en douze catégories par ordre de fréquence décroissant (Tableau III). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes, hormis la catégorie « Autres interventions » (0% vs 13,2%, $p=0,014$), qui correspond à un faible effectif de procédures hétérogènes et qui regroupe les interventions suivantes : fermeture de colostomie ($n=2$), résection d'un réservoir en J et confection d'une iléostomie terminale ($n=1$), confection d'iléostomie ($n=1$), colectomie transverse ($n=1$),

reprise chirurgicale pour péritonite sur fistule anastomotique (n=1) et évacuation d'un hémopéritoine post cure de hernie de la ligne blanche (n=1).

Également, la répartition des interventions en urgence ou programmées ne diffère pas significativement entre les deux groupes.

b) Critères peropératoires des interventions chirurgicales

Tableau IV : Caractéristiques peropératoires des actes chirurgicaux

Critères per opératoire de l'intervention	Contrôle (N=46)	Chewing-gum (N=53)	p-value (χ^2 /Fisher)
Durée opératoire (min)	115,74 $\pm$ 64,33	122,26 $\pm$ 67,30	0,6237
Conversion en laparotomie	22 (47,8%)	33 (62,3%)	0,1493
Morphinique per opératoire	45 (97,8%)	52 (98,1%)	1,0000 [†]
Analgsie multimodale	43 (93,5%)	48 (90,6%)	0,7209 [†]
Prévention anti émétique	2 (4,3%)	5 (9,4%)	0,4446 [†]
Dexaméthasone en per opératoire	20 (43,5%)	31 (58,5%)	0,1361
Prévention de l'hypothermie	36 (78,3%)	44 (83,0%)	0,5488
Drainage chirurgical	23 (50,0%)	24 (45,3%)	0,6392
Remplissage per opératoire adapté à la réhabilitation (<1000 cc/3h)	17 (37,0%)	18 (34,0%)	0,7559
Pose d'une sonde naso-gastrique en per opératoire	1 (2,2%)	4 (7,5%)	0,3685 [†]
Sondage urinaire en per opératoire	22 (47,8%)	23 (43,4%)	0,6589
Problème anesthésique	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000 [†]
Problème chirurgical	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000 [†]

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : [†] pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

La durée opératoire moyenne, les principales mesures de prise en charge per-opératoire et les pratiques anesthésiques (Tableau IV) sont similaires entre les groupes. Aucune différence significative n'a été observée.

c) Complications post opératoires

Tableau V : Description des complications postopératoires (classification Clavien Dindo)

Grade	Contrôle (N=46)	Chewing-gum (N=53)	Total (N=99)	P-value (χ^2 /Fisher)
0	20 (43,5%)	26 (49,1%)	46 (46,5%)	0,579
1	5 (10,9%)	10 (18,9%)	15 (15,2%)	0,268
2	11 (23,9%)	8 (15,1%)	19 (19,2%)	0,266
3a	2 (4,3%)	2 (3,8%)	4 (4,0%)	1,000 †
3b	6 (13,0%)	5 (9,4%)	11 (11,1%)	0,569
4a	1 (2,2%)	2 (3,8%)	3 (3,0%)	1,000 †
4b	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000†
5	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,465 †

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : † pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

La sévérité des complications, évaluée par la classification de Clavien-Dindo, est similaire dans les deux groupes (χ^2 global $p=0,69$). Aucune différence significative n'est observée pour les grades pris individuellement.

3.2.4. Caractéristiques de l'IPO diagnostiqué

Tableau VI : Répartition des grades d'IPO et de sa prise en charge

Grades d'iléus fonctionnel postopératoire			
	Contrôle (n, %)	Chewing-gum (n, %)	p-value (χ^2 /Fisher)
A	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1,0000†
B	13 (28,9%)	13 (24,5%)	0,7967
C	30 (66,7%)	36 (67,9%)	1,0000
D1	2 (4,4%)	2 (3,8%)	1,0000†
D2	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1,0000†
E	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000†
Distribution des patients selon la pose ou non d'une sonde nasogastrique			
	Contrôle (n, %)	Chewing-gum (n, %)	p-value (χ^2)
Pose de SNG	33 (71,7%)	39 (73,6%)	0,837
Mise à jeun	13 (28,3%)	14 (26,4%)	0,837

*N.B : Le tableau suivant utilise l'abréviation suivante : † pour Test exact de Fisher (effectif attendu < 5)

L'IPO a été classé selon la classification de Venara et al. en cinq grades (A-E).

Le décès observé dans le groupe « contrôle » n'a pas été classé en grade E car il était lié à une pathologie respiratoire préexistante.

La distribution des grades ne différait pas entre les groupes (p global = 0,75).

Également, la prise en charge de l'IPO, qu'il s'agisse de la mise à jeun ou de la pose d'une sonde naso-gastrique, était comparable entre les deux groupes, sans différence statistiquement significative.

3.3. Analyse en intention de traiter (ITT)

Un patient du bras « contrôle », unique décès observé dans la population étudiée, est décédé au 14^e jour après le diagnostic d'iléus. Les données continues n'étaient pas disponibles pour ce patient. Conformément au principe de l'analyse en intention de traiter, il a été conservé dans l'analyse statistique. Pour chaque critère étudié, une valeur « défavorable » correspondant au maximum observé augmenté de 10% (maximum $\times 1,10$) a été imputée.

Tableau VII : Analyse en ITT du critère principal et des critères secondaires

Critère de jugement principal				
Critères de jugement	Contrôle (n = 46)	Chewing-gum (n = 53)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de résolution de l'IPO (H)	97,3 $\pm$ 71,2	98,9 $\pm$ 50,0	+1,6 (-23,3 ; +26,6)	0,898
Critères de jugement secondaires				
Critères de jugement	Contrôle (n = 46)	Chewing-gum (n = 53)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de tolérance à l'alimentation solide (H)	97,3 $\pm$ 71,2	98,9 $\pm$ 50,0	+1,6 (-23,3 ; +26,6)	0,898
Délai d'exonération de la première selle (H)	62,4 $\pm$ 55,3	46,8 $\pm$ 38,5	-15,6 (-34,9 ; +3,8)	0,113
Délai d'exonération du premier gaz (H)	29,7 $\pm$ 28,7	24,6 $\pm$ 22,7	-5,1 (-15,6 ; +5,3)	0,334
Durée d'hospitalisation (J)	12,6 $\pm$ 8,0	14,0 $\pm$ 8,5	+1,4 (-1,9 ; +4,7)	0,401

*N.B : Le tableau suivant utilise les abréviations suivantes : (H) pour heure et (J) pour jour

3.3.1. Critère de jugement principal

Le délai moyen de résolution de l'iléus postopératoire était de $98,9 \pm 50,0$ heures dans le groupe « chewing-gum », contre $97,3 \pm 71,2$ heures dans le groupe « contrôle », soit une différence moyenne de +1,6 heure (IC 95% : -23,3 à +26,6 ; $p=0,898$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour ce critère de jugement principal.

3.3.2. Critères de jugement secondaires

Le délai de tolérance à l'alimentation solide était identique à celui du critère principal dans les deux groupes [$98,9 \pm 50,0$ h vs $97,3 \pm 71,2$ h avec une différence de +1,6 h (IC 95% : -23,3 à +26,6) ; $p=0,898$].

Le délai jusqu'à la première exonération de selles était plus court dans le groupe « chewing-gum » ($46,8 \pm 38,5$ h) que dans le groupe « contrôle » ($62,4 \pm 55,3$ h), avec une différence moyenne de -15,6 h (IC 95% : -34,9 à +3,8 ; $p=0,113$).

Le délai jusqu'à la première émission de gaz était également plus court dans le groupe « chewing-gum » ($24,6 \pm 22,7$ h) que dans le groupe « contrôle » ($29,7 \pm 28,7$ h), avec une différence de -5,1 h (IC 95% : -15,6 à +5,3 ; $p=0,334$).

Enfin, la durée moyenne d'hospitalisation était de $14,0 \pm 8,5$ jours dans le groupe « chewing-gum » et de $12,6 \pm 8,0$ jours dans le groupe « contrôle » avec une différence de +1,4 jour (IC 95% : -1,9 à +4,7 ; $p=0,401$).

Dans l'ensemble, aucune des différences observées entre les deux groupes n'atteignait le seuil de significativité statistique.

3.4. Analyse en sous-groupe

3.4.1. Analyse en sous-groupe 1

Tableau VIII : Analyse secondaire des critères de jugement du sous-groupe 1

Critère de jugement principal				
Critères de jugement	Contrôle (n = 45)	Chewing-gum (n = 53)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de résolution de l'IPO (H)	91,80 ± 61,18	98,9 ± 50,0	+7,14 (-15,24; 29,52)	0,533
Critères de jugement secondaires				
Critères de jugement	Contrôle (n = 45)	Chewing-gum (n = 53)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de tolérance à l'alimentation solide (H)	91,80 ± 61,18	98,9 ± 50,0	+7,14 (-15,24; 29,52)	0,533
Délai d'exonération de la première selle (H)	58,29 ± 48,29	46,8 ± 38,5	-11,46 (-28,96 ; 6,04)	0,203
Délai d'exonération du premier gaz (H)	27,31 ± 24,05	24,6 ± 22,7	-2,74 (-12,06 ; 6,58)	0,566
Durée d'hospitalisation (J)	11,91 ± 6,58	14,0 ± 8,5	+2,07 (-0,92 ; 5,06)	0,178

*N.B : Le tableau suivant utilise les abréviations suivantes : **(H)** pour heure et **(J)** pour jour

Une analyse secondaire a été réalisée après exclusion du patient décédé, pour lequel aucune donnée postopératoire n'était disponible.

L'analyse comparative entre les groupes « chewing-gum » et « contrôle » n'a révélé aucune différence significative pour tous les critères évalués (tous $p > 0,05$).

Les courbes descriptives et comparatives ont été établies à partir de cette analyse, considérée comme plus précise et représentative de la population étudiée.

a) Diagramme en barres avec barres d'erreur

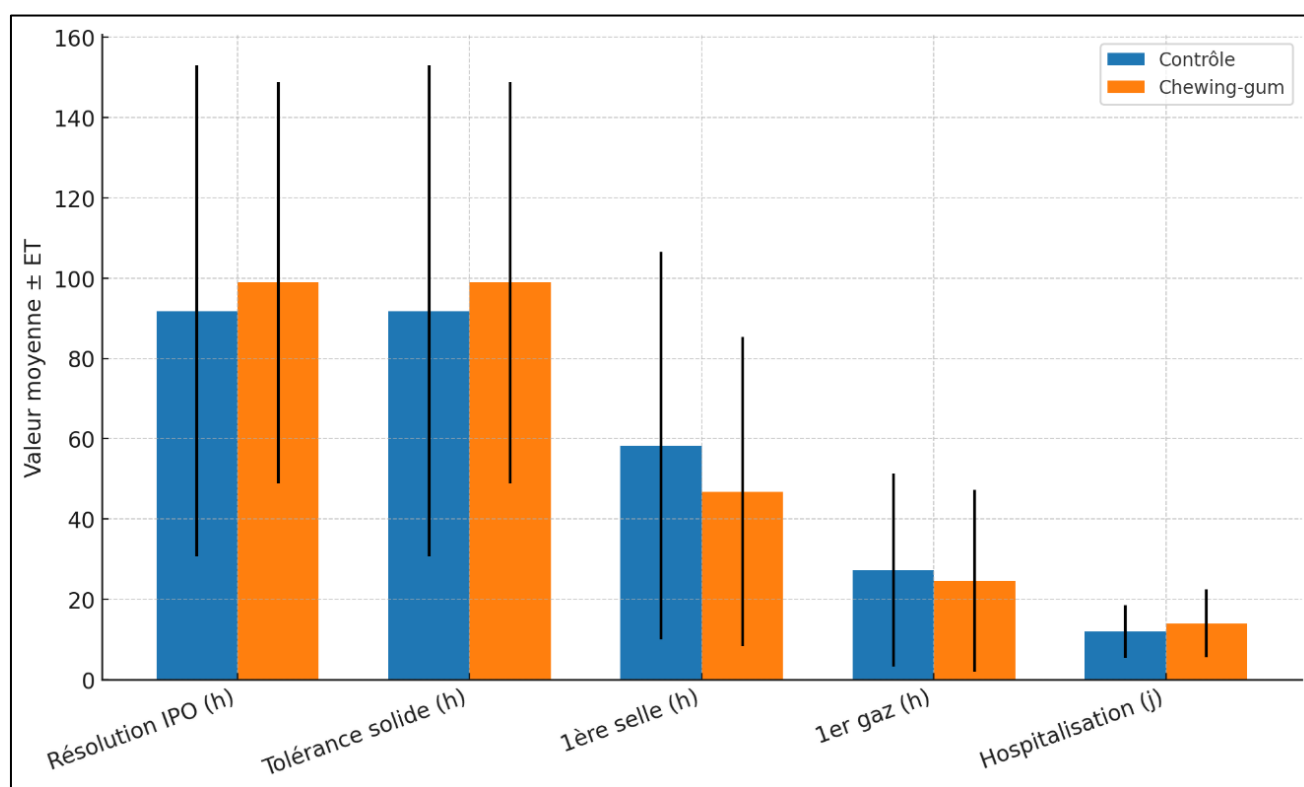


Figure 4 : Diagramme en barres de l'analyse des critères de jugement en sous-groupe 1

La Figure 4 illustre la comparaison des valeurs moyennes $\pm$ écart-type des différents critères de jugement entre le groupe « chewing-gum » et le groupe « contrôle », après exclusion du patient décédé. Pour chaque critère, la hauteur des barres correspond à la moyenne observée, et les traits verticaux indiquent la dispersion des données (écart-type). Ce diagramme met en évidence que, malgré quelques différences apparentes, les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour l'ensemble des critères étudiés.

b) Courbes « boxplots »

Afin de compléter l'analyse statistique et graphique des délais, des diagrammes en boîte « boxplots » (Figure 5) ont été réalisés pour tous les critères étudiés. Ce type de représentation

permet de visualiser rapidement la distribution des données au sein de chaque groupe, en montrant la médiane, l'intervalle interquartile (IQR) et les valeurs extrêmes.

L'examen des « boxplots » montre que la dispersion des données est importante pour certains critères, en particulier la durée d'hospitalisation et le délai de résolution de l'IPO, ce qui reflète une variabilité interindividuelle élevée dans la population étudiée.

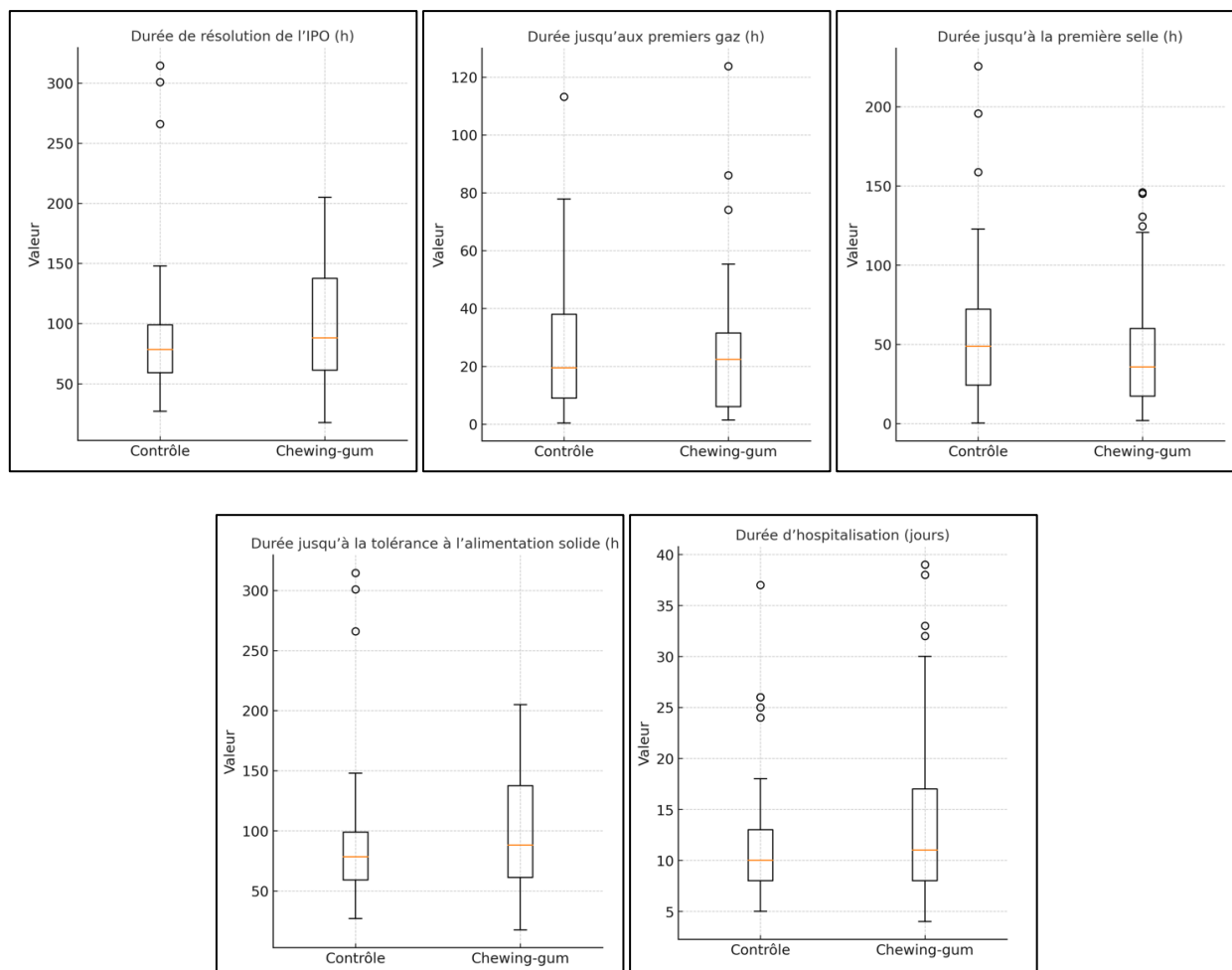


Figure 5 : Courbes « boxplots » — Analyse des critères de jugement en sous-groupe 1

3.4.2. Analyse en sous-groupe 2

Au cours de l'analyse des données, il a été constaté a posteriori que 18 patients inclus et randomisés présentaient un iléus secondaire, c'est-à-dire lié à une complication post-opératoire intercurrente.

Les causes identifiées dans notre population étudiée se répartissent de la manière suivante : fistule anastomotique (n = 5), syndrome occlusif sur bride ou adhérences (n = 3), collections postopératoires avec nécessité d'un drainage radiologique (n = 3), ou chirurgical (n = 2), ou un simple traitement antibiotique (n = 1), hématome de la loge opératoire nécessitant une reprise chirurgicale (n = 1), syndrome occlusif sur sténose aponévrotique de l'orifice de stomie (n = 1), cholécystite (n = 1) et syndrome occlusif d'allure tumorale (n = 1).

On réalise ainsi une deuxième analyse en sous-groupe en excluant ces 18 patients mais également le décès du groupe de « contrôle ».

Une analyse descriptive des principales variables démographiques et cliniques (âge, sexe, IMC, score ASA) a été réalisée. Les deux groupes se sont avérés comparables sur ces paramètres (cf. Annexe III). Compte tenu de la comparabilité des caractéristiques de base et du fait que les autres variables avaient déjà été jugées similaires dans l'analyse initiale, aucune analyse descriptive élargie à l'ensemble des critères n'a été répétée.

Tableau IX : Analyse secondaire des critères de jugement du sous-groupe 2

Critère de jugement principal				
Critères de jugement	Contrôle (n = 35)	Chewing-gum (n = 45)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de résolution de l'IPO (H)	77,82 ± 42,31	92,24 ± 45,96	+ 14,42 (-4,99; 33,83)	0,149
Critères de jugement secondaires				
Critères de jugement	Contrôle (n = 35)	Chewing-gum (n = 45)	Différence (IC 95%)	p- value (t de Student)
Délai de tolérance à l'alimentation solide (H)	77,82 ± 42,31	92,24 ± 45,96	+ 14,42 (-4,99; 33,83)	0,149
Délai d'exonération de la première selle (H)	47,74 ± 32,75	42,23 ± 35,68	-5,51 (-20,56 ; 9,54)	0,475
Délai d'exonération du premier gaz (H)	22,85 ± 18,83	23,27 ± 22,41	+ 0,42 (-8,62; 9,46)	0,928
Durée d'hospitalisation (J)	10,63 ± 4,64	11,42 ± 5,61	+0,79 (-1,45 ; 3,04)	0,491

*N.B : Le tableau suivant utilise les abréviations suivantes : (H) pour heure et (J) pour jour

L'analyse comparative entre les groupes « chewing-gum » et « contrôle » n'a révélé aucune différence significative pour tous les critères évalués (tous $p > 0,05$).

Les résultats de cette analyse sont également présentés sous forme de courbes (diagrammes en barres et « boxplots »), comme pour l'analyse du sous-groupe 1, mais seront intégrés (cf. Annexe IV et V).

3.5. Analyse de sensibilité à l'aide de modèles de Fine & Gray

Afin d'évaluer la robustesse des résultats sur la population la plus représentative de l'effet de l'intervention, une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population « sous-groupe 2 » (exclusion des cas d'iléus secondaire), en réintégrant le patient décédé comme événement compétitif. Cette approche repose sur le modèle de Fine et Gray, qui permet d'estimer la fonction de risque cumulée (subdistribution hazard) en tenant compte de la survenue d'événements concurrents susceptibles de prévenir l'apparition de l'événement étudié.

L'événement d'intérêt était la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire, et l'événement compétitif le décès, survenu à J14 dans le groupe « contrôle ».

L'analyse par la méthode d'Aalen-Johansen a montré que l'incidence cumulée de la résolution à J14 était de 97,2% dans le groupe « contrôle » et 100% dans le groupe « chewing-gum ». Les incidences cumulées aux différents jalons (J3, J5, J7, J10, J14) sont présentées dans le Tableau . Le test de Gray n'a pas montré de différence significative entre les groupes ($p=0,3682$). De même, le modèle de Fine & Gray non ajusté a retrouvé un SHR de 0.809 (IC 95% : 0.509 - 1.284 ; $p=0.3682$), indiquant l'absence d'effet significatif du chewing-gum sur la vitesse de résolution de l'iléus ($SHR < 1$) lorsqu'on tient compte du décès comme événement compétitif.

Tableau X : Incidences cumulées – Résolution et décès (sous-groupe 2)

Bras	Jour	Incidence cumulée résolution	Incidence cumulée décès	N
Contrôle	3	44,4%	0,0%	36
Contrôle	5	88,9%	0,0%	36
Contrôle	7	94,4%	0,0%	36
Contrôle	10	94,4%	0,0%	36
Contrôle	14	97,2%	2,8%	36
Chewing-gum	3	35,6%	0,0%	45
Chewing-gum	5	75,6%	0,0%	45
Chewing-gum	7	88,9%	0,0%	45
Chewing-gum	10	100,0%	0,0%	45
Chewing-gum	14	100,0%	0,0%	45

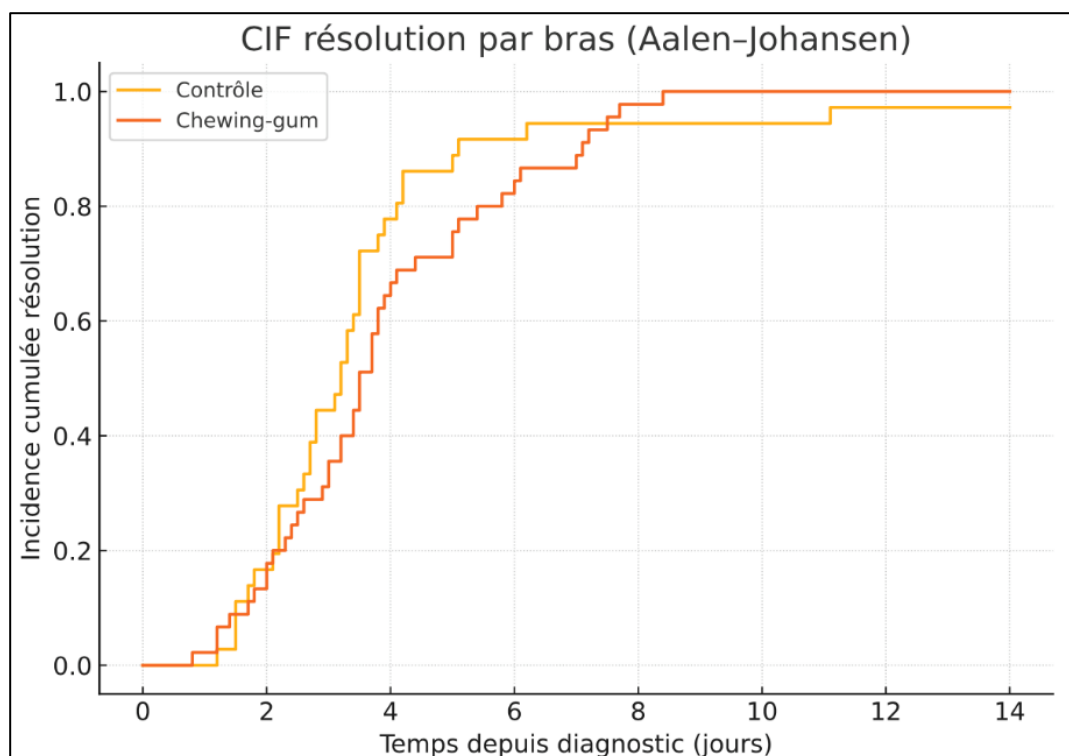


Figure 6 : Incidence cumulée de la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire (sous-groupe 2)

À des fins de robustesse, une analyse de sensibilité identique a également été réalisée sur la population de l'analyse principale en intention de traiter (ITT), incluant les 99 patients de la population étudiée (cf. Annexe VI - VII). Dans cette population ITT, l'incidence cumulée de la résolution à J14 était de 97,8% dans le groupe « contrôle » et de 100% dans le groupe « chewing-gum ». Le test de Gray ne montrait pas de différence significative entre les deux bras ($p=0,694$). De même, le modèle de Fine & Gray non ajusté retrouvait un SHR de 0,921 (IC 95% : 0,613 – 1,385 ; $p=0,694$), confirmant toujours l'absence d'effet significatif du chewing-gum sur la vitesse de résolution de l'iléus.

4. DISCUSSION

4.1. Rappel des résultats préliminaires

Dans cet essai randomisé multicentrique portant sur 100 patients inclus sur les 128 prévus, l'utilisation du chewing-gum en postopératoire n'a pas permis de réduire significativement la durée de résolution de l'iléus fonctionnel, critère principal, ni les critères secondaires que sont le délai de tolérance à l'alimentation solide, le délai d'émission de la première selle, le délai d'émission du premier gaz et la durée d'hospitalisation. Ces résultats négatifs ont été retrouvés de façon concordante dans l'analyse en intention de traiter, les deux analyses en sous-groupes et dans l'analyse de sensibilité selon le modèle de Fine et Grey.

4.2. Revue de la littérature et positionnement de notre étude

À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer le chewing-gum en tant que traitement curatif d'un iléus postopératoire, c'est-à-dire initié uniquement après diagnostic clinique posé. Le protocole consistait à mâcher un chewing-gum trois fois par jour pendant vingt minutes, à partir de la confirmation de l'iléus. Cette démarche méthodologique se distingue nettement de la quasi-totalité des travaux publiés, qui évaluent le chewing-gum en prévention ou dans le but d'accélérer globalement la récupération gastro-intestinale après la chirurgie.

Cette originalité méthodologique est confirmée par une revue systématique centrée sur les programmes ERAS [89], qui ne recense quasiment aucune étude curative de l'IPO et mentionne qu'une seule étude curative portait sur l'apport de produit de Gastrografin, pas sur le chewing-gum [88].

Dans la littérature, la majorité des essais randomisés et des méta-analyses ont initié le chewing-gum dès le postopératoire immédiat, avant même de savoir si un iléus allait se développer. Les résultats montrent des effets modestes mais statistiquement significatifs dans certaines études, avec une réduction du délai au premier gaz, à la première selle et parfois de la durée d'hospitalisation [96-98]. Par exemple, une méta-analyse publiée en 2025 rapporte une diminution de ces délais, avec toutefois une hétérogénéité importante entre les études [96]. De même, une revue systématique de 2023 portant sur six essais randomisés en chirurgie gynécologique oncologique (n=669) a montré une réduction de l'incidence de l'iléus ($RR \approx 0,46$), du délai de transit et de la durée de séjour (-1,5 jour) [97]. Une étude randomisée de 2024 en chirurgie colorectale rapporte également une amélioration du retour du transit, avec un effet plus incertain sur la durée de séjour [98].

Cependant, cette efficacité n'est pas retrouvée dans toutes les situations : une méta-analyse spécifique aux protocoles ERAS [99] ne montre pas de bénéfice significatif du chewing-gum sur l'iléus, le premier gaz ou la première selle lorsque ces mesures sont intégrées à un programme de réhabilitation améliorée. Ce constat alimente l'hypothèse déjà posée dans l'introduction de notre travail (cf. partie 9 de l'introduction), selon laquelle l'effet du chewing-gum pourrait être atténué dans un contexte ERAS, du fait de la présence simultanée d'autres mesures stimulant la récupération digestive, notamment une réalimentation rapide et ainsi une mastication fictive n'apporte rien de plus que la mastication réelle. Inversement, plusieurs essais menés hors ERAS retrouvent des effets plus marqués, suggérant que l'impact du chewing-gum pourrait être plus visible lorsque les autres leviers de stimulation ne sont pas déjà optimisés [96] - [98].

Parmi les rares essais ayant adopté un protocole proche du nôtre, l'étude de *Muhumuza et al.* (2025) mérite d'être citée. Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique réalisé en contexte d'urgence (perforations gastro-duodénales), comparant deux groupes de 26 patients randomisés : soins standards seuls versus soins standards associés à du chewing-gum (deux gommes, trois fois par jour, mastiquées jusqu'à perte de goût) [100]. Le critère de jugement principal était le délai de résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire, calculé à partir de la durée entre la fin de la chirurgie et la récupération complète du transit selon les critères tripartites (émission de gaz et/ou selles, absence de nausées/vomissements, absence de sonde nasogastrique, pas de distension abdominale douloureuse, tolérance à l'alimentation orale) [100]. L'étude rapporte une réduction significative de la durée dite « de l'iléus » (28,5 h vs 50,0 h) et de la durée d'hospitalisation (5,4 vs 7,9 jours), sans différence sur la morbidité ni la mortalité [100]. Toutefois, bien que les auteurs utilisent le terme « iléus », la méthodologie employée relève davantage d'une approche préventive : l'intervention était administrée à tous les patients dès le réveil postopératoire et le calcul du délai partait de la fin de l'intervention, avant toute confirmation d'un iléus fonctionnel post-opératoire.

En comparaison, notre étude se différencie par son approche strictement curative, son initiation uniquement après diagnostic d'IPO, et un protocole moins intensif (un chewing-gum, trois fois par jour pendant vingt minutes).

Les écarts avec l'étude de *Muhumuza et al.* peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, le moment d'initiation du chewing-gum différait, avec une approche préventive universelle dans leur étude contre une approche curative à proprement parler dans la nôtre. Ensuite, le contexte clinique n'était pas comparable : l'essai de *Muhumuza et al.* portait sur une urgence homogène avec un seul type de chirurgie, chez une population majoritairement

jeune (âge moyen 35 ans), tandis que notre étude incluait à la fois des interventions en urgence et programmées, avec des types de chirurgie plus variés, chez une population globalement plus âgée (âge moyen 65 ans). D'autres différences incluent l'adhésion au protocole, ainsi que l'intensité de la mastication prescrite.

4.3. Forces et limites

4.3.1. Forces

- Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique, ce qui constitue un design robuste, limitant les biais de sélection et renforçant la validité externe des résultats.
- Les groupes étaient bien équilibrés sur l'ensemble des caractéristiques de base (âge, IMC, sexe, score ASA, comorbidités, type d'acte chirurgical réalisé et son caractère urgent ou programmé, critères peropératoires, complications post-opératoires, classification de l'IPO et sa prise en charge), garantissant une comparabilité satisfaisante et réduisant le biais de confusion.
- L'analyse statistique a été conduite avec rigueur, en respectant le principe de l'intention de traiter. Des analyses complémentaires ont été réalisées afin de tester la robustesse des résultats :
 - Exclusion du patient décédé : réduire le biais lié aux données manquantes.
 - Exclusion du patient décédé et des patients ayant présenté un iléus secondaire : limiter le biais de confusion lié à ces complications post-opératoire et améliorer la validité interne de l'étude en obtenant une population plus homogène et représentative de l'effet étudié.
 - Analyse de sensibilité selon le modèle de Fine & Grey : confirmer que le décès observé dans le groupe « contrôle » n'avait pas d'impact sur les conclusions principales.

- Sur le plan scientifique, il s'agit de la première étude de la littérature évaluant la mastication de chewing-gum comme traitement de l'iléus fonctionnel postopératoire, et non comme simple mesure de prévention.
- L'étude apporte une contribution originale à une problématique clinique fréquente, encore mal maîtrisée et génératrice de morbidité et de coûts.
- Sur le plan pratique, l'intervention testée se distingue par sa simplicité, son caractère non invasif, sa large acceptation par les patients et son coût négligeable, rendant son application facilement envisageable en routine. L'absence de complication liée à la mastication renforce son profil de sécurité.
- Ce travail constitue une base solide pour de futurs essais de plus grande ampleur ou pour des analyses combinées à visée de méta-analyse.

4.3.2. Limites

L'absence de différence significative observée dans notre étude peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Puissance statistique réduite : seuls 100 patients ont été inclus sur les 128 prévus initialement, ce qui expose à un risque accru d'erreur de type II.
- Manque d'adhésion au protocole : le chewing-gum était laissé à disposition des patients, qui devaient auto-enregistrer les prises dans un cahier. De nombreuses données étaient manquantes, rendant difficile l'évaluation précise de l'exposition réelle à l'intervention.
- La mauvaise tolérance du chewing-gum : chez les patients âgés notamment, la mastication prolongée était souvent mal tolérée, et favorisée par la sonde nasogastrique en place, ce qui entraînait fréquemment un arrêt ou une utilisation irrégulière.
- Hétérogénéité clinique : notre population incluait des interventions variées (urgence et programmé) et différents types de chirurgie, ainsi qu'une diversité de pratiques anesthésiques et postopératoires entre les centres. Toutefois, l'influence d'un effet centre sur nos résultats semble peu probable, puisque 96 des 100 patients analysés provenaient

d'un même centre, ce qui limite l'impact potentiel de la variabilité inter-centres dans cette analyse préliminaire.

Ces éléments suggèrent que, pour démontrer un effet, le chewing-gum nécessiterait un protocole d'administration strict, supervisé et adapté à la tolérance de chaque patient, tout en conservant un effectif suffisant pour éviter une perte de puissance lors des analyses ciblées.

5. CONCLUSIONS

Au vu de ces résultats préliminaires, le chewing-gum ne peut être recommandé comme intervention efficace pour accélérer la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire dans les conditions de notre étude.

Toutefois, le chewing-gum reste une mesure simple, peu coûteuse et sans risque majeur, qui pourrait conserver un intérêt dans des contextes ciblés et avec un protocole mieux contrôlé.

Les résultats définitifs, obtenus après analyse du nombre total de patients prévu (128), permettront de conclure plus solidement sur son intérêt réel.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2013
2. Van Bree SHW, Bemelman WA, Hollmann MW, et al. Identification of clinical outcome measures for recovery of gastrointestinal motility in postoperative ileus. *Ann Surg* 2014;259:708–14.
3. Kronberg U, Kiran RP, Soliman MSM, Hammel JP, Galway U, Coffey JC, et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann Surg.* 2011 Jan;253(1):78–81.
4. Livingston EH, Passaro EP. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci.* 1990 Jan;35(1):121– 32
5. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc.* 2016;30(2):603–609. doi: 10.1007/s00464-015-4247-1.
6. Peters EG, Dekkers M, van Leeuwen-Hilbers FW, Daams F, Hulsewé KWE, de Jonge Wo, et al. Relation between postoperative ileus and anastomotic leakage after colorectal resection: a post hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* juill 2017;19(7): 667-74.
7. Grass F, Slieker J, Jurt J, Kummer A, Solà J, Hahnloser D, et al. Postoperative ileus in an enhanced recovery pathway-a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis.* Mai 2017;32(5):675-81.
8. Barbieux J, Hamy A, Talbot MF, Casa C, Mucci S, Lermite E, et al. Does enhanced recovery reduce postoperative ileus after colorectal surgery? *J Visc Surg.* avr 2017;154(2):79-85.
9. Aurélien Venara, Karem Slim, Jean-Marc Régimbeau, Pablo Ortega-Deballon, Bruno Vielle, et al.. Proposal of a new classification of postoperative ileus based on its clinical impact-results of a global survey and preliminary evaluation in colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease,* 2017, 32 (6), pp.797-803. 10.1007/s00384-017-2788-6 . hal-01556424
10. Schwenk W, Böhm B, Haase O, et al. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomized study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langen-beck's Arch Surg* 1998;383:49–65.

11. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011;254:868–75.
12. Leraas HJ, Ong CT, Sun Z, Adam MA, Kim J, Gilmore BF, Ezekian B, Nag US, Mantyh CR, Migaly J. Hand-Assisted Laparoscopic Colectomy Improves Perioperative Outcomes Without Increasing Operative Time Compared to the Open Approach: a National Analysis of 8791 Patients. *J Gastrointest Surg*. 2017 Apr;21(4):684-691. doi: 10.1007/s11605-016-3350-5. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28083836.
13. Zhang X, Wu Q, Gu C, Hu T, Bi L, Wang Z. Hand-assisted laparoscopic surgery versus conventional open surgery in intraoperative and postoperative outcomes for colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(33):e7794. doi: 10.1097/MD.00000000000007794. PMID: 28816967; PMCID: PMC5571704.
14. Zhang X, Wu Q, Hu T, Gu C, Bi L, Wang Z. Hand-Assisted Laparoscopic Surgery Versus Conventional Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Dec;27(12):1251-1262. doi: 10.1089/lap.2017.0210. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28813634.
15. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, Rickard MJFX, Stewart P, Young CJ, et al. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg*. 2013 May;257(5):909–15.
16. Kim MJ, Min GE, Yoo KH, et al. Risk factors for postoperative [33] ileus after urologic laparoscopic surgery. *J Korean Surg Soc* 2011;80:384–9.
17. Shah J, Shah DR, Brown E, et al. Negligible effect of perioperative epidural analgesia among patients undergoing elective gastric and pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* [48] 2013;17:660–7.
18. Murphy MM, Tevis SE, Kennedy GD. Independent risk factors for prolonged postoperative ileus development. *J Surg Res*. 2016 Apr;201(2):279–85.
19. Svatek RS, Fisher MB, Williams MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, et al. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology*. 2010 Dec;76(6):1419–24

20. Millan M, Biondo S, Fraccalvieri D, Frago R, Golda T, Kreisler E. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *World J Surg.* 2012 Jan;36(1):179–85.
21. Quiroga-Centeno AC, Jerez-Torra KA, Martin-Mojica PA, Castañeda-Alfonso SA, Castillo-Sánchez ME, Calvo-Corredor OF, Gómez-Ochoa SA. Risk Factors for Prolonged Postoperative Ileus in Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2020 May;44(5):1612-1626. doi: 10.1007/s00268-019-05366-4. PMID: 31912254.
22. Campana JP, Pellegrini PA, Rossi GL, Ojea Quintana G, Mentz RE, Vaccaro CA. Right versus left laparoscopic colectomy for colon cancer: does side make any difference? *Int J Colorectal Dis.* 2017 Feb 15;
23. Kummer A, Sliker J, Grass F, Hahnloser D, Demartines N, Hübner M. Enhanced Recovery Pathway for Right and Left Colectomy: Comparison of Functional Recovery. *World J Surg.* 2016 Oct;40(10):2519–27.
24. Lin Z, Yang C, Wang Y, Yan M, Zheng H. Comparison of prolonged postoperative ileus between laparoscopic right and left colectomy under enhanced recovery after surgery: a propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol.* 2022 Mar 4;20(1):68. doi: 10.1186/s12957-022-02504-6. PMID: 35246150; PMCID: PMC8895612.
25. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, et al. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. *Curr Med Res Opin* 2015;31:677–86.
26. Goettsch WG, Sukel MPP, van der Peet DL, et al. In-hospital use of opioids increases rate of coded postoperative paralytic ileus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:668–74.
27. Aytac E, Stocchi L, De Long J, et al. Impact of previous midline [49] laparotomy on the outcomes of laparoscopic intestinal resections: a case-matched study. *Surg Endosc* 2015;29:537–42.
28. Goetz B, Benhaqi P, Müller MH, et al. Changes in beta- adrenergic neurotransmission during postoperative ileus in rat circular jejunal muscle. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25, 154–e84.
29. De Winter BY, Robberecht P, Boeckxstaens GE, et al. Role of VIP1/PACAP receptors in postoperative ileus in rats. *Br J Pharmacol* 1998;124:1181–6.
30. Koscielny A, Engel D, Maurer J, et al. The role of lymphoid tissue in the attenuation of the postoperative ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G401–12.

31. The FO, Bennink RJ, Ankum WM, et al. Intestinal handling- induced mast cell activation and inflammation in human postoperative ileus. *Gut* 2008;57:33–40.
32. Kreiss C, Toegel S, Bauer AJ. Alpha2-adrenergic regulation of NO production alters postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G658–66.
33. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, et al. Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti- inflammatory actions via $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut* 2011;60:638–47.
34. Stoffels B, Schmidt J, Nakao A, Nazir A, Chanthaphavong RS, Bauer AJ. Role of interleukin 10 in murine postoperative ileus. *Gut*. 2009 May;58(5):648–60.
35. Buchanan L, Tuma F. Postoperative Ileus. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809615.
36. Dulskas A, Klimovskij M, Vitkauskiene M, et al. Effect of coffee on the length of postoperative ileus after elective laparoscopic left-sided colectomy: a randomized, prospective single-center study. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1064–9.
37. Gkegkes ID, Minis EE, Iavazzo C. Effect of caffeine intake on postoperative ileus: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*. 2020;37:22–31.
38. Kane TD, Tubog TD, Schmidt JR. The use of coffee to decrease the incidence of postoperative ileus: a systematic review and meta-analysis. *J Perianesth Nurs*. 2020;35:171–7.e1.
39. Güngördük K, Özdemir IA, Güngördük O, Gülseren V, Gokçü M, Sancı M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:145.e1–7.
40. Yang TW, Wang CC, Sung WW, Ting WC, Lin CC, Tsai MC. The effect of coffee/caffeine on postoperative ileus following elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37:623–30.
41. Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg*. dec 2016;153(6):439-46.
42. Lim P, Morris OJ, Nolan G, Moore S, Draganic B, Smith SR. Sham feeding with chewing gum after elective colorectal resectional surgery: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. juin 2013;257(6):1016-24.

43. Zaghiyan K, Felder S, Ovsepyan G, Murrell Z, Sokol T, Moore B, et al. A prospective randomized controlled trial of sugared chewing gum on gastrointestinal recovery after major colorectal surgery in patients managed with early enteral feeding. *Dis Colon Rectum*. mars 2013;56(3): 328-35.
44. Byrne CM, Zahid A, Young JM, Solomon MJ, Young CJ. Gum chewing aids bowel function return and analgesic requirements after bowel surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2018;20(5):438-48.
45. Rodríguez-Padilla A, Morales-Martín G, Pérez-Quintero R, Gómez- Salgado J, Balongo García R, Ruiz-Frutos C. Postoperative ileus after stimulation with probiotics before ileostomy closure. *Nutrients*. 2021;13:626.
46. Yang Y, Xia Y, Chen H, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*. 2016;7:8432–40.
47. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, et al. Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today*. 2016;46:479–90.
48. Khawaja ZH, Gendia A, Adnan N, Ahmed J. Prevention and management of postoperative ileus: a review of current practice. *Cureus*. 2022;14:e22652.
49. Malibary N, Almohaimeed A, Alshareef A, et al. Complications and postoperative ileus in laparoscopic versus open colectomy: a retrospective cohort study. *F1000Res*. 2021;10:383.
50. MacKay G, Ihedioha U, McConnachie A, Serpell M, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Laparoscopic colonic resection in fast-track patients does not enhance short-term recovery after elective surgery. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2007 May;9(4):368–72.
51. Endo M, Hori M, Ozaki H, Oikawa T, Hanawa T. Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, ameliorates postoperative ileus by anti-inflammatory action through nicotinic acetylcholine receptors. *J Gastroenterol*. 2014;49:1026–39.
52. Eguchi S, Hidaka M, Soyama A, et al. A pilot study evaluating the effectiveness and safety of Daikenchuto (TJ-100) for the treatment of postoperative abdominal pain or bloating in patients undergoing hepatectomy: study protocol for a randomized, open, controlled trial. *Kurume Med J*. 2019;66:169–74.

53. Oyama F, Futagami M, Shigeto T, et al. Preventive effect of daiken- chuto, a traditional Japanese herbal medicine, on onset of ileus after gynecological surgery for malignant tumors. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16:254–8.
54. Madan S, Sureshkumar S, Anandhi A, Gurushankari B, Keerthi AR, Palanivel C, Kundra P, Kate V. Comparison of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathway Versus Standard Care in Patients Undergoing Elective Stoma Reversal Surgery- A Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg*. 2023 Nov;27(11):2667-2675. doi: 10.1007/s11605-023-05803-9. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37620661.
55. Rodrigues Pessoa R, Urkmez A, Kukreja N, Baack Kukreja J. Enhanced recovery after surgery review and urology applications in 2020. *BJUI Compass*. 2020 Mar 17;1(1):5-14. doi: 10.1002/bco2.9. PMID: 35474909; PMCID: PMC8988792.
56. O'Neill AM, Calpin GG, Norris L, Beirne JP. The impact of enhanced recovery after gynaecological surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2023 Jan;168:8-16. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.10.019. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356373.
57. Huang ZD, Gu HY, Zhu J, Luo J, Shen XF, Deng QF, Zhang C, Li YB. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis. *BMC Surg*. 2020 Jan 3;20(1):3. doi: 10.1186/s12893-019-0669-3. PMID: 31900149; PMCID: PMC6942370.
58. Buscail E, Planchamp T, Le Cosquer G, Bouchet M, Thevenin J, Carrere N, Muscari F, Abbo O, Maulat C, Weyl A, Duffas JP, Philis A, Ghouti L, Canivet C, Motta JP, Vergnolle N, Deraison C, Shourick J. Postoperative ileus after digestive surgery: Network meta-analysis of pharmacological intervention. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Jan;90(1):107-126. doi: 10.1111/bcp.15878. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37559444.
59. Kayyale AA, Ghani S, Olaniyan O. Alvimopan for postoperative ileus following abdominal surgery: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2024 Sep 13;409(1):278. doi: 10.1007/s00423-024-03462-1. PMID: 39269538.
60. Huang JT, Cole AP, Mossanen M, et al. Alvimopan is associated with a reduction in length of stay and hospital costs for patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2020;140:115–21.
61. Baumgartner JM, Chen R, Messer K, et al. The ILEUS study: a phase 2 randomized controlled trial investigating alvimopan for enhanced gastrointestinal recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Am Coll Surg*. 2021;233:e186–7.

62. Murtaza R, Clarke O, Sivakanthan T, Al-Sarireh H, Al-Sarireh A, Raza MM, Navid AZ, Ali B, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Effect of Alvimopan on Postoperative Ileus and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Bowel Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg.* 2024 Dec;90(12):3272-3283. doi: 10.1177/00031348241265149. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39031053.
63. Kokan AA, Sheth S, Rogers K. Outcomes of alvimopan use in laparoscopic intra-abdominal surgery: a retrospective review. *Innov Pharm.* 2021;12.
64. Feuchtbaum E, Wondra JP, Bumpass DB, Zebala LP, Lenke LG, Kelly MP. Alvimopan for the reduction of postoperative ileus after long posterior spinal fusion: placebo-controlled double-blind randomized trial. *J Neurosurg Spine.* 2022 Apr 8;37(3):446-451. doi: 10.3171/2022.2.SPINE211551. PMID: 35395640.
65. Liu Y, May BH, Zhang AL, et al. Acupuncture and related therapies for treatment of postoperative ileus in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:1–18.
66. Yang NN, Yang JW, Ye Y, Huang J, Wang L, Wang Y, Su XT, Lin Y, Yu FT, Ma SM, Qi LY, Lin LL, Wang LQ, Shi GX, Li HP, Liu CZ. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating $\alpha 7$ nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus. *Theranostics.* 2021 Feb 19;11(9):4078-4089. doi: 10.7150/thno.52574. PMID: 33754049; PMCID: PMC7977469.
67. Wang Y, Yang JW, Yan SY, Lu Y, Han JG, Pei W, Zhao JJ, Li ZK, Zhou H, Yang NN, Wang LQ, Yang YC, Liu CZ. Electroacupuncture vs Sham Electroacupuncture in the Treatment of Postoperative Ileus After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2023 Jan 1;158(1):20-27. doi: 10.1001/jamasurg.2022.5674. PMID: 36322060; PMCID: PMC9631228.
68. Chen KB, Huang Y, Jin XL, Chen GF. Electroacupuncture or transcutaneous electroacupuncture for postoperative ileus after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019 Oct;70:93-101. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.034. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31494334.
69. Ruan D, Li J, Liu J, Li D, Ji N, Wang C, Qu Y, Li Y. Acupoint Massage Can Effectively Promote the Recovery of Gastrointestinal Function after Gynecologic Laparoscopy. *J Invest Surg.* 2021 Jan;34(1):91-95. doi: 10.1080/08941939.2019.1577515. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30917712.
70. Yang JW, Shao JK, Wang Y, et al. Effect of acupuncture on postoperative ileus after laparoscopic elective colorectal surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2022;49:101472.

71. Iskander O. An outline of the management and prevention of postoperative ileus: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jun 14;103(24):e38177. doi: 10.1097/MD.00000000000038177. PMID: 38875379; PMCID: PMC11175850.
72. Liu J, Liu K, Wang H, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative recovery in patients undergoing ileostomy closure: study protocol for a randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2022;15:1863–72.
73. Paterson H, Vadiveloo T, Innes K, Balfour A, Atter M, Stoddart A, Cotton S, Arnott R, Aucott L, Batham Z, Foo I, MacLennan G, Nimmo S, Speake D, Norrie J. Intravenous Lidocaine for Gut Function Recovery in Colonic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Jan 7;333(1):39-48. doi: 10.1001/jama.2024.23898. PMID: 39602290; PMCID: PMC11603374.
74. Herzog J, Schou M, Jensen KM, Lauridsen JT, Jensen AG. A randomised controlled trial of lidocaine infusion on post-operative opioid consumption in patients undergoing robotic colorectal surgery. *Dan Med J*. 2020 Jan;67(1):A06190342. PMID: 31908254
75. Ostović H, Šimac B, Pražetina M, Bradić N, Peršec J. The Effect of Intravenous Lidocaine, Ketamine, and Lidocaine-Ketamine Combination in Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2025 Jan 1;140(1):67-76. doi: 10.1213/ANE.0000000000006555. Epub 2023 May 24. PMID: 37224065.
76. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011 Jan;58(1):22-37. doi: 10.1007/s12630-010-9407-0. PMID: 21061107.
77. Dai Y, Jiang R, Su W, Wang M, Liu Y, Zuo Y. Impact of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain and rapid recovery of patients undergoing gastrointestinal tumor surgery: a randomized, double-blind trial. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Dec;11(6):1274-1282. doi: 10.21037/jgo-20-505. PMID: 33457000; PMCID: PMC7807275.
78. Sarakatsianou C, Perivoliotis K, Tzovaras G, Samara AA, Baloyiannis I. Efficacy of intravenous use of lidocaine in postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis and meta-regression of RCTs. *In Vivo*. 2021;35:3413–21.
79. Foo I, Macfarlane AJ, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021;76:238–50.

80. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2020;107:e161–9.
81. Brolet EA, Joris JL, Monseur JJ, Donneau AH, Slim K; GRACE Collaborative Group. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the efficiency of enhanced recovery programmes after colorectal surgery: a retrospective study of the GRACE database. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021 Jun;40(3):100880. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100880. Epub 2021 May 23. PMID: 33965647.
82. Milne TGE, Jaung R, O’Grady G, Bissett IP. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs reduce the time to recovery of gut function after elective colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2018;20:O190–8.
83. Schlachta CM, Burpee SE, Fernandez C, et al. Optimizing recovery after laparoscopic colon surgery (ORAL-CS): effect of intravenous ketorolac on length of hospital stay. *Surg Endosc* 2007;21:2212–9.
84. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, et al. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2009;96:650–4.
85. Jardí F, Martínez V, Vergara P. NGF is involved in oral ovalbumin- induced altered colonic contractility in rats: evidence from the blockade of TrkA receptors with K252a. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:e580–90.
86. Gong J, Xie Z, Zhang T, et al. Randomized clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:778–89.
87. Iskander O. An outline of the management and prevention of postoperative ileus: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jun 14;103(24):e38177. doi: 10.1097/MD.00000000000038177. PMID: 38875379; PMCID: PMC11175850.
88. Biondo S, Miquel J, Espin-Basany E, Sanchez JL, Golda T, Ferrer-Artola AM, et al. A Double-Blinded Randomized Clinical Study on the Therapeutic Effect of Gastrografin in Prolonged Postoperative ILeus After Elective Colorectal Surgery. *World J Surg.* janv 2016;40(1):206-14.
89. Hamel Jr, Sabbagh C, Alves A, Regimbeau JM, Vignaud T, Venara A. Comparison of treatment to improve gastrointestinal functions after colorectal surgery
90. Hsu YC, Szu SY. Effects of Gum Chewing on Recovery From Postoperative Ileus: A Randomized Clinical Trail. *J Nurs Res.* 2022 Oct 1;30(5):e233. doi: 10.1097/jnr.0000000000000510. PMID: 35951432.

91. Roslan F, Kushairi A, Cappuyns L, Daliya P, Adiamah A. The Impact of Sham Feeding with Chewing Gum on Postoperative Ileus Following Colorectal Surgery: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2020 Nov;24(11):2643-2653. doi: 10.1007/s11605-019-04507-3. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103455; PMCID: PMC7595968.
92. Sammut R, Trapani J, Deguara J, Ravasi V. The effect of gum chewing on postoperative ileus in open colorectal surgery patients: A review. *J Perioper Pract.* 2021 Apr;31(4):132-139. doi: 10.1177/1750458920917015. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301386.
93. Yin YN, Xie H, Ren JH, Jiang NJ, Dai L. The impact of gum-chewing on postoperative ileus following gynecological cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol.* 2023 Jan 17;12:1059924. doi: 10.3389/fonc.2022.1059924. PMID: 36733360; PMCID: PMC9887172.
94. Sinz S, Warschkow R, Tarantino I, Steffen T. Gum Chewing and Coffee Consumption but not Caffeine Intake Improve Bowel Function after Gastrointestinal Surgery: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023 Aug;27(8):1730-1745. doi: 10.1007/s11605-023-05702-z. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277676; PMCID: PMC10412511.
95. Gustafsson UO, Scott MJ, Hübner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations: 2018. *World Journal of Surgery.* 2019 mar;43(3):659-695.
96. Tuscharoenporn N, Pitisuttithum P, Reunmakkaew D. Effectiveness of chewing gum on recovery of intestinal function in colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2024;13(10):2851.
97. Yin Z, Zhao Q, Song J, Liu Y, Zhang W, Li Y, et al. Gum chewing to improve postoperative recovery of gastrointestinal function in patients undergoing gynecological cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;12:1059924.
98. Su'a BU, Pollock TT, Lemanu DP, McCormick AD, Connolly AB, Hill AG. Chewing gum and postoperative ileus in adults: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;14:49-55.
99. Aiyer R, Kumar A, Tandon V, Wahal C, Sethi S, Bhatnagar S. Role of chewing gum in postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery within ERAS protocol: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:7236.

REFERENCE

100. Muhumuza A, Alinda JJ, Atwine D, Nyirinkindi JB, Niyonsaba E, Muwanguzi M, et al. Chewing gum reduces postoperative ileus after emergency surgery for gastroduodenal perforations: A randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2025;25:32.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Conséquences locales de l'occlusion intestinale aiguë*	8
Figure 2 : Conséquences générales de l'occlusion intestinale aiguë*	8
Figure 3 : Diagramme de flux.....	30
Figure 4 : Diagramme en barres de l'analyse des critères de jugement en sous-groupe 1...	39
Figure 5 : Courbes « boxplots » — Analyse des critères de jugement en sous-groupe 1	40
Figure 6 : Incidence cumulée de la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire (sous-groupe 2).....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques	31
Tableau II : Profil des comorbidités de la population étudiée	32
Tableau III : Répartition des actes chirurgicaux et de leurs caractères.....	33
Tableau IV : Caractéristiques peropératoires des actes chirurgicaux	34
Tableau V : Description des complications postopératoires (classification Clavien Dindo)	35
Tableau VI : Répartition des grades d'IPO et de sa prise en charge	35
Tableau VII : Analyse en ITT du critère principal et des critères secondaires	36
Tableau VIII : Analyse secondaire des critères de jugement du sous-groupe 1	38
Tableau IX : Analyse secondaire des critères de jugement du sous-groupe 2	41
Tableau X : Incidences cumulées – Résolution et décès (sous-groupe 2)	43

ANNEXES

Annexe I - Classification des complications chirurgicales selon Clavien Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

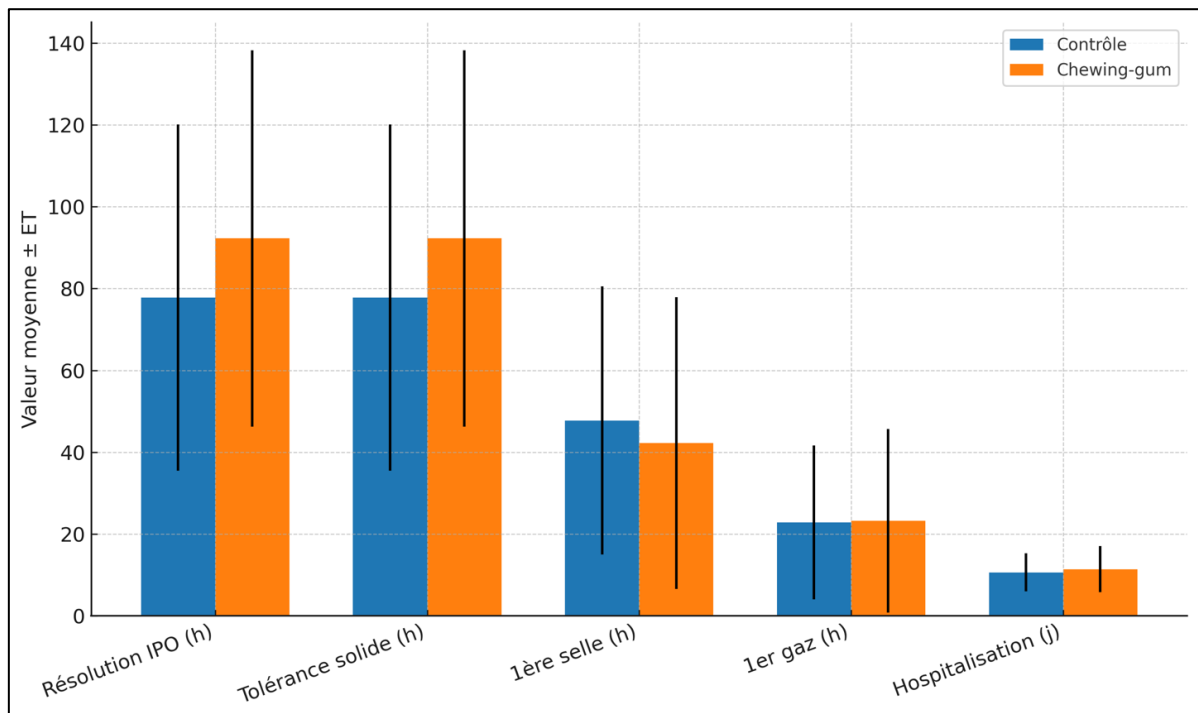
Annexe II – Score ASA (American Society of Anesthesiologist)

ASA I	Personne normale en bonne santé
ASA II	Patient atteint d'une affection organique peu sévère, bien contrôlée sous traitement, sans atteinte des organes cibles.
ASA III	Patient atteint d'une maladie organique sévère sans menace vitale à court terme, avec limitation fonctionnelle.
ASA IV	Patient atteint d'une maladie organique invalidante mettant constamment sa vie en danger.
ASA V	Patient moribond, dont l'espérance de vie est inférieure à 24h sans intervention chirurgicale.
ASA VI	Patient en état de mort cérébrale donneur d'organe.

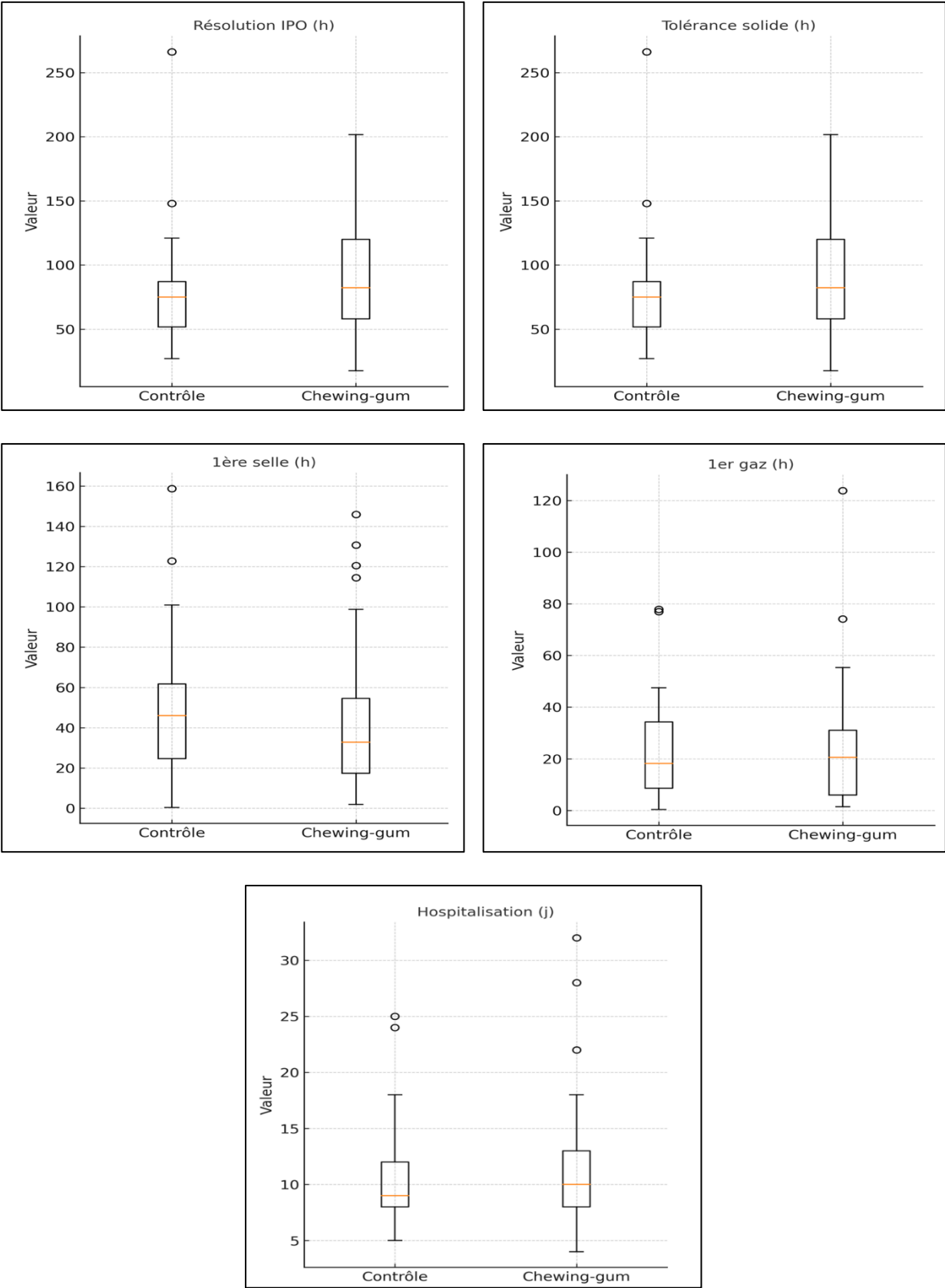
Annexe III – Analyse descriptive des caractéristiques démographiques et cliniques de base du sous-groupe -2

Critères	Contrôle (n=35)	Chewing-gum (n=45)	Test	p-value
Âge (ans)	63,3 ± 15,3	63,4 ± 16,7	<i>t</i> de Student	0,4512
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 5,2	25,1 ± 4,3	<i>t</i> de Student	0,8857
Sexe - Hommes	26 (74,3%)	28 (62,2%)	χ^2	0,367
Sexe - Femmes	9 (25,7%)	17 (37,8%)	χ^2	0,367
Score ASA - 1	5 (14,3%)	2 (4,4%)	Fisher	0,427
Score ASA - 2	20 (57,1%)	34 (75,6%)	χ^2	0,106
Score ASA - 3	10 (28,6%)	8 (17,8%)	χ^2	0,793
Score ASA - 4	0 (0,0%)	1 (2,2%)	Fisher	1,000
Score ASA - 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher	1,000

Annexe IV - Diagramme en barres de l'analyse des critères de jugement en sous-groupe 2



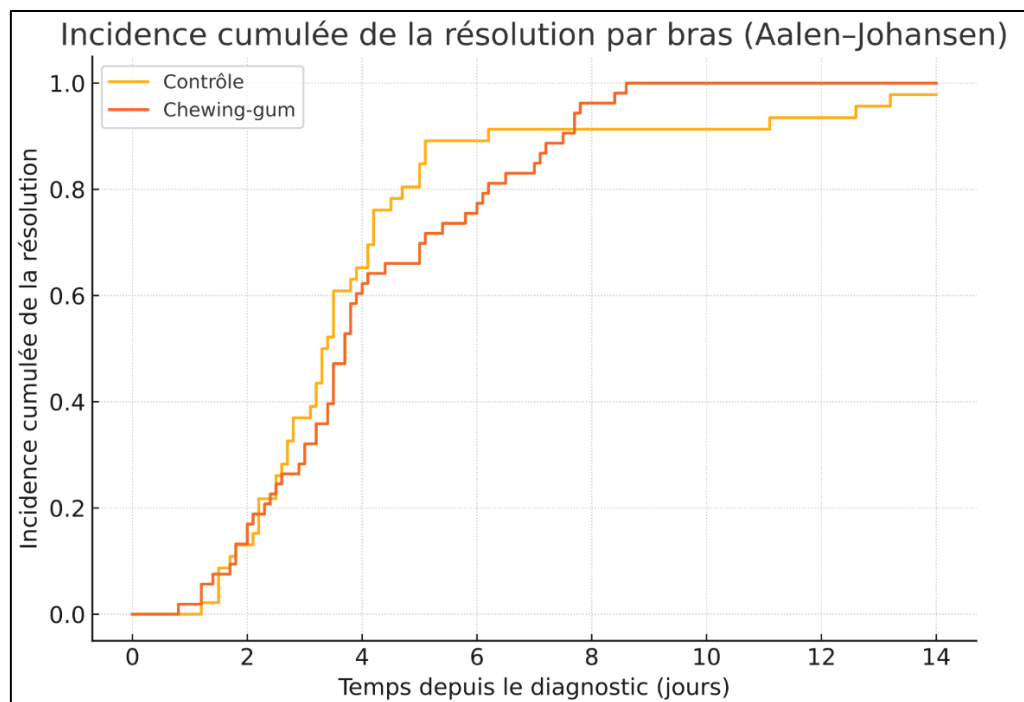
Annexe V - Courbes Boxplots - Analyse des critères de jugement en sous-groupe 2



Annexe VI - Incidences cumulées – Résolution et décès (population principale)

Bras	Jour	Incidence cumulée résolution	Incidence cumulée décès	N
Contrôle	3	37,0%	0,0%	46
Contrôle	5	84,8%	0,0%	46
Contrôle	7	91,3%	0,0%	46
Contrôle	10	91,3%	0,0%	46
Contrôle	14	97,8%	2,2%	46
Chewing-gum	3	32,1%	0,0%	53
Chewing-gum	5	69,8%	0,0%	53
Chewing-gum	7	84,9%	0,0%	53
Chewing-gum	10	100,0%	0,0%	53
Chewing-gum	14	100,0%	0,0%	53

Annexe VII - Incidence cumulée de la résolution de l'iléus fonctionnel post-opératoire (population principale)



Efficacité du chewing-gum pour réduire la durée de l'iléus post opératoire

RÉSUMÉ

Introduction

L'iléus fonctionnel postopératoire constitue une complication fréquente après chirurgie abdominale, associée à un risque accru de morbidité, à un allongement de la durée d'hospitalisation et à une augmentation significative des coûts de santé. Parmi les stratégies proposées pour en réduire l'incidence ou la durée, la mastication de chewing-gum a été largement étudiée dans la littérature, en particulier dans un objectif préventif, avec toutefois des résultats hétérogènes. Néanmoins, peu d'essais contrôlés randomisés se sont intéressés spécifiquement à l'impact du chewing-gum sur la durée de l'iléus fonctionnel postopératoire établi, lorsqu'il est utilisé comme traitement, et non comme mesure préventive.

Sujets et Méthodes

Une analyse préliminaire a été menée sur 100 patients inclus dans deux centres (CHU d'Angers et CH du Haut-Anjou) sur les 128 prévus pour l'étude. Les patients étaient randomisés en deux groupes : prise en charge standard de l'iléus fonctionnel postopératoire ou prise en charge standard associée à la mastication de chewing-gum. Le critère de jugement principal était la résolution de l'iléus. Les critères secondaires comprenaient : le délai de tolérance à l'alimentation solide, le délai d'émission de la première selle et du premier gaz et la durée d'hospitalisation.

Résultats

99 patients ont été analysés, dont 53 dans le groupe chewing-gum et 46 dans le groupe contrôle, l'âge moyen était de 64,3 ans et 69,7% étaient des hommes. Le délai moyen de résolution de l'iléus était comparable entre les deux groupes ($98,9 \pm 50,0$ h vs $97,3 \pm 71,2$ h ; $p=0,898$). Le délai de tolérance à l'alimentation solide suivait le même profil. Le délai jusqu'à la première selle et à la première émission de gaz était plus court dans le groupe chewing-gum ($46,8 \pm 38,5$ h et $24,6 \pm 22,7$ h) que dans le groupe contrôle ($62,4 \pm 55,3$ h et $29,7 \pm 28,7$ h), sans différence statistiquement significative ($p=0,113$ et $p=0,334$, respectivement). La durée moyenne d'hospitalisation était similaire ($14,0 \pm 8,5$ jours vs $12,6 \pm 8,0$ jours ; $p=0,401$).

Conclusion

Le chewing-gum n'a pas réduit la durée de l'iléus postopératoire ni amélioré les autres critères évalués. Les résultats finaux de l'étude, permettront de conclure plus solidement sur son intérêt clinique.

Mots-clés : Iléus fonctionnel postopératoire, chewing-gum, résolution de l'iléus, essai contrôlé randomisé

Effectiveness of Chewing Gum in Reducing the Duration of Postoperative Ileus

ABSTRACT

Introduction

Postoperative functional ileus is a common complication after abdominal surgery, associated with increased morbidity, prolonged hospital stay, and significantly higher healthcare costs. Among the strategies proposed to reduce its incidence or duration, chewing gum has been widely studied, mainly for preventive purposes, with heterogeneous results. However, few randomized controlled trials have specifically assessed the impact of chewing gum on the duration of established postoperative functional ileus when used as a treatment rather than as a preventive measure.

Subjects and Methods

A preliminary analysis was conducted on 100 patients enrolled in two centers (Angers University Hospital and Haut-Anjou Hospital) out of the 128 planned for the study. Patients were randomized into two groups: standard management of postoperative functional ileus or standard management combined with chewing gum. The primary endpoint was ileus resolution. Secondary endpoints included time to tolerance of solid food, time to first bowel movement, time to first passage of flatus, and length of hospital stay.

Results

Ninety-nine patients were analyzed, including 53 in the chewing gum group and 46 in the control group; the mean age was 64.3 years, and 69.7% were male. The mean time to ileus resolution was similar between groups (98.9 ± 50.0 h vs 97.3 ± 71.2 h; $p=0.898$). Time to tolerance of solid food followed the same pattern. Time to first bowel movement and first passage of flatus was shorter in the chewing gum group (46.8 ± 38.5 h and 24.6 ± 22.7 h) than in the control group (62.4 ± 55.3 h and 29.7 ± 28.7 h), without statistical significance ($p=0.113$ and $p=0.334$, respectively). The mean hospital stay was comparable (14.0 ± 8.5 days vs 12.6 ± 8.0 days; $p=0.401$).

Conclusion

Chewing gum did not reduce the duration of postoperative ileus or improve other evaluated outcomes. The final study results will provide a more robust conclusion regarding its clinical relevance.

Keywords : postoperative functional ileus, chewing gum, ileus resolution, randomized controlled trial