

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS
9 Février 2016

CONCLUSIONS

ORAL IMPACT, produit pour nutrition orale

ADDFMS : Aliment Diététique Destiné à des Fins Médicales Spéciales

Demandeur : NESTLE CLINICAL NUTRITION/NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

Fabricant : NESTLE CLINICAL NUTRITION/NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications retenues :	La nutrition péri-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée : <ul style="list-style-type: none">– en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit l'état nutritionnel;– en postopératoire, chez les patients dénutris.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none">– l'intérêt thérapeutique d'ORAL IMPACT chez les patients adultes candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure ;– l'intérêt de santé publique en termes de réduction du taux d'infection postopératoire et de la durée d'hospitalisation
Comparateurs retenus :	<ul style="list-style-type: none">– Chez les patients dénutris : une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments– Chez les patients non dénutris : l'absence de supplémentation nutritionnelle
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>► <u>Données non spécifiques</u></p> <p>6 recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les recommandations de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) 2012 ; – Les recommandations de la Société française d'anesthésie et réanimation et société française de chirurgie digestive (SFAR/SFCD) 2013 ; – Les recommandations de l'Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society 2012 et 2014 ; – Les recommandations de la Société française d'anesthésie et réanimation, Société francophone nutrition Clinique et Métabolique, Société de réanimation de langue française (SFAR/SFNEP/SRLF) 2014. <p>3 Méta-analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Méta-analyse de Marimuthu <i>et al.</i> (2012) comparant l'immunonutrition à une nutrition entérale « standard » en pré, péri et postopératoire ; – Meta-analyse de Osland <i>et al.</i> (2014) comparant l'immunonutrition à une nutrition standard en pré, péri et postopératoire ; – Meta-analyse de Hegazi <i>et al.</i> (2014) comparant l'immunonutrition à une nutrition orale « standard » avec ou sans supplémentation en préopératoire (pré ou périopératoire). <p>► <u>Données spécifiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Avis de la Commission du 15 juin 2005 – Avis de la Commission du 13 juillet 2010 – Avis de la Commission du 04 décembre 2012 – Cinq nouvelles études spécifiques : <p>Quatre essais contrôlés randomisés (dont deux en double aveugle) évaluaient l'effet d'une administration d'IMPACT en préopératoire, et un essai contrôlé randomisé évaluait cet effet en postopératoire.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le rapport d'étude final de l'étude post-inscription demandée en 2005
---------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Celles définies à la LPPR, à savoir :</p> <p>La prescription doit être réalisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un oncologue, ou – Un anesthésiste-réanimateur, ou – Un gastro-entérologue, ou – Un chirurgien digestif <p><u>Nutrition préopératoire :</u> L'apport oral à domicile est à privilégier. La voie entérale est à utiliser quand la voie orale est impossible. La durée proposée est de 7 jours. Un apport moyen de 1000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation spontanée.</p> <p><u>Nutrition postopératoire :</u> La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire. La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 60% des besoins nutritionnels. Un apport moyen de 1500 kcal/jour est recommandé.</p>

	<p>Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour les adultes de moins de 70 ans : <ul style="list-style-type: none"> – Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois – <u>Ou</u> indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ kg/m² (hors maigreur constitutionnelle) • pour les adultes de plus de 70 ans : <ul style="list-style-type: none"> – Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois – <u>Ou</u> IMC ≤ 21 kg/m² – <u>Ou</u> mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30) – <u>Ou</u> Albuminémie < 35 g/l.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	<p>La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population de patients susceptibles de recevoir un produit de la gamme IMPACT en préopératoire dans l'indication retenue peut être estimée à 37 000 patients par an. Cette population concerne principalement ORAL IMPACT.</p> <p>En nutrition postopératoire, la population cible peut être estimée à 6 000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.</p>

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

3 arômes vanille, tropical et café pour ORAL IMPACT

01.2. CONDITIONNEMENT

ORAL IMPACT est conditionné en briquette de 237 ml par pack de 3 briquettes.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La nutrition péri-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit l'état nutritionnel;
- en postopératoire, chez les patients dénutris.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les suivants :

- Chez les patients dénutris : une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments
- Chez les patients non dénutris : l'absence de supplémentation nutritionnelle

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Troisième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR :

- 1ère inscription par arrêté du 05 octobre 2006 publié le 20 octobre 2006 (avis de la Commission du 15 juin 2005)
- 1er renouvellement par arrêté du 19 juillet 2011 publié le 26 juillet 2011 (avis de la Commission du 13 juillet 2010)
- 2ème renouvellement par arrêté du 10 avril 2013 publié le 17 avril 2013 (avis de la Commission du 04 décembre 2012)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS).

ORAL IMPACT sont conformes à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

03.2. DESCRIPTION

ORAL IMPACT est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS). ORAL IMPACT est un mélange nutritif complet administré par voie orale, hyperprotidique, normo-énergétique, supplémente en nutriments spécifiques : arginine, acides gras omega 3 et nucléotides issus de l'ARN, sans gluten.

Tableau : Composition nutritionnelle d'ORAL IMPACT

Conditionnement	Briquette de 237ml Pack de 3
Calories	1,41 kcal/ml
Protéines = caséinates	22% des AET 7,6 g/100 ml
- L arginine	1,87 g/100ml
- ARN	0,18 g/100ml
Fibres	fibres 1,4 g
Lipides :	25% des AET 3,9 g/100ml
- Omega 3	0,6 g/100ml
- EPA+DHA	0,5 g/100ml
- TCM	1,1 g/100ml
Glucides : maltodextrines	53% des AET 18,9 g/100 ml
	3 arômes : vanille, café et tropical
Osmolarité (mOsm/L)	Entre 650 et 710 suivant l'arôme

AET : apport énergétique total

ARN : Acide ribonucléique

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

TCM : Triglycérides à chaîne moyenne

Durée de conservation : 12 mois

Par mesure de sécurité, après ouverture les briquettes d'ORAL IMPACT doivent être consommées dans les 24h.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La supplémentation en nutriments spécifiques comme l'arginine, les acides gras oméga 3 et les nucléotides en période périopératoire, a pour objectif de réduire les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation postopératoire.

03.4. ACTE

Sans objet

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- **Rappel de l'avis de la commission du 15 juin 2005**

Cet avis, commun à l'ensemble des produits de la gamme IMPACT (IMPACT ENTERAL, ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER), s'appuyait sur 5 études dans l'indication « chirurgie programmée pour un cancer du tractus gastro-intestinal ».

Dans ces études, au total, 1039 patients ont été inclus dont 566 patients traités avec les produits de la gamme IMPACT (immunonutrition¹).

Etudes transmises	Méthode	Nombre de sujets	Stratégies comparées	Résultats
BRAGA, 1999²	Etude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.	<u>sujets inclus</u> : 206 <u>sujets analysés</u> : 171	<u>Groupe 1</u> (n=102): ORAL IMPACT préopératoire (7j) + IMPACT ENTERAL postopératoire (7j) <u>Groupe 2</u> (n=104): formule orale standard préopératoire (7j) + formule entérale standard post opératoire (7j)	<u>Complications infectieuses (CI)</u> : 14% (14/102) IMPACT versus 30% (34/104) formule standard ($p<0.009$) <u>Baisse significative de la durée du séjour</u>
BRAGA 2002³	Etude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, aveugle ou ouvert, non renseigné	<u>sujets inclus</u> : 150 dénutris (perte de poids >10%)	<u>Groupe 1</u> (n=50) : Formule standard entérale postopératoire <u>Groupe 2</u> (n=50) : ORAL IMPACT préopératoire (7j) + IMPACT ENTERAL postopératoire <u>Groupe 3</u> (n=50) : ORAL IMPACT préopératoire (7j) :+ Formule standard entérale postopératoire	<u>Complications (CI)</u> : 9/50 IMPACT en périopératoire (groupe 2) versus 21/50 groupe contrôle ($p<0.02$) [Groupe IMPACT en préopératoire versus contrôle : NS] <u>Baisse significative de la durée du séjour</u>
BRAGA 2002⁴	Etude prospective (?), monocentrique, comparative, randomisée, aveugle ou ouvert, non renseigné.	<u>sujets inclus</u> : 200	4 groupes (n=50) : <u>groupe 1</u> (groupe périopératoire) : ORAL IMPACT (5j) préopératoire (1L/j) et IMPACT ENTERAL postopératoire. <u>groupe 2</u> (groupe préopératoire) : ORAL IMPACT (5j) préopératoire (1L/j) <u>groupe 3</u> (groupe témoin) : Formule standard (5j) préopératoire (1L/j) <u>groupe 4</u> (groupe conventionnel) : aucune supplémentation nutritionnelle avant et après l'intervention.	<u>Complications infectieuses</u> : -10% (5/50) IMPACT en périopératoire versus 32% (16/50) groupe contrôle et 15/50 (30%) groupe conventionnel ($p<0.02$) - 12% (6/50) en préopératoire versus 32% (16/50) groupe contrôle et 15/50 (30%) groupe conventionnel ($p<0.04$)
GIANOTTI 2002⁵	Etude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, aveugle ou ouvert, non renseigné.	<u>sujets inclus</u> : 305 avec perte de poids<10%	<u>groupe 1</u> (groupe préopératoire n=102) : ORAL IMPACT (5j) préopératoire (1L/j), pas de support nutritionnel après la chirurgie. <u>groupe 2</u> (groupe périopératoire n=101) : ORAL IMPACT (5j) préopératoire (1L/j) et IMPACT ENTERAL postopératoire. <u>groupe 3</u> (groupe témoins n=102) : absence de nutrition artificielle.	<u>Complications infectieuses</u> -14% (14/102) IMPACT en préopératoire versus groupe conventionnel 30% (31/102) ($p=0.006$) -16% (16/101) IMPACT en périopératoire versus groupe conventionnel 30% (31/102) ($p=0.02$) <u>Baisse significative de la durée du séjour</u>
SENKAL 1999⁶	étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle	<u>Sujets inclus</u> : 178 <u>Sujets analysés</u> : 154	<u>groupe IMPACT</u> (n=78) 5j préopératoire (1L/j) formule orale et postopératoire (10j) formule entérale. <u>groupe témoin</u> (n=76) : formule iso-énergétique	<u>Complications infectieuses</u> 13% (10/78) IMPACT versus 23% (18/76) formule standard ($p<0.08$) <u>Baisse non significative de la durée du séjour</u>

Résultats :

- Diminution significative du taux d'infections postopératoires dans les groupes IMPACT par rapport au nutriment standard dans trois études et à partir du troisième jour pour une quatrième étude. Dans une dernière étude ce critère n'est pas différent entre les groupes. Diminution significative de la durée d'hospitalisation dans les groupes IMPACT par

¹ Immunonutrition : Nutrition avec des produits contenant des suppléments nutritifs permettant la stimulation du système immunitaire.

² Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. Arch Surg 1999 ;134(4):428-33.

³ Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di C, V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg 2002 ;137(2):174-80.

⁴ Braga M1, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery. 2002 Nov;132(5):805-14.

⁵ Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di C, V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. Gastroenterology 2002 ;122(7):1763-70.

⁶ Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. Arch Surg 1999 ;134(12):1309-16.

rapport au nutriment standard dans quatre études. Dans une étude, ce critère n'est pas évalué.

- Dans les études BRAGA 2002 (Surgery) et GIANOTTI 2002 réalisées chez les patients non dénutris et dans lesquelles deux groupes de patients traités par IMPACT sont distingués (groupe traité en préopératoire et groupe traité en périopératoire) aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes pour les deux critères de jugements principaux.
- Dans l'étude BRAGA 2002 (Arch Surg), réalisée chez des patients dénutris, une diminution significative des complications postopératoires a été mise en évidence, par rapport au groupe traité avec des nutriments standards, uniquement dans le groupe IMPACT périopératoire.

En 2005, la commission a rendu un avis favorable avec une amélioration du service attendu modérée (ASA III), en terme d'efficacité clinique, par rapport aux autres mélanges polymériques standards non enrichis en nutriments spécifiques, chez des patients adultes candidats à une chirurgie digestive majeure.

Afin de préciser le service rendu par les produits de la gamme IMPACT, la commission recommandait la transmission d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation.

• Rappel de l'avis de la commission du 13 juillet 2010

Seul le protocole de l'étude post-inscription demandée par la commission en 2005 avait été fourni par le demandeur.

Le dossier était fondé sur les résultats de :

- 2 études^{7 8} spécifiques de l'utilisation d'IMPACT ENTERAL en postopératoire et 2 études^{9 10} d'utilisation de produits de la gamme IMPACT en périopératoire dans l'indication « chirurgie digestive majeure programmée » chez l'adulte.
- Une méta-analyse¹¹ dont l'objectif était d'évaluer la validité de l'utilisation de ces produits en périopératoire chez des patients candidats à une chirurgie programmée pour un cancer gastro-intestinal. Cette méta-analyse inclut 13 études contrôlées randomisées portant sur 1269 patients.

Dans cette méta-analyse, les résultats ne montrent pas de bénéfice significatif de l'immunonutrition périopératoire sur la mortalité.

L'immunonutrition périopératoire est associée à une diminution des complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation.

Etudes transmises	Méthode	Nombre de sujets	Stratégies comparées	Résultats
Etude Farreras⁷, 2005	Etude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.	<u>sujets inclus</u> : 66 <u>sujets analysés</u> : 60	<u>Groupe 1</u> (n=30): IMPACT ENTERAL postopératoire (7j) <u>Groupe 2</u> (n=30): formule standard postopératoire (7j)	<u>L'accumulation d'hydroxyproline (critère principal)</u> : groupe IMPACT 59,7 nmol versus groupe témoin 28,0 nmol (p= 0,0018)). <u>Les complications postopératoires</u> 5/30 versus 12/30 (p=0,045) <u>Baisse significative de la durée du séjour</u>

⁷ Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. Clin Nutr 2005 ;24(1):55-65

⁸ Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. World J Surg 2006 ;30(7):1284-9.

⁹ Giger U, Buchler M, Farhadi J, Berger D, Husler J, Schneider H, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. Ann Surg Oncol 2007 ;14(10):2798-806.

¹⁰ Takeuchi H, Ikeuchi S, Kawaguchi Y, Kitagawa Y, Isobe Y, Kubochi K, et al. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer. World J Surg 2007 ; 31(11):2160-7.

¹¹ Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr 2007;16 Suppl 1:253-7.

Etude Xu⁸, 2006	Etude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, en double aveugle	<u>sujets inclus</u> : 60	Groupe 1 (n=30) : Formule standard entérale postopératoire Groupe 2 (n=30) IMPACT ENTERAL postopératoire	<u>Complications postopératoire</u> : 2/30 groupe IMPACT versus 8/30 groupe contrôle (p<0,05). <u>Baisse significative de la durée du séjour</u>
Etude Giger⁹, 2007	Etude prospective monocentrique, comparative, en ouvert.	<u>sujets inclus</u> : 46	4 groupes (n=50) : -Groupe 1 : n=14 – IMPACT 5 jours préopératoires, voie orale + 7 jours postopératoires jéjunostomie (voie entérale) -Groupe 2 : n=17 – IMPACT+glycine 5 jours préopératoires, voie orale + 7 jours postopératoires jéjunostomie (voie entérale) -Groupe 3 : n=15 – IMPACT 7 jours postopératoires jéjunostomie (voie entérale).	<u>la CRP (protéine C-réactive) (critère principal)</u> est significativement moins élevée dans les deux groupes ayant reçu l'immunonutrition en périopératoire (Groupe 1 - 37,2 ± 21,2 mg/L; Groupe 2 - 38,5 ± 26,5 mg/L) que dans le Groupe 3 ayant reçu IMPACT en postopératoire (93 ± 17,3 mg/L; p<0,05). Baisse significative de la durée du séjour
Etude Takeuchi¹⁰, 2007	Etude rétrospective monocentrique comparative	<u>Sujets inclus</u> : 40	- Groupe 1 (n=20) (1998-2001) : Témoins (Formule entérale standard, postopératoire 14 jours jéjunostomie) - Groupe 2 (n=6) (2001-2002) : Traitement IMPACT postopératoire (IMPACT, postopératoire 14 jours jéjunostomie) - Groupe 3 (n=14) (2002 – 2005) : Traitement IMPACT pré et postopératoire (IMPACT, préopératoire 5 jours oral, postopératoire 14 jours jéjunostomie.	Significativement moins d'infections du site d'incision dans le groupe 3 par rapport au groupe 1 (0/14 versus 6/20 ; p=0,031) Pas de différence significative entre les groupes pour les autres complications

En 2010, la commission a rendu un avis favorable et maintenu une amélioration du service attendu modérée (ASA III),

-chez les patients non dénutris, par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle,
-chez les patients dénutris par rapport à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments.

Dans ses avis du 13 juillet 2010, la CNEDiMTS a recommandé le renouvellement de l'inscription d'IMPACT ENTERAL et ORAL IMPACT sur la LPPR et a conditionné le renouvellement de l'inscription : « à la présentation des résultats de l'étude multicentrique en conditions réelles d'utilisation demandée lors du précédent avis émis par la CEPP le 15 juin 2005. Une réévaluation à 2 ans est demandée. Les résultats de la phase rétrospective de l'étude devront être fournis. »

• Rappel de l'avis de la commission du 04 décembre 2012

Par rapport à la demande précédente, une nouvelle méta-analyse (méta-analyse de Zhang et al.) a été retenue et les résultats intermédiaires de la phase rétrospective de l'étude post-inscription demandée depuis 2005 ont été fournis.

La méta-analyse Zhang¹² et al. évaluait l'effet de l'immunonutrition sur les complications post opératoire et la durée d'hospitalisation chez des patients ayant subi une chirurgie digestive carcinologique. Cette méta-analyse incluait 19 études contrôlées randomisées et totalisait 2331 patients. Elle montrait un bénéfice de l'immunonutrition (en péri, post ou peropératoire) sur les complications infectieuses postopératoires et la durée d'hospitalisation par rapport à un régime « standard ».

¹² Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. Surg Oncol 2012 Jun ; 21(2):e87-95.

Des résultats intermédiaires de la phase rétrospective de l'étude post-inscription demandée étaient disponibles mais difficilement interprétables en raison notamment des nombreuses données manquantes.

La commission s'est prononcée en 2012 pour un service rendu suffisant avec une amélioration du service rendu mineure (ASR IV),
-chez les patients non dénutris, par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle,
-chez les patients dénutris par rapport à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriment

Dans ses avis du 04 décembre 2012, la CNEDiMTS a donc recommandé le renouvellement d'IMPACT ENTERAL et ORAL IMPACT sur la LPPR et a conditionné le renouvellement de l'inscription : « à la Transmission des résultats finaux de la phase prospective de l'étude multicentrique en conditions réelles d'utilisation demandée depuis 2005 ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Depuis la dernière évaluation d'IMPACT par la Commission en 2012, trois nouvelles méta-analyses et six nouvelles recommandations relatives à l'immunonutrition sont disponibles et sont présentées ci-dessous.

04.1.1.2.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

- **Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) 2012** recommandations pour la « Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer »¹³

Dans l'actualisation de ces recommandations « Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer » relatives à la nutrition artificielle périopératoire, les experts de la SFNEP recommandent de prescrire des mélanges nutritifs contenant une association de pharmaconutriments¹⁴ (*L-arginine, acide gras oméga-3, et nucléotides*) pendant 5 à 7 jours chez le patient dénutri ou non, **en préopératoire** d'une chirurgie digestive oncologique programmée et à risque (GRADE A).

En postopératoire, les experts recommandent de poursuivre la prescription d'un mélange nutritif avec pharmaconutriments en chirurgie digestive oncologique programmée chez le patient dénutri (GRADE A).

La pharmaconutrition doit être complétée par un autre apport protéino-énergétique pour couvrir les besoins nutritionnels du patient.

- **Société française d'anesthésie et réanimation et société française de chirurgie digestive (SFAR/SFCD) 2013.** Recommandations pour une « réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée »¹⁵

La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE. Après analyse de la littérature et consensus d'experts, ces recommandations précisent « qu'il est probablement recommandé de prescrire une immunonutrition **en préopératoire** d'une chirurgie colorectale carcinologique programmée » (Accord faible/GRADE 2+). Les recommandations stipulent également qu'il **n'est pas recommandé** de poursuivre une immunonutrition **en postopératoire** d'une chirurgie colorectale carcinologique programmée (Accord Fort/GRADE 1-).

¹³ Senesse et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. Recommandations professionnelles. Nutrition clinique et métabolisme 2012 ; 26 : 151-158

¹⁴ Pharmaconutriments/pharmaconutrition : terme également utilisé pour désigner les immunonutriments/l'immunonutrition (L-arginine, acide gras oméga-3, nucléotides, et parfois antioxydants).

¹⁵ Alfonsi P et al. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. Journal of visceral surgery 2014; 151 :65-79

- **Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society 2012 et 2014.** Recommandations pour « soins périopératoires de la chirurgie du colon, duodénopancréatectomie et gastrectomie »^{16,17,18}

Sur la base de la littérature disponible (recherche bibliographique conduite de 1966 à 2012) et d'un consensus d'experts, l'ERAS recommande (recommandation faible) une prise en charge avec pharmaconutriments **en périopératoire** lors d'une chirurgie du colon. Il est précisé dans l'argumentaire que les études montrent un bénéfice sur la réduction de la prévalence des complications ou la durée d'hospitalisation, mais que les résultats sont hétérogènes.

Lors de la pratique d'une duodénopancréatectomie, L'ERAS recommande (recommandation faible) qu'une prise en charge pendant 5 à 7 jours **en périopératoire** avec pharmaconutriments soit prise en considération pour réduire les taux de complications infectieuses dans les chirurgies abdominale majeures. Il est précisé que les résultats des études ne sont pas concordants et que l'immunonutrition devrait être plus bénéfique chez le patient dénutri.

Les recommandations de 2014 concluent en chirurgie gastrointestinale oncologique majeure qu'actuellement le bénéfice de l'immunonutrition ne peut être exclu mais que le niveau de preuve est insuffisant pour recommander un usage des pharmaconutriments en routine.

- **Société française d'anesthésie et réanimation, Société francophone nutrition Clinique et Métabolique, Société de réanimation de langue française (SFAR/SFNEP/SRLF) 2014.** Recommandations pour la « Nutrition artificielle en réanimation »¹⁹

Ces sociétés savantes ont élaboré des recommandations formalisées d'experts en utilisant la méthode GRADE. De la même façon que les recommandations de la SFNEP de 2012, ces recommandations de 2014 préconisent une pharmaconutrition¹⁴ après chirurgie carcinologique digestive en préopératoire quel que soit le statut nutritionnel du patient, et de poursuivre cette pharmaconutrition en période post-opératoire chez le patient préalablement dénutri. Le cas particulier de la chirurgie colorectale n'a pas été individualisé.

Tableau de synthèse des conclusions sur les recommandations de pratique clinique

Recommandations	Immunonutrition en préopératoire	Immunonutrition en postopératoire
SFNEP 2012 ¹³	Chirurgie digestive oncologique programmée, patient dénutri ou non Recommandé	Chirurgie digestive oncologique programmée, patient dénutri Recommandé
ERAS 2012 ¹⁶	- Colectomie ouverte (recommandation de niveau faible) Recommandé	- Colectomie ouverte (recommandation de niveau faible) Recommandé
ERAS 2012 ¹⁷	- Duodénopancréatectomie (recommandation de niveau faible) Recommandé	- Duodénopancréatectomie (recommandation de niveau faible) Recommandé
ERAS 2014 ¹⁸	- Gastrectomie (recommandation de niveau faible) NON recommandé	- Gastrectomie (aucune recommandation)
SFAR/SFCD 2013 ¹⁵	Chirurgie colorectale programmée carcinologique Recommandé (GRADE 2+/faible)	Chirurgie colorectale programmée carcinologique NON recommandé (GRADE 1-/forte)
SFAR/SRLF/SFNEP 2014 ¹⁹	Chirurgie carcinologique digestive, patient dénutri ou non Recommandé (GRADE A)	Chirurgie carcinologique digestive, patient dénutri Recommandé (GRADE A)

¹⁶ Gustafsson et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Clinical Nutrition 2012 ; 31 : 783-800

¹⁷ Kristoffer Lassen et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Clinical Nutrition 2012; 31: 817-830

¹⁸ K.Mortensen et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. British Journal Surgeon 2014; 101: 1209-229.

¹⁹ Lefrant et al. Nutrition artificielle en réanimation. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2014 ; 33: 202-218

Au final, les recommandations relatives à la chirurgie digestive carcinologique ne sont pas uniformes.

Depuis la dernière évaluation d'IMPACT par la commission en 2012, de nouvelles recommandations émanant de la SFAR/SFCD et de l'ERAS stipulent que l'immunonutrition en post-opératoire dans le cadre d'une chirurgie colorectale ou après une gastrectomie n'est pas recommandée. Chez les patients ayant subi une gastrectomie, l'administration d'une pharmaconutrition en préopératoire n'est pas recommandée par l'ERAS (recommandations de 2014). D'autres recommandations telles que celles émanant de la SFNEP ou de la SFAR/SRLF/SFNEP continuent en revanche de préconiser l'immunonutrition en pré et post-opératoires dans le cadre de la chirurgie digestive carcinologique.

04.1.1.2.2. META-ANALYSES

Depuis la dernière évaluation d'IMPACT par la Commission en 2012, trois nouvelles méta-analyses ont été identifiées :

- **Méta-analyse de Marimuthu 2012²⁰** (*Immunonutrition versus nutrition entérale « standard » en pré, post ou péri-opératoire*)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'immunonutrition versus une nutrition entérale standard iso calorique et isoazoté en pré, post ou périopératoire, chez des patients ayant subi une chirurgie majeure ouverte gastrointestinale.

Les critères de jugement étaient les complications infectieuses postopératoires, les complications non infectieuses postopératoires, la durée du séjour à l'hôpital, la mortalité.

La méta-analyse a porté sur 26 essais contrôlés randomisés (2496 patients) dont 18 réalisés avec le produit IMPACT. Ces essais ont été publiés de 1992 à 2010.

L'immunonutrition était administrée pendant 5-7 j en préopératoire dans 6 études, en postopératoire dans 15 études, et en périopératoire dans 3 études.

Les résultats rapportent une réduction de 36% de complications infectieuses postopératoires *versus* un régime standard entéral RR : 0,64 [0,55-0,74]. Cette réduction était de 18% RR 0,82 [0,71-0,95] pour les complications non infectieuses. Une faible hétérogénéité était rapportée sur ces critères (respectivement $I^2=0\%$ et $I^2=19\%$).

Sur la durée du séjour, les résultats rapportent un RR de -1,88 [-2,91;-0,84] en faveur de l'immunonutrition par rapport au régime standard, avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2=85\%$).

Aucune différence n'était retrouvée sur la mortalité.

Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique (seulement 18 études avaient un score de JADAD ≥ 3). Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre de façon exhaustive incluant la recherche des études non publiées. Toutefois un biais de publication ne peut pas être écarté, en l'absence de *funnel plot*.

- **Meta-analyse de Osland 2014²¹** (*Immunonutrition versus « nutrition standard » en pré, péri et postopératoire*)

Cette méta-analyse a évalué différents temps d'administration (pré, péri et post-opératoire) et l'effet d'une immunonutrition versus une « nutrition standard ».

Elle a inclus 20 études contrôlées randomisées (2005 patients) publiées entre 1988 et 2011.

Les patients ont reçus comme immunonutriments majoritairement un produit de la gamme IMPACT dans 65% des études.

²⁰ K Marimuthu et al. A Meta-Analysis of the Effect of Combinations of Immune Modulating Nutrients on Outcome in Patients Undergoing Major Open Gastrointestinal Surgery. *Annals of Surgery* 2012; 255, (6): 1060-1068

²¹ Osland E et al. Effect of Timing of Pharmaconutrition (Immunonutrition) Administration on Outcomes of Elective Surgery for Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014; 38 (1): 53-69

L'immunonutrition permettait de réduire les complications infectieuses lors d'une administration péri ou postopératoire respectivement : (OR : 0,44 [IC95% ; 0,24-0,81]) et (OR : 0,61 [IC95% ; 0,47-0,79]). En revanche, aucun bénéfice n'était retrouvé lors d'une administration préopératoire sur ces complications.

Des tests d'hétérogénéités ont été menés et ont montré un niveau d'hétérogénéité élevé sur un des critères de jugement étudié : la durée du séjour. En l'absence d'analyses de sensibilité ou test d'interaction sur ce critère il est impossible de rattacher la forte variabilité aléatoire de l'effet à un ou des facteurs bien précis.

► **Meta-analyse de Hegazi 2014²²** (*Immunonutrition versus nutrition orale « standard » en préopératoire (pré ou périopératoire)*)

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité d'une immunonutrition en préopératoire versus une nutrition standard orale (avec ou sans supplémentation).

Sur la base de 17 essais contrôlés randomisés (1456 patients), 8 essais comparaient l'immunonutrition en préopératoire à une nutrition orale standard avec supplémentation et 9 essais comparaient l'immunonutrition en préopératoire à un régime sans suppléments nutritionnels oraux. Le nombre d'études réalisées avec le produit IMPACT n'est pas précisé.

Aucun bénéfice d'une administration en préopératoire d'immunonutriments n'a été retrouvé sur les complications postopératoires (OR : 0,71 [IC95% ; 0,30,-1,68]), infectieuses (OR : 0,97 [IC95% ; 0,45-2,11]), non infectieuses (OR : 1,25 [IC95% ; 0,64-2,43]) ou la durée d'hospitalisation (d : 0,07 [IC95% ; -2,29, 2,43] *versus* une alimentation orale avec supplémentation).

En comparaison à une alimentation ordinaire, une diminution des complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation était observée, respectivement de (OR : 0,49 [IC95% ; 0,30-0,83]) et (d : -2,22 [IC95% ; -2,99, -1,45]).

La période de recherche (1990 à janvier 2014) a inclus deux études cliniques récentes Hübner et al. 2012 et Giger-Pabst et al. 2013 non prises en compte dans la précédente méta-analyse qui ne démontraient pas de bénéfice clinique d'une prise en charge par immunonutrition.

La qualité méthodologique des études a été jugée moyenne par les auteurs [score JADAD =3 selon une échelle allant de 0 (très faible) à 5 (rigoureux)]

Aucun test d'hétérogénéité n'a été conduit dans cette méta-analyse.

La revue de la littérature non systématique de Mabvuure 2013, sans méta-analyse n'a pas été retenue.

Les résultats des 3 méta-analyses disponibles sont discordants. Deux méta-analyses (Marimuthu et Osland) qui étudiaient l'efficacité d'une immunonutrition en préopératoire, post- ou périopératoire rapportaient notamment une réduction de 36% à 56% des complications infectieuses postopératoires.

Dans la méta-analyse de Osland, le bénéfice d'une administration en préopératoire n'était pas retrouvé, seule une administration en péri et post-opératoire permettait d'obtenir une réduction des complications infectieuses postopératoires.

Ce bénéfice de l'immunonutrition pré-opératoire n'est également pas retrouvé dans la méta-analyse de Hegazi versus une supplémentation standard.

La définition des complications peut varier selon les études. L'hétérogénéité des études en terme de bras contrôle, de type d'interventions (chirurgie digestive ou non, carcinologique ou non), de populations (statut nutritionnel), et de schéma d'administration rend délicate l'interprétation de ces résultats.

²² Hegazi et al. Preoperative Standard Oral Nutrition Supplements vs Immunonutrition: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American college of surgeons 2014; 219 (5): 1078-1087

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Depuis la dernière évaluation en 2012, 11 nouvelles études cliniques spécifiques des produits IMPACT sont fournies pour supporter la demande. Cinq ont été retenues, ainsi que le rapport d'étude final de l'étude post-inscription demandée en 2005 (phases rétrospective et prospective).

04.1.1.3.1. ETUDES CLINIQUES SPECIFIQUES PUBLIEES

- Etude comparative monocentrique, randomisée, réalisée en double aveugle de Hubner²³ *et al.*

Cette étude vise à évaluer l'effet d'une immunonutrition orale **en préopératoire** chez des patients sévèrement dénutris (avec un score Nutritional Risk Screening (NRS) ≥ 3) ayant subi une chirurgie gastro-intestinale majeure. Le critère de jugement principal était le taux global de complications post-opératoires à 1 mois.

Aucun bénéfice n'était rapporté sur ce critère de manière significative dans le groupe de patients recevant une immunonutrition en préopératoire par rapport à ceux ayant reçu une formule nutritionnelle entérale isoazotée et isocalorique (sans immunonutriment) en préopératoire. Les résultats sur d'autres critères évalués (complications infectieuses et durée d'hospitalisation) étaient comparables dans les deux groupes.

- Etude comparative prospective, multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle de Giger-Pabst²⁴ *et al.*

Cette étude comparait les effets d'une alimentation orale enrichie par des immunonutriments pendant 3 jours **en préopératoire** à un complément nutritionnel oral isoazoté et isocalorique chez des patients non dénutris (NRS<3) ayant subi une chirurgie abdominale carcinologique. Le critère de jugement principal était le taux global de complications post-opératoires à 1 mois.

L'étude a été arrêtée prématurément par le comité de surveillance (*Data Monitoring Committee*). Une analyse intermédiaire réalisée lorsque 108 patients ont été randomisés (avant que tous les patients prévus aient été inclus) ne montrait pas de différence d'efficacité entre les deux groupes.

- Etude comparative prospective, monocentrique, randomisée, réalisée en ouvert de Aida²⁵ *et al.*

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets d'une immunonutrition orale **préopératoire** pendant 5 jours à une alimentation ordinaire chez des patients (dénutris ou non) subissant une duodéno-pancréatectomie. Cette étude rapporte une diminution des complications infectieuses postopératoires dans le groupe recevant une immunonutrition par rapport à celui recevant une alimentation ordinaire en préopératoire, respectivement de 28% (7/25) versus 60% (15/25).

Une diminution de la durée d'hospitalisation était également rapportée.

- Etude comparative prospective, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert de Fujitani²⁶ *et al.*

Cette étude prospective multicentrique randomisée vise à comparer chez des patients non dénutris (perte pondérale < 10% en 6 mois) ayant un adénocarcinome gastrique et subissant une gastrectomie, l'administration par voie orale pendant 5 jours d'une solution nutritive avec immunonutriments (IMPACT, 1000ml/J) **en préopératoire** à une alimentation « ordinaire » sans supplémentation.

²³ M Hubner, Y Cerantola, F Grass, PC Bertrand, M Schafer, N Demartines. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition* (2012) 66, 850–855

²⁴ Urs Giger-Pabst, Jochen Lange, Christoph Maurer Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition* 29 (2013) 724–729

²⁵ T Aida, K Furukawa, D Suzuki, HShimizu, HYoshidome *et al.* Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2014 ; 155(1) 124-133

²⁶ K. Fujitani, T. Tsujinaka, J. Fujita, I. Miyashiro, *et al.* Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 621-629

Les résultats sur l'incidence des infections sur site chirurgical (critère principal) entre les deux groupes étaient comparables ainsi que ceux concernant le taux de complications infectieuses, et la durée d'hospitalisation.

- Etude comparative prospective, monocentrique, randomisée, réalisée en ouvert de Marano²⁷ et al.

L'objectif de cette étude était de comparer l'effet d'une immunonutrition entérale **post-opératoire** avec de l'IMPACT ENTERAL à une nutrition entérale post-opératoire avec une solution d'alimentation entérale standard isonitrogène et isoénergétique (JEVITY 1 cal) chez des patients ayant un adénocarcinome gastrique. Le statut nutritionnel initial des patients n'est pas décrit comme un critère de sélection des patients. Cette étude rapporte une diminution des complications infectieuses postopératoires dans le groupe recevant une immunonutrition entérale en postopératoire par rapport à celui recevant une solution d'alimentation entérale isonitrogène et isoénergétique, respectivement de 7,4% (4/54) versus 20% (11/55).

Au final, quatre de ces études^{23,24,25,26} évaluaient l'effet d'une administration d'IMPACT en préopératoire, et une étude²⁷ évaluait cet effet en postopératoire.

Aucun bénéfice n'était retrouvé sur le taux de complications infectieuses post-opératoires pour trois des cinq études retenues, lorsque IMPACT était utilisé en préopératoire.

En revanche, une diminution du taux de complications infectieuses en postopératoire de 12% à 30% était rapportée pour deux^{25,27} études. Dans ces deux études, IMPACT était utilisé en préopératoire (étude Aida et al.), ou en postopératoire (étude Marano et al.) et les patients étaient inclus quel que soit leur statut nutritionnel. Aucun bénéfice n'était rapporté sur la durée d'hospitalisation pour trois études. Une étude²⁷ (étude Marano et al) rapportait une différence sur ce critère.

Les résultats des études réalisées avec les produits IMPACT ne sont pas concordants sur les critères de jugement évalués (taux de complications post-opératoire, durée d'hospitalisation). Selon les études, le type de cancer, le type de nutrition, le statut nutritionnel des patients étaient variables et cette hétérogénéité peut conduire à une taille d'effet observé différente.

Parmi les études fournies par le demandeur pour soutenir la demande, 6 études n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- L'étude cas-témoin Ward-Boahen et al. réalisée avec 9 patients n'a pas été retenue.
- L'étude Kubota et al. n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif, et monocentrique.
- L'étude Nagano et al. n'a pas été retenue en raison du comparateur de l'étude (produit enrichi en antioxydant, disponible au Japon : ANOM).
- L'étude Shirakawa et al. réalisée chez 19 patients et qui se compare à une série historique a été écartée.
- L'étude Migaki et al. n'a pas été retenue en raison de sa faible qualité méthodologique (monocentrique, faible effectif, pas de critère principal défini, données manquantes...).
- L'étude Hamza dont le critère de jugement principal n'était pas clinique (critère intermédiaire).

04.1.1.3.2. ETUDE POST-INSCRIPTION

Les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée depuis 2005 ont été fournis.

Il s'agit d'une étude en situation pragmatique non interventionnelle du bénéfice d'un traitement nutritionnel pré ou périopératoire de la gamme IMPACT chez des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

²⁷ L. Marano, R. Porfida, M. Pezzella, M. Grassia, et al. Clinical and Immunological Impact of Early Postoperative Enteral Immunonutrition After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients: A Prospective Randomized Study. Ann Surg Oncol 2013; 20: 3912-3918

Cette étude post inscription comportait deux phases complémentaires :

- Une phase rétrospective destinée à collecter des informations sur l'utilisation du produit, en situation réelle, et de décrire notamment les caractéristiques des patients, et indications dans lesquelles le produit est prescrit
- Une phase prospective multicentrique observationnelle, en vue de comparer, en situation réelle, le taux de complications post-opératoires par rapport aux stratégies de prise en charge nutritionnelle.

• **La phase rétrospective de l'étude**

Des résultats intermédiaires de cette phase rétrospective avaient été examinés lors de la dernière évaluation de 2012.

L'objectif principal de la phase rétrospective était de décrire les caractéristiques :

- de la population cible des patients ayant eu une chirurgie digestive carcinologique programmée et leur stratégie de prise en charge nutritionnelle,
- de la population rejointe des patients ayant reçu le produit IMPACT quelle qu'en soit l'indication.
- Comparer les caractéristiques des patients ayant reçu IMPACT à celles des patients ayant bénéficié d'une autre stratégie de prise en charge nutritionnelle.

Cette étude portait sur 312 patients inclus (sur 324 patients sélectionnés).

Les patients étaient inclus s'ils avaient une chirurgie digestive carcinologique programmée et/ou une prescription d'IMPACT tracée dans l'établissement au cours du mois précédant l'ouverture du centre dans l'étude.

Parmi les patients inclus, 311 (99,7%) ont eu une chirurgie digestive carcinologique programmée ou réalisée (population cible) et 148 (47,4%) ont reçu IMPACT (population rejointe).

Dans la population étudiée, l'âge médian des patients était de 69,3 ans [étendue : 22-93 ans] et 57,1% étaient des hommes. Ces patients avaient pour la majorité 268/312 (85,9%) au moins une pathologie associée. Les comorbidités les plus fréquemment rencontrées étaient l'hypertension artérielle, les troubles métaboliques, et le diabète.

Beaucoup de données concernant les caractéristiques initiales des patients étaient rapportées manquantes sur les paramètres cliniques et biologiques étudiés.

Le taux de données manquantes était de plus de 50% pour certains de ces paramètres.

Notamment :

- Le statut nutritionnel des patients avec 243/312 (77,9%) de données manquantes
- La perte de poids dans le mois ou dans les 6 mois précédent l'hospitalisation, avec respectivement 182/312 (58,3%) et 204/312 (65,4%) de données manquantes.

Ce recueil de données rétrospectif apporte les renseignements suivants :

Les chirurgies digestives carcinologiques les plus fréquemment programmées étaient la colectomie (54,7%) et la proctectomie (13,3%).

Des produits de la gamme IMPACT ont été prescrits chez 148/312 (47,4%) des patients. Les prescriptions ont été essentiellement effectuées en préopératoire par des chirurgiens digestifs.

Au total, 139 patients ont reçu du produit IMPACT en préopératoire, et seulement 19 patients en postopératoire. Parmi les patients ayant reçu du produit IMPACT, 9 patients seulement recevaient le produit IMPACT ENTERAL. Tous les autres patients recevaient de l'ORAL IMPACT. 86 patients sur 312 ont reçu un autre support nutritionnel que les produits IMPACT. A noter, l'absence d'information sur la supplémentation potentielle par IMPACT pour 41 patients (13%).

Dans ces conditions d'utilisation en vie réelle, le produit IMPACT a été essentiellement prescrit en préopératoire. Le nombre de données manquantes rend difficilement interprétable les informations relatives à l'état nutritionnel du patient dans le cadre de ces prescriptions.

De façon générale, beaucoup de données sont manquantes sur les critères évalués.

► **La phase prospective de l'étude**

L'étude prospective multicentrique comparative, observationnelle en situation réelle, a inclus pendant 6 mois, de façon consécutive, tous les patients programmés pour une chirurgie digestive carcinologique majeure.

Les centres participants étaient les mêmes que ceux de la phase rétrospective (à l'exception d'un centre supplémentaire). Il n'y a pas eu tirage au sort des centres mais élaboration d'un échantillonnage à partir de critères prédéfinis (type d'établissement, nature de l'établissement, et localisation géographique) et sur la base du volontariat, ce qui induit un potentiel biais de sélection.

Au final, 36 centres actifs (sur 661 centres français) ont inclus 470 patients ayant subi une intervention chirurgicale digestive dont 25 n'ont pas participé à l'étude.

Les centres étaient représentatifs de l'ensemble des centres prenant en charge les chirurgies carcinologiques digestives sauf sur la nature des centres (plus de centres privés à but non lucratif que de centres privés à but lucratif).

L'objectif principal de la phase d'étude prospective était d'évaluer *le taux de complications post-opératoires à 1 mois dans le groupe IMPACT versus une autre stratégie de prise en charge nutritionnelle.*

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Décrire les caractéristiques des patients ayant présenté des complications post-opératoires et leur prise en charge nutritionnelle ;
- Décrire 1 mois après l'intervention, la courbe de survie, les complications post-opératoires et la variation relative du poids ;
- Décrire à 6 mois la courbe de survie et la variation relative du poids ;
- Décrire l'observance et les critères de tolérance au produit IMPACT.

Les 445 patients inclus dans ce suivi prospectif étaient âgés en moyenne de $68,5 \pm 11,4$ ans et 62,9% (280/445) étaient des hommes. Cf. *tableau 1*.

Selon les médecins, 20,3% des patients (87/445) étaient dénutris.

Parmi ces patients 87% (383/438) ont reçu un produit IMPACT en préopératoire. Il s'agissait principalement d'une administration d'ORAL IMPACT (379/383).

En postopératoire, 23% (102/438) ont reçu un produit IMPACT, dont 94 patients en périopératoire (pré et postopératoire) et 6 patients uniquement en postopératoire. De la même façon qu'en préopératoire, il s'agissait principalement d'une administration d'ORAL IMPACT (91/102).

La majorité des interventions chirurgicales étaient des colectomies 234/445 (52,6%) et des proctectomies 81/445 (18,2%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la population prospective

	Population prospective (n=445)
Age (année)	68,5±11,4
Poids à l'hospitalisation (kg)	73,4±15,7
IMC à l'hospitalisation kg/m2)	25,8±4,7
Perte de poids dans le mois précédent (kg)	1,1
Perte de poids dans les 6 mois précédents (kg)	3,5±5,8
Patients avec au moins 1 comorbidité connue avant le diagnostic du cancer	363/445 (81,6%)
Principales comorbidités :	
HTA	220/445 (49,5%)
Troubles métaboliques	124/445 (28 %)
Diabète	87/445 (49,5% %)
Score ASA* < 2	311/445 (71%)

*Score American Society of Anesthesiology

Dans le rapport, le groupe de patients IMPACT a été défini à l'aide de l'item « prescription d'un produit IMPACT en préopératoire » (que ce soit en préopératoire uniquement ou en périopératoire). Le groupe de patients n'ayant pas reçu d'IMPACT en préopératoire désigne le groupe de patients « ayant eu une autre stratégie de prise en charge nutritionnelle ».

Le critère de jugement principal concernant le nombre de complications postopératoires a été analysé sur la population en *per protocole* (les écarts au protocole ont été exclus). L'étude sur la phase prospective rapporte un taux de complications postopératoires dans le groupe sans « IMPACT » en préopératoire de 20/55 (36,4%) *versus* 210/383 (54,8%) $p=0.01$ lorsque IMPACT est administré en préopératoire.

Tableau 2 : Résultats sur les complications post-opératoires et infectieuses à 1 mois

	Groupe Avec IMPACT en préopératoire (n=383)	Groupe Sans IMPACT en préopératoire (n=55)	p
Nombre de complications postopératoires à 1 mois	210/383 (54,8%) IC95 [49,8-59,8]	20/55 (36,4%) IC95 [23,7-49,1]	$p=0,010$
Nombres de complications infectieuses* (chirurgicales et médicales) postopératoires à 1 mois	139/383 (36,3%) IC95 [31,5-41,1]	20/55 (20,0%) IC95 [9,4-30,6]	$p=0.017$

*Les complications infectieuses ont été documentées selon la classification proposée par Dindo et Clavien (grade II,III et IV)

Une analyse d'ajustement sur le critère principal par score de propension a été réalisée. L'ajustement a été effectué sur les caractéristiques suivantes : la dénutrition, le stade d'ASA préopératoire, la localisation tumorale. Au final l'analyse prévue a priori au protocole s'est révélée non applicable en raison du nombre très important de modalités pour la nature de la chirurgie. Une seconde analyse exploratoire réalisée après modification a posteriori de la variable sur la « localisation tumorale » retenue initialement n'a pas été concluante.

Dans ces analyses, le faible effectif du groupe comparateur est susceptible de compromettre la fiabilité des résultats de ces analyses.

L'analyse des critères secondaires est reprise dans les tableaux ci-dessous.

	Groupe Avec IMPACT en préopératoire (n= 383)	Groupe Sans IMPACT en préopératoire (n=55)	p
Mortalité à 1 mois	17 (4,5%)	1 (0)	$p=0,774$
Mortalité à 6 mois	30 (7,9%)	2 (3,7%)	Non renseigné
Variation relative du poids à 1 mois	3,9±7,3	3,7±5,2	$p=0.613$
Variation relative du poids à 6 mois	3,4±8,6	1,1±8,4	$p=0.077$

L'observance était définie comme le pourcentage intégrant la notion de durée de prise (ratio durée de prise/durée prescrite) et la quantité de produit prise (ratio quantité effective de produit/quantité prescrite) par la somme de ces deux ratios.

	Groupe avec IMPACT (n=391)
Observance en pré-opératoire	
Bonne (Ratio \geq 65%)	298
Moyenne (Ratio [50-65%])	18
Médiocre (Ratio < 65%)	11
Pas d'information/données manquantes	64
Observance en post-opératoire	
Bonne (Ratio > 65%)	63
Moyenne (Ratio [50-65%])	18
Médiocre (Ratio < 65%)	11
Pas d'information/données manquantes	262

En termes de tolérance, 28/391 (7,2%) patients avaient au moins 1 effet indésirable. Il s'agissait principalement de nausées ou vomissements (15/391), d'un problème d'appréciation du produit (5/391), de diarrhées (2/391), ou d'autres troubles digestifs (7/391).

De la même façon que pour la phase rétrospective, cette étude permet de constater que les chirurgies digestives carcinologiques les plus fréquemment programmées étaient la colectomie 234/445 (52,6%) et la proctectomie 81/445 (18,2%).

Au total, 383 patients ont reçu du produit IMPACT en préopératoire, et 102 patients en postopératoire (dont 6 en postopératoire uniquement et 94 en périopératoire).

Dans la phase prospective de cette étude, seulement 52 patients n'ont reçu aucun apport nutritionnel en préopératoire, 16 patients ont reçu un autre support nutritionnel avec IMPACT et 2 patients ont reçu un autre support que IMPACT.

Au final, les résultats de l'analyse principale sur le nombre de complications post-opératoires à 1 mois ne sont pas en faveur d'une administration des produits IMPACT en préopératoire dans la mesure où ils montrent moins de complications postopératoires dans le groupe sans IMPACT 20/55 (36.4%) versus 210/383 (54.8%) $p=0.01$ lorsque IMPACT est administré en préopératoire.

Cette étude comporte des limites principalement liées au faible effectif du groupe comparateur et au nombre de données manquantes (notamment sur le statut nutritionnel). Les résultats de cette étude restent essentiellement de nature descriptive.

ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

La plupart des événements indésirables rapportés dans les essais cliniques sont des vomissements et des diarrhées.

Depuis la mise sur le marché en France par Nestlé Clinical Nutrition France en 2008, le demandeur a déclaré la survenue de deux incidents de type allergique. Un seul considéré comme imputable à un des composants d'ORAL IMPACT.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 6 nouvelles recommandations cliniques et 3 nouvelles méta-analyses ont été retenues et analysées. Cinq nouvelles études retenues relatives à IMPACT et les résultats de l'étude post-inscription sont disponibles. Les résultats de ces études spécifiques d'IMPACT sont discordants, et les résultats de l'étude post-inscription mise en œuvre ne permettent pas de confirmer l'efficacité d'IMPACT en vie réelle. La Commission a également auditionné la Société française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients atteints de cancer digestif la dénutrition est susceptible d'augmenter le risque de survenue de complications post-opératoires.

Les produits de la gamme IMPACT sont utilisés dans le but de diminuer le taux d'infections postopératoires chez des patients adultes dénutris ou non dénutris candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

Depuis 2012, les récentes recommandations sont plus nuancées quant à la place de l'immunonutrition en chirurgie digestive carcinologique.

En effet, les nouvelles recommandations de la SFAR/SFCD¹⁵ en chirurgie colorectale ne préconisent plus l'immunonutrition en postopératoire chez les patients dénutris.

L'ERAS¹⁸ dans ses recommandations sur la chirurgie gastrointestinale majeure carcinologique ne recommande l'immunonutrition ni en préopératoire ni en postopératoire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les nouvelles données cliniques sont discordantes. Néanmoins, au vu des données antérieures et des recommandations professionnelles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à ORAL IMPACT.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dénutrition protéino-énergétique, en altérant le système immunitaire, favorise l'émergence des infections, complique l'évolution et obère le pronostic des patients les plus dénutris ou dont l'état est le plus précaire.

Les interventions chirurgicales majeures représentent des situations de stress, d'agression modifiant l'homéostasie de l'organisme avec une phase aiguë inflammatoire et une phase dite « hypermétabolique » caractérisée par une anergie immunitaire.

L'intensité des phénomènes inflammatoires et les conséquences de l'anergie immunitaire peuvent toutes deux engager le pronostic vital.

Les complications infectieuses suite à des interventions chirurgicales majeures peuvent engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, le taux de prévalence des infections acquises en cas d'intervention chirurgicale est de 7 à 9 %.

04.2.3. IMPACT

En l'absence d'autre produit enrichi en nutriments spécifiques inscrit sur la liste des produits et prestations dans l'indication « Nutrition périopératoire », ORAL IMPACT représente une alternative thérapeutique à l'utilisation des mélanges polymériques standards (non enrichis en nutriments spécifiques) dans l'indication de chirurgie digestive carcinologique majeure, dans le but de diminuer le taux d'infection postopératoire.

La prise en charge de la nutrition orale a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la prévalence et du caractère de gravité des complications infectieuses suite à des interventions chirurgicales carcinologiques majeures, ORAL IMPACT a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'ORAL IMPACT est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

La nutrition péri-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit l'état nutritionnel;
- en postopératoire, chez les patients dénutris.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation et de prescription sont celles actuellement définies sur la LPPR :

La prescription doit être réalisée par :

- Un oncologue, ou
- Un anesthésiste-réanimateur, ou
- Un gastro-entérologue, ou
- Un chirurgien digestif

Nutrition préopératoire :

L'apport oral à domicile est à privilégier. La voie entérale est à utiliser quand la voie orale est impossible.

La durée proposée est de 7 jours.

Un apport moyen de 1000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation spontanée.

Nutrition postopératoire :

La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire.

La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 60% des besoins nutritionnels.

Un apport moyen de 1500 kcal/jour est recommandé.

Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants :

- pour les adultes de moins de 70 ans :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - Ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ (hors maigreur constitutionnelle)
- pour les adultes de plus de 70 ans :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - Ou IMC $\leq 21 \text{ kg/m}^2$
 - Ou mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30)
 - Ou Albuminémie $< 35 \text{ g/l}$.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

- Chez les patients dénutris : une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments
- Chez les patients non dénutris : l'absence de supplémentation nutritionnelle

06.2. NIVEAU D'ASR

Compte tenu :

- des recommandations cliniques qui ne sont pas uniformes ;
- de l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans les méta-analyses ;
- des résultats discordants des études spécifiques à IMPACT ;
- des résultats de l'étude post-inscription qui ne permettent pas de confirmer l'efficacité d'IMPACT en vie réelle.

Les nouveaux éléments apportés depuis la dernière évaluation de 2012 ne permettent pas d'appuyer la supériorité d'IMPACT par rapport à une alimentation standard ou une complémentation nutritionnelle.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) d'ORAL IMPACT par rapport :

- à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments, chez les patients dénutris
- à l'absence de supplémentation nutritionnelle, chez les patients non dénutris

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant d'estimer la population cible.

Les données épidémiologiques les plus récentes disponibles sur les hospitalisations pour cancers de l'appareil digestif proviennent du rapport de l'INCa de 2014²⁸ détaillant la situation du cancer en France en 2014.

Dans ce rapport, une analyse des données d'hospitalisation en établissements de santé pour Médecine Chirurgie Obstétrique MCO a été réalisée. Entre 2010 et 2013, le nombre de malades ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique a légèrement augmenté (+ 3%), passant de 365 622 à 376 776. Le nombre de personnes atteintes d'un cancer de l'appareil digestif traitées par chirurgie était en 2013 de **60 821 patients**.

²⁸ Institut National du Cancer. Les cancers en France, Les données Inca, janvier 2015. Boulogne-Billancourt (France) ; octobre 2011.

Parmi ces patients en 2005, le demandeur a estimé à 60%, le pourcentage de patients qui ont eu une intervention programmée et qui peuvent donc bénéficier d'une nutrition préopératoire. Aucune donnée récente n'est disponible.

La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population de patients susceptibles de recevoir un produit de la gamme IMPACT en préopératoire dans l'indication retenue peut être estimée à 37 000 patients par an. Cette population concerne principalement ORAL IMPACT.

Selon les experts, le pourcentage de patients dénutris en postopératoire serait de l'ordre de 15%.

En nutrition postopératoire, la population cible peut être estimée à 6 000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.

ANNEXE RESUME TABULE - ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	Hubner et al., Eur J Clin Nutr 2012 (56) Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial			
Type de l'étude	Etude monocentrique, prospective, randomisée en double aveugle (le patient et l'évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré).			
Date et durée de l'étude	Septembre 2007 à décembre 2010			
Objectif de l'étude	L'objectif de l'étude était de comparer l'effet d'une immunonutrition préopératoire avec ORAL IMPACT à une nutrition entérale isocalorique et isoazoté sur les complications postopératoires			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patient de plus de 18 ans avec un score Nutritional Risk Screening ≥ 3 devant bénéficier d'une chirurgie digestive majeure (résection œsophagienne, gastrique, hépatique, pancréatique, intestinale, colorectale) pour cancer ou non par laparotomie ou laparoscopie			
Cadre et lieu de l'étude	1 centre, Suisse			
Produits étudiés	ORAL IMPACT <i>versus</i> produit standard de nutrition entérale isocalorique isoazoté (sans immunonutriment) pendant 5 jours en préopératoire			
Critère de jugement principal	Taux de complications postopératoires (à 30 jours)			
Critères de jugement secondaires	-Complications infectieuses -Durée en réanimation et d'hospitalisation -Compliance (nombre de doses de produit prises par le patient) -Réponse au stress post-opératoire : - Taux plasmatique d' I-L6 et IL-10 à 2 heures, 1 jours et 2 jours post opératoire - SIRS mesuré à 2 heures, et 3 fois par jour aux jours 1, 2 et 3 postopératoires (par la mesure de la température corporelle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, PaCO2 taux de leucocytes)			
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 75 patients par groupe avec une réduction du taux de complications estimée à 25%, et une puissance à 90%. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 (bilatéral).			
Méthode de randomisation	L'allocation des traitements est mise en œuvre par un infirmier indépendant. Tous les patients, soignants et ceux qui évaluent les résultats étaient en aveugle du groupe d'assignation des interventions.			
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement principal et secondaire sur la population en ITT Test de Student et test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives avec ou sans distribution normale. Test exact de Fisher pour la comparaison de variables qualitatives			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	145 (sur les 152 patients inclus, 7 interventions chirurgicales non effectuées) 73 : groupe immunonutrition (ORAL IMPACT) 72 : groupe contrôle			
Durée du suivi	30 jours post-opératoires			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	145 patients (83 hommes, 62 femmes), âge moyen 67 ans Pas de différence entre les deux groupes pour le sex ratio, l'âge, l'IMC, l'albuminémie, la transthyrétinémie, le score ASA, Charlson, la proportion de cancers, d'interventions colorectales, la durée de l'intervention, le nombre de transfusion, d'analgésie épidural ni d'antibiothérapie post opératoire.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats sur les complications à 1 mois : Pas de différence entre les groupes ($p > 0,05$)			
		IMPACT (n=73)	Nutrition isocalorique isoazoté (n=72)	p
	Patients avec complications	39	33	0,408
	Nombres de complications	48	50	0,723

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pas de différence entre les deux groupes (p> 0,05) pour : -Les complications infectieuses -La durée moyenne en réanimation et d'hospitalisation -La compliance.			
		IMPACT (n=73)	Nutrition isocalorique isoazoté (n=72)	p
	Complications infectieuses	13	9	0,408
	Durée en réanimation (jours)	1,3 (+/-3,1)	1,8 (+/-3,7)	0,365
	Durée d'hospitalisation	19 (+/-11)	16 (+/-17)	0,345
	Compliance	39	43	0,617
	Les résultats chiffrés des niveaux d'IL-6 et IL-10 et la prévalence du SIRS n'était pas rapportés.			
Effets secondaires	Non renseignés			

Référence	Giger-Pabst, Nutrition 2013 (58) Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery
Type de l'étude	Etude multicentrique prospective randomisée en double aveugle (le patient et l'évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Essai conduit de Janvier 2006 à Mai 2008
Objectif de l'étude	Comparer les effets d'une alimentation orale enrichie par une immunonutrition pendant 3 jours en préopératoire à un complément nutritionnel oral isoazoté et isocalorique (placebo).
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients non dénutris définis par un score au « Nutritional Risk Screening » NRS < 3 Patients avec un cancer gastro-intestinal candidat à une chirurgie. Principaux critères de non inclusion : insuffisance pulmonaire (FEV < 0,8 l/s), cardiovasculaire Goldman classification class > 3), rénale (créatinémie 165 µmol/l), hématologique ou hépatique, âge inférieur à 18 ans, démence sévère, infection en cours, obstruction intestinale, complément nutritionnel concomitant, grossesse.
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en Suisse.
Produits étudiés	ORAL IMPACT (750 ml/j) versus un complément nutritionnel oral isoazoté et isocalorique (750 ml/j)
Critère de jugement principal	Taux de complications post-opératoires (à 30 jours)
Critère(s) de jugement secondaire (s)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence des complications post-opératoires infectieuses, - incidences des complications non-infectieuses, - durée de séjour en réanimation, - durée d'hospitalisation, - utilisation d'antibiotique post-opératoire.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 73 patients par groupe avec une réduction du taux de complications estimée à 20%, et une puissance à 80%. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 (bilatéral).
Méthode de randomisation	Assignation des traitements par enveloppes scellées.
Méthode d'analyse des résultats	Expression des résultats en moyenne +/- DS ou en nombre d'observations (%) Test de Fisher.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	108 patients inclus pour l'analyse intermédiaire.
Durée du suivi	30 jours post-opératoires
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le poids, le score NRS et la pathologie chirurgicale.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Une analyse intermédiaire a été réalisée lorsque 108 patients ont été randomisés (avant que tous les patients prévus aient été inclus) Les résultats de l'analyse intermédiaire ont conduit le Data Monitoring Committee (comité de surveillance) à arrêter prématurément l'essai.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pas de différence sur l'ensemble des paramètres : incidence des complications post-opératoires infectieuses, incidences des complications non-infectieuses, durée de séjour en réanimation, durée d'hospitalisation, utilisation d'antibiotique post-opératoire.
Effets secondaires	La fréquence des effets indésirables lors de la nutrition orale préopératoire était similaire entre les deux groupes (9/54) 17% versus (9/51) 18% p=1,00. Cependant, les épisodes de diarrhée étaient plus souvent observés dans le groupe contrôle que dans le groupe avec immunonutrition (4 épisodes versus 1) et inversement des nausées et vomissements étaient plus souvent rapportés dans le groupe avec immunonutrition que dans le groupe contrôle (6 versus 2).

Référence	Aida et al., Surgery 2013 (60) IF 3.105 Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy											
Type de l'étude	Etude monocentrique contrôlée randomisée réalisée en ouvert											
Date et durée de l'étude	De Mai 2009 à Mars 2012											
Objectif de l'étude	Comparer les effets d'une immunonutrition orale préopératoire pendant 5 jours à une alimentation ordinaire chez des patients subissant une duodéno-pancréatectomie.											
METHODE												
Critères d'inclusion/non inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : Patients candidats à une duodéno-pancréatectomie. <u>Critères de non inclusion</u> : âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 80 ans, infection préopératoire, obstruction gastro-intestinale, insuffisance respiratoire, cardiaque, hépatique ou rénale, antécédents de maladies immunologiques ou immunosuppressives, présence de métastases en préopératoire.											
Cadre et lieu de l'étude	1 centre, Japon											
Produits étudiés	ORAL IMPACT (1000 kcal/j) pendant 5 jours en préopératoire avec une réduction de 50% de la ration alimentaire (1000 Kcal/j) <i>versus</i> alimentation ordinaire (2000Kcal/j)											
Critère de jugement principal	Taux de complications infectieuses post-opératoires.											
Principaux critères de jugement secondaires	Réponse immunitaire IL6, CRP, TH1/TH2 (à 1, 3, 7, et 14 jours) <i>Critères mal définis dans la publication et tel que enregistré sur ClinicalTrials.gov</i>											
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 25 patients par groupe avec une réduction du taux de complications estimée à 20%, et une puissance à 80%. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.											
Méthode de randomisation	Assignation des traitements par enveloppes scellées											
Méthode d'analyse des résultats	Expression des résultats en moyenne +/- SD (déviation standard) ou en nombre pourcentage de patients. Test Chi 2 et test d'indépendance des échantillons (test U de Mann-Whitney) et test <i>t</i>											
RESULTATS												
Nombre de sujets analysés	25 : groupe avec immunonutrition (ORAL IMPACT) 25 : groupe avec alimentation ordinaire											
Durée du suivi	30 jours											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, la nutrition à l'inclusion, immunité cellulaire, ictère préopératoire, diabète et diagnostic (cancer du pancréas, cancer des voies biliaires et cancer de l'ampoule de Vater, autre).											
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Diminution significative du taux de complications dans le groupe ORAL IMPACT 7/25 (28%) vs 15/25 (60%), p=0,05). <table><tr><td></td><td>IMPACT (n=25)</td><td>Nutrition ordinaire (n=25)</td><td>p</td></tr><tr><td>Nb de complications infectieuses postopératoires</td><td>7</td><td>15</td><td>0,05</td></tr></table>					IMPACT (n=25)	Nutrition ordinaire (n=25)	p	Nb de complications infectieuses postopératoires	7	15	0,05
	IMPACT (n=25)	Nutrition ordinaire (n=25)	p									
Nb de complications infectieuses postopératoires	7	15	0,05									
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Des analyses multiples sans ajustement du risque de 1ère espèce ont été réalisées sur la réponse immunitaire (représentations graphiques non rapportées).											
Effets secondaires	Non décrits											

Référence	Fujitani et al., Br J Surg 2012 (55) Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer
Type de l'étude	Etude multicentrique prospective, contrôlée, randomisée
Date et durée de l'étude	Inclusion entre février 2006 et décembre 2009
Objectif de l'étude	L'objectif de l'étude est de comparer l'effet d'une immunonutrition préopératoire entérale chez des patients subissant une gastrectomie totale pour cancer gastrique à une nutrition « ordinaire » sans supplémentation.
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient éligible à une gastrectomie totale avec adénocarcinome primitif gastrique prouvé histologiquement - Age > 80 ans - Perte de poids de moins de 10% en 6 mois - Possibilité de nutrition orale - Pas de pathologies médicales sévères associées (notamment traitement de diabète type 1) - Pas d'allergie connue aux immunonutriments - Pas de chimiothérapie ou radiothérapie complémentaire en préopératoire
Cadre et lieu de l'étude	Nombre de centres non renseigné (Japon)
Produits étudiés	Supplémentation avec IMPACT per os (1000ml/J) pendant 5 jours en préopératoire vs une alimentation « ordinaire » sans supplémentation
Critère de jugement principal	Incidence d'infection du site chirurgical établi par les CDC (Centers for disease control and prevention)
Critères de jugement secondaires	Proportion de complications infectieuses post opératoire, morbidité, CRP à J3 ou 4 post opératoire
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 120 patients par groupe avec une réduction de l'incidence des infections du site chirurgical estimée à 10%, et une puissance à 80%. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 (bilatéral).
Méthode de randomisation	Méthode de minimisation
Méthode d'analyse des résultats	Test du Chi2, test de Fischer exact ou test de Wilcoxon pour les données sans distribution normale.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>120 : groupe avec immunonutrition (alimentation ordinaire + IMPACT per os)</p> <p>111 : groupe contrôle (alimentation ordinaire sans supplémentation)</p> <p>Sur les 127 patients randomisés dans le groupe avec immunonutrition, 7 patients ont été exclus de l'analyse en raison d'une absence de gastrectomie chez 4 patients et une perte de poids de plus de 10% pour 3 patients, et 111 patients étaient randomisés dans le groupe contrôle dont 6 patients ont été exclus de l'analyse en raison d'une absence de gastrectomie.</p>
Durée du suivi	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence significative pour l'âge, le sexe, le statut nutritionnel, l'état inflammatoire, le type d'intervention, la classification TNM
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Pas de différence significative sur l'incidence des infections sur site chirurgical entre les deux groupes :</p> <p>Groupe immunonutrition 27/120 patients (22,5%) et groupe contrôle 23/111 patients (20,7%) ; RR : 1,09 ; IC95 [0.66-1.78]</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Pas de différence significative entre les deux groupes</p> <p>Complication infectieuses : RR : 1,1 ; IC95 [0.59-2.08]</p> <p>Morbidité : RR : 1,18 ; IC95 [0.78-1.78]</p> <p>CRP : 11,8mg/dl <i>versus</i> 9,2 mg/dl (p=0,113)</p>
Effets secondaires	Non renseignés

Référence	Marano et al., Ann Surg Oncol 2013 (59) Clinical and Immunological Impact of Early Postoperative Enteral Immunonutrition After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients: A Prospective Randomized Study																						
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée réalisée en ouvert																						
Date et durée de l'étude	2006 à 2011																						
Objectif de l'étude	Comparer l'effet d'une immunonutrition entérale post-opératoire précoce à une nutrition entérale post-opératoire chez des patients ayant un adénocarcinome gastrique.																						
METHODE																							
Critères d'inclusion/non-inclusion	<u>Critère d'inclusion</u> : Patient avec un adénocarcinome gastrique candidat à une gastrectomie totale <u>Critères de non-inclusion</u> : radiothérapie abdominale, chimiothérapie préopératoire, insuffisance pulmonaire, cardiovasculaire, rénale ou hépatique, diabète, antécédents récents de traitement immunosuppresseur ou de maladies immunologiques, infection en cours.																						
Cadre et lieu de l'étude	1 centre, Italie																						
Produits étudiés	IMPACT ENTERAL versus une nutrition entérale standard sans immunonutriment (JEVITY 1 cal, Abbott) pendant 7 jours en post-opératoire Le produit JEVITY 1 Cal est isocalorique et isoazoté (1Kcal/1ml)																						
Critères de jugement principal/secondaires	Mal définis Mortalité, durée d'hospitalisation, complications post-opératoires (selon American College of Chest Physicians) Statut nutritionnel : protéine, albumine, transferrine Nombre de leucocytes, lymphocytes, lymphocytes T CD4+ et CD8+																						
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 52 patients par groupe avec une réduction de la « taille de l'effet » estimée à 25%, et une puissance à 81%. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. La taille de l'effet n'est pas explicitée.																						
Méthode de randomisation	Non décrite																						
Méthode d'analyse des résultats	Expression des résultats par la moyenne (déviation standard). Test ANOVA, Mann-Whitney, Chi 2.																						
RESULTATS																							
Nombre de sujets analysés	54 : groupe avec IMPACT ENTERAL 55 : groupe contrôle avec nutrition entérale sans immunonutriment (JEVITY 1 cal)																						
Durée du suivi	Jusqu'au septième jour post-opératoire ou la sortie du patient																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, l'IMC, l'état nutritionnel, le temps d'opération, la perte de sang, le stade des tumeurs.																						
Résultats inhérents aux critères de jugement principal/secondaires	Diminution des complications infectieuses, de la durée du SIRS et de l'hospitalisation dans le groupe ayant reçu une immunonutrition avec IMPACT ENTERAL en postopératoire pendant 7 jours (p<0,05). Résultats comparable entre les deux groupes sur la mortalité (p>0,005). <table><tr><td></td><td>IMPACT ENTERAL (n=54)</td><td>Nutrition standard entérale (n=55)</td><td>p</td></tr><tr><td>Complications infectieuses</td><td>4 (7,4%)</td><td>11 (20%)</td><td>0,041</td></tr><tr><td>SIRS (jours)</td><td>1,1 ± 0,89</td><td>2,2 ± 1,02</td><td>0,036</td></tr><tr><td>Mortalité</td><td>1 (1,8%)</td><td>1 (1,8%)</td><td>0,325</td></tr><tr><td>Durée d'hospitalisation</td><td>12,7 ± 2,3</td><td>15,9 ± 3,4</td><td>0,029</td></tr></table>				IMPACT ENTERAL (n=54)	Nutrition standard entérale (n=55)	p	Complications infectieuses	4 (7,4%)	11 (20%)	0,041	SIRS (jours)	1,1 ± 0,89	2,2 ± 1,02	0,036	Mortalité	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,325	Durée d'hospitalisation	12,7 ± 2,3	15,9 ± 3,4	0,029
	IMPACT ENTERAL (n=54)	Nutrition standard entérale (n=55)	p																				
Complications infectieuses	4 (7,4%)	11 (20%)	0,041																				
SIRS (jours)	1,1 ± 0,89	2,2 ± 1,02	0,036																				
Mortalité	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,325																				
Durée d'hospitalisation	12,7 ± 2,3	15,9 ± 3,4	0,029																				
Effets secondaires	Non décrits. Des patients (pas d'effectif précisé) ont rapporté une diarrhée et des ballonnements.																						