



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION

13 Juillet 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	ORAL IMPACT , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale des adultes
Modèles et références retenus :	Mélange nutritif complet, hyperprotidique, normo-énergétique, supplémenté en nutriments spécifiques : arginine, acides gras omega 3 et nucléotides issus de l'ARN (aide ribonucléique), sans gluten Briquette de 237 ml
Fabricant/demandeur :	NESTLE Clinical Nutrition France SAS
Données disponibles :	Nouvelles données depuis l'avis du 15 juin 2005 : <ul style="list-style-type: none">- 3 études spécifiques de l'utilisation d'ORAL IMPACT en préopératoire et 2 études d'utilisation de produits de la gamme IMPACT en périopératoire dans l'indication « chirurgie digestive majeure programmée » chez l'adulte.- 1 méta-analyse dont l'objectif a été d'évaluer la validité d'une immunonutrition périopératoire chez des patients candidats à une chirurgie programmée pour un cancer gastro-intestinal. Cette méta-analyse a inclus 13 études contrôlées randomisées portant sur 1269 patients.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu de <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique d'ORAL IMPACT chez les patients adultes candidats à une chirurgie digestive majeure ;- l'intérêt de santé publique en termes de réduction du taux d'infection postopératoire et de la durée d'hospitalisation.
Indications :	Maintien et restauration de l'état nutritionnel en périopératoire des patients adultes candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée : <ul style="list-style-type: none">- en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit leur état nutritionnel,- en postopératoire, chez les patients dénutris.
Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La prescription doit être réalisée par : <ul style="list-style-type: none">- Un oncologue, ou- Un anesthésiste-réanimateur, ou- Un gastro-entérologue, ou- Un chirurgien digestif <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

	<p>spontanée.</p> <p><u>Nutrition postopératoire :</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (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 $< 21 \text{ kg/m}^2$ - <u>Ou</u> mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30) - <u>Ou</u> Albuminémie $< 35 \text{ g/l}$.
Amélioration du SA :	<p>ASA de niveau III</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMITS recommande que le renouvellement de l'inscription soit conditionné 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.
Population cible :	Entre 22000 et 25000 patients candidats à une chirurgie digestive majeure par an. En nutrition préopératoire, la population cible concerne principalement ORAL IMPACT et peut être estimée entre 13 200 et 15 000 patients.

ARGUMENTAIRE

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.

▪ **Modèles et références**

3 arômes vanille, tropical et café

▪ **Conditionnement**

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

▪ **Applications**

La demande d'inscription concerne :

La nutrition périopératoire orale des patients candidats à une chirurgie digestive majeure programmée

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

Historique du remboursement

Actuellement, ORAL IMPACT est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) visée à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale, sous nom de marque par arrêté du 5 octobre 2006 paru au journal officiel du 20 octobre 2006 suite à l'avis de la CEPP du 15 juin 2005.

Ce produit est inscrit sous le statut de produit d'exception.

Il s'agit d'une 1^{ère} demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

La prise en charge d'ORAL IMPACT est prévue jusqu'au 30 octobre 2010.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ **Marquage CE**

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS

ORAL IMPACT est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

▪ **Description**

ORAL IMPACT est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS).

ORAL IMPACT est un mélange nutritif complet, hyperprotidique, normoénergétique, supplémenté en nutriments spécifiques : arginine, acides gras omega 3 et nucléotides issus de l'ARN, administré par voie orale, sans gluten.

Tableau 1 : 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 1,4 g
Lipides :	25% des AET 3,9 g/100ml
- Omega 3	0,6 g/100ml
- EPA+DHA	0,5 g/100ml
TCM / 100 ml	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.

■ Fonctions assurées

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.

■ Acte ou prestation associée

Néant

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/effets indésirables, risques liés à l'utilisation

1.1.1 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).

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

Le comparateur a été, soit un nutriment ayant une formule standard (sans nutriments spécifiques) dans 4 études, soit l'absence de supplémentation nutritionnelle dans une étude.

Les infections postopératoires ont été significativement diminuées dans les groupes IMPACT (3 études). Dans une étude ce critère n'est pas différent entre les groupes. Enfin, dans une étude une différence significative existe pour l'ensemble des complications postopératoires.

La durée d'hospitalisation est significativement diminuée dans les groupes IMPACT dans 4 études. Dans une étude, ce critère n'est pas évalué.

Dans 3 études, deux groupes IMPACT sont distingués : un groupe de patients recevant le produit uniquement en préopératoire et un autre groupe recevant le produit en pré et postopératoire. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces 2 groupes.

La commission a estimé que les données étaient de bon niveau méthodologique.

Etudes transmises	Méthode	Nombre de sujets	Stratégies comparées
BRAGA, 1999 ¹³	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)
BRAGA 2002 ¹⁴	Etude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, aveugle ou ouvert, non renseigné	<u>sujets inclus</u> : 150 dénutris	<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
BRAGA 2002 ¹⁵	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.
GIANOTTI 2002 ¹⁶	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.
SENKAL 1999 ¹⁷	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

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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Braga M, 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 ;132(5):805-14.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

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

1.1.2 Analyse des nouvelles données

L'étude post-inscription demandée par la commission en 2005 n'a pas été mise en place. Le protocole de l'étude a été fourni par le demandeur. 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.

Cette étude épidémiologique comporte 2 phases complémentaires :

- Une phase rétrospective anonyme dans chaque service participant à l'étude, recensant l'ensemble des patients hospitalisés le mois précédant la mise en place de l'étude de suivi, afin de dénombrer et décrire les patients pour lesquels un traitement par IMPACT aurait pu être envisagé (population des patients éligibles).
- Une étude phase observationnelle avec un suivi longitudinal incluant tous les patients consécutifs bénéficiant d'une prescription d'IMPACT pendant les 6 mois de la période de recrutement de l'étude, avec deux recueils de données réalisés :
 - 1) visite d'inclusion en préopératoire
 - 2) données postopératoires à 1 mois

L'étude est observationnelle, en situation réelle d'utilisation, multicentrique, nationale.

Le fabricant a transmis 3 nouvelles méta-analyses et 7 nouvelles études par rapport à la demande précédente.

Trois études spécifiques de l'utilisation d'ORAL IMPACT en préopératoire, 2 études utilisant des produits de la gamme IMPACT en périopératoire dans l'indication « chirurgie digestive majeure programmée » chez l'adulte et une méta-analyse spécifique de la chirurgie gastro-intestinale ont été retenues.

Les 2 autres études spécifiques d'IMPACT ENTERAL ont été retenues dans l'évaluation d'IMPACT ENTERAL qui a fait l'objet d'un avis spécifique (cf Avis IMPACT ENTERAL).

Une méta-analyse (**Bozzetti, 2007²**) ne répondant pas d'un point de vue méthodologique aux critères de qualité (sélection des études non exhaustive et mal renseignée) n'a pas été retenue.

Une autre méta-analyse (**Waitzberg, 2006³**) dont l'objectif a été d'évaluer l'effet d'une immunonutrition pré, péri et post opératoire sur la morbidité postopératoire chez des patients ayant subi une chirurgie programmée n'a pas été retenue. Cette méta-analyse n'incluait pas exclusivement des patients atteints de cancer digestif.

² Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di C, V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 2007 ;26(6):698-709.

³ Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. World J Surg 2006 ;30(8):1592-604.

1.1.2.1 Données spécifiques

Etudes ORAL IMPACT utilisé en préopératoire

Etude Horie, 2006⁴ (cf Résumé tabulé page 13)

Cette étude prospective, comparative, monocentrique, randomisée a une durée de suivi de 30 jours après la sortie de l'hôpital. Elle a inclus 68 patients, non dénutris, subissant une chirurgie programmée pour un cancer colorectal. Soixante-sept patients ont été analysés. Un patient a été exclu suite à un refus de signature du consentement sans raison identifiée.

Cette étude a comparé l'utilisation de la formule ORAL IMPACT (n=33) à un groupe témoin (n=34) recevant une formule orale (type formule non renseigné). Chaque groupe a reçu ce type de nutrition pendant 5 jours préopératoires.

Les infections postopératoires du site chirurgical (critère principal - Groupe IMPACT (0/33) versus Groupe témoin (5/34) ; $p < 0,05$) sont significativement moins nombreuses dans le groupe IMPACT.

Le nombre de leucocytes n'est significativement pas différent entre les 2 groupes.

Il est à noter que la version japonaise d'IMPACT ORAL a été utilisée. Sa composition diffère de la formule utilisée en France de par ses concentrations en arginine, acides gras oméga 3 et nucléotides. De plus, une posologie de 750 mL/jour est utilisée au Japon du fait de la stature de cette population contrairement à la France où la posologie habituelle est de 1 L/jour.

La limite méthodologique majeure de cette étude est l'utilisation d'une randomisation séquentielle non décrite. La formule orale administrée au groupe témoin n'est pas renseignée.

D'autres limites méthodologiques de cette étude sont : l'absence d'information concernant le calcul de la taille de l'échantillon et la puissance, l'absence d'indication et de la méthode traitement (aveugle ou ouvert).

Etude Okamoto, 2009⁵ (cf Résumé tabulé page 14)

Cette étude est prospective, comparative, multicentrique (2 centres), randomisée. Soixante patients hospitalisés pour chirurgie programmée curative d'un cancer du tractus digestif supérieur ont été inclus. Cette étude a comparé l'effet d'une immunonutrition orale préopératoire (IMPACT) (n=30) et d'une nutrition par une formule iso-énergétique standard (n=30), sur la survenue de complications postopératoires. La durée de suivie est de 30 jours après la sortie de l'hôpital. Chaque groupe a reçu ce type de nutrition pendant 7 jours en préopératoire.

Le critère principal est composé de plusieurs critères rapportant les complications postopératoires pour lesquels les paramètres de mesure sont multiples. Les tests statistiques ne peuvent pas être retenus.

Le nombre de patients traités par antibiothérapie est plus faible dans le groupe IMPACT (3/30 versus 10/30). La perte de poids ($0,85 \pm 0,33$ kg versus $0,99 \pm 0,23$ kg), la durée d'hospitalisation ($23,8 \pm 16,6$ jours versus $25 \pm 10,6$ jours) et le nombre de patients ayant des complications infectieuses (2/30 versus 8/30) sont plus faibles dans le groupe IMPACT. La durée du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) est plus courte dans le groupe IMPACT ($0,77 \pm 0,9$ jours versus $1,34 \pm 1,45$ jours). Le nombre de lymphocytes et de cellules CD4T sont diminués.

Comme dans l'étude Horie, 2006, la formule d'IMPACT ORAL est la version japonaise.

Par ailleurs, le critère principal de cette étude n'est pas clairement identifié.

D'autres limites méthodologiques de cette étude sont : l'absence d'information concernant le calcul de la taille de l'échantillon et la puissance, l'absence d'indication de la méthode de traitement (aveugle ou ouvert) et de l'état nutritionnel des patients (dénutris ou non).

⁴ Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. Surg Today 2006;36(12):1063-8.

⁵ Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. World J Surg 2009 ;33(9):1815-21.

Etude Fukuda, 2008⁶ (cf Résumé tabulé page 16)

Cette étude est rétrospective, monocentrique, comparative. Le suivi est réalisé pendant la durée d'hospitalisation chez 123 patients subissant une oesophagectomie programmée.

Cette étude a comparé l'utilisation de la formule ORAL IMPACT (n=39) à un groupe témoin (n=84) recevant une formule orale standard. Chaque groupe a reçu 750 mL de ce type de nutrition pendant 5 jours préopératoires. Les patients inclus avant le 1^{er} mai 2005 ont reçu la formule standard, ceux inclus après le 1^{er} mai 2005 ont reçu ORAL IMPACT.

Le nombre de complications infectieuses (critère principal) dans le groupe IMPACT est significativement diminué par rapport au groupe témoin (15/84 versus 15/39 ; p<0,05).

La durée d'hospitalisation est réduite dans le groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (27 +/- 1,8 jours vs 39 +/- 3,7 jours; p< 0,01). Le taux de préalbumine (données chiffrées non renseignées) est augmenté significativement le jour de la chirurgie, 3, 7 et 14 jours après chirurgie groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (p< 0,05). Les taux d'albumine et de transthyrétine (données chiffrées non renseignées) sont augmentés significativement 3 et 7 jours après chirurgie dans le groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (p< 0,05).

Les principales limites de cette étude sont : sa méthodologie rétrospective et le déséquilibre qui existe entre les tailles des 2 groupes comparés.

Etudes des produits de la gamme IMPACT utilisés en périopératoire

Etude Giger, 2007⁷ (cf Résumé tabulé page 17)

Cette étude est une étude pilote, prospective, comparative, monocentrique, randomisée, en ouvert, chez 46 patients subissant une chirurgie programmée pour un cancer de l'estomac ou du pancréas.

La durée totale du suivi est de 28 jours après chirurgie. Cette étude a comparé 3 groupes :

- 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).

Sept jours après l'opération, la CRP (protéine C-réactive) (critère principal) 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).

La durée d'hospitalisation est significativement plus courte dans les groupes ayant reçu l'immunonutrition en périopératoire (Groupe 1 - 13,7 ± 2,3 jours; Groupe 2 - 14,1 ± 1,3 jours) que dans le groupe 3 ayant reçu IMPACT en postopératoire (23,1 ± 3,6 jours).

Cette étude pilote réalisée en ouvert a été conçue pour étudier les effets de l'immunonutrition sur les marqueurs de l'inflammation. Le critère de jugement est un critère biologique, non clinique.

D'autres limites méthodologiques de cette étude sont : l'absence d'indication de la méthode traitement (aveugle ou ouvert) et de l'état nutritionnel des patients (dénutris ou non).

Etude Takeuchi, 2007⁸ (cf Résumé tabulé page 19)

Cette étude est rétrospective, monocentrique, comparative chez 40 patients subissant une oesophagectomie programmée.

Cette étude a comparé 3 groupes :

⁶ Fukuda T, Seto Y, Yamada K, Hiki N, Fukunaga T, Oyama S, et al. Can immune-enhancing nutrients reduce postoperative complications in patients undergoing esophageal surgery? Dis Esophagus 2008;21(8):708-11.

⁷ 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.

⁸ 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.

- Groupe A (n=20) (1998-2001) : Témoins (Formule entérale standard, postopératoire 14 jours jéjunostomie)
- Groupe B (n=6) (2001-2002) : Traitement IMPACT postopératoire (IMPACT, postopératoire 14 jours jéjunostomie)
- Groupe C (n=14) (2002 – 2005) : Traitement IMPACT pré et postopératoire (IMPACT, préopératoire 5 jours oral, postopératoire 14 jours jéjunostomie).

La méthode de sélection des patients pris en compte n'est pas renseignée.

Il y a moins d'infections du site d'incision dans le groupe C par rapport au groupe A (0/14 versus 6/20).

Concernant les autres complications observées (pneumonie, fuite anastomotique, infection du site d'incision, septicité/bactériémie), il n'y a pas différence entre les groupes.

Sept jours après l'opération, le nombre de leucocytes dans le groupe C est plus élevé que dans les groupes A et B.

La durée du SRIS (Médiane : 3 jours versus 4 jours) et la durée d'hospitalisation en soins intensifs (médiane 5,5 jours versus 7 jours) sont plus courtes dans le groupe C que dans le groupe A. La médiane de durée du SRIS dans le groupe B est de 3 jours (statistique non renseignée par rapport aux autres groupes).

Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif, sa durée (7 ans pour 40 patients inclus) et le fait que les groupes ne sont pas simultanés dans le temps. De plus, la durée de suivi n'a pas été renseignée.

1.1.2.2 Méta-analyse

Zheng, 2007⁹ (cf résumé tabulé page 21)

L'objectif de cette méta-analyse a été d'évaluer l'intérêt clinique d'une immunonutrition périopératoire chez des patients subissant une chirurgie programmée pour un cancer gastro-intestinal. Treize études contrôlées randomisées portant sur 1269 patients ont été retenues.

Les critères analysés sont : les complications infectieuses (11 études), la durée d'hospitalisation (8 études), la mortalité (13 études), les marqueurs immunitaires (nombre de lymphocytes, taux de CD4, d'IgG, IL6, CD8, IL2 et CRP) et le coût d'hospitalisation (pas de données renseignées).

Les résultats ne montrent pas de bénéfice significatif de l'immunonutrition périopératoire sur la mortalité (OR= 0,91, IC à 95% [0,37-2,26], NS).

L'immunonutrition périopératoire est associée à une diminution statistiquement significative du nombre de patients avec complications infectieuses (OR= 0,41, IC à 95% [0,30-0,54], p<0,00001) et de la durée d'hospitalisation (MWD= -3,48, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001).

L'immunonutrition périopératoire améliore le statut immunitaire des patients.

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté suite à l'utilisation du traitement immunonutritif.

Les résultats d'hétérogénéité n'ont pas été rapportés.

Au total, l'ensemble des données disponibles, dans l'indication chirurgie digestive carcinologique, montre une diminution du nombre de complications et du nombre de jours d'hospitalisation, suite à une immunonutrition par ORAL IMPACT. Cependant, le statut nutritionnel des patients inclus dans les études est rarement renseigné. De plus, l'extrapolation des résultats à la population française n'est pas assurée, notamment pour les études menées au Japon où la posologie diffère.

Dans ce contexte, la commission renouvelle sa demande d'étude en situation réelle d'utilisation d'ORAL IMPACT formulée par la CEPP en 2005.

Par ailleurs, aucune donnée rapportant l'utilisation de produits de la gamme IMPACT chez l'enfant n'a été identifiée.

⁹ 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.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La Société française de chirurgie digestive¹⁰ recommande une nutrition périopératoire chez les patients dénutris devant subir une intervention chirurgicale majeure. Plus particulièrement, une immunonutrition entérale est recommandée en préopératoire chez tous les patients soumis à une chirurgie digestive majeure. Chez les patients dénutris avant l'intervention, cette immunonutrition doit être poursuivie pendant une semaine en postopératoire

L'ESPEN (European society for clinical nutrition and metabolism)¹¹ recommande une immunonutrition entérale en périopératoire chez tous les patients indépendamment de leur statut nutritionnel :

- ayant subi une chirurgie majeure du cou suite à un cancer (laryngectomie, pharyngectomie) ;
- ayant subi une chirurgie abdominale majeure à la suite d'un cancer ;
- suite à une blessure grave à la tête.

Lorsque cela est possible, l'ESPEN recommande de débiter l'utilisation de ces formules 5 à 7 jours avant la chirurgie et de poursuivre pendant 5 à 7 jours après la chirurgie.

En nutrition périopératoire, ORAL IMPACT représente une alternative thérapeutique à l'utilisation des mélanges polymériques standards (non enrichis en immunonutriments), dans le but de diminuer le taux d'infections postopératoires, des patients adultes dénutris ou non dénutris candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

Au total, la commission estime qu'ORAL IMPACT a un intérêt dans l'indication : Nutrition périopératoire des patients adultes candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- ***en préopératoire, chez tous les patients, quel que soit leur état nutritionnel***
- ***en postopératoire, chez les patients dénutris.***

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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

¹⁰ Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. Soins péri-opératoires en chirurgie digestive. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). Annales de chirurgie. Ann Chir 2005 ;130(2):108-24.

¹¹ Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006 ;25(2):224-44.

2.3 Impact

ORAL IMPACT a un intérêt en santé publique compte tenu de ses répercussions sur le taux d'infections postopératoires et de la durée d'hospitalisation.

En l'absence d'autre produit enrichi en nutriments spécifiques inscrit sur la liste des produits et prestations dans l'indication « Nutrition périopératoire », les produits de la gamme IMPACT représentent 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) estime que le service rendu d'ORAL IMPACT est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. La commission regrette l'absence de données du suivi post-inscription et renouvelle sa demande de 2005 concernant la nécessité de recueillir des données cliniques en situation réelle d'utilisation.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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.

La prescription doit être réalisée par :

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

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) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (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 $< 21 \text{ kg/m}^2$
 - Ou mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30)
 - Ou Albuminémie $< 35 \text{ g/l}$.

Amélioration du Service Attendu

Dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription demandée en 2005 par la CEPP, la Commission Nationale d'évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour un maintien d'une amélioration du service attendu modérée (ASA III) en termes d'efficacité clinique, chez les patients adultes candidats à une chirurgie carcinologique digestive majeure,

- *par rapport aux autres mélanges polymériques standards non enrichis en immunonutriments spécifiques chez les patients dénutris*
- *par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle chez les patients non dénutris.*

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La CNEDiMTS recommande que le renouvellement de l'inscription soit conditionné 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.

Durée d'inscription proposée : 2 ans.

Population cible

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

Le fabricant évalue à 15 900 le nombre de patients, par an, en France, ayant reçu ORAL IMPACT ou IMPACT ENTERAL.

Le nombre de patients hospitalisés et bénéficiant d'une chirurgie lourde pour « tumeurs malignes de l'appareil digestif » est compris entre 22 000 et 25 000 (selon le demandeur, d'après le PMSI 2008).

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.

En nutrition préopératoire, la population cible peut être estimée entre 13 200 et 15 000 patients. Cette population concerne principalement ORAL IMPACT.

Selon les experts 10 à 20% des patients sont dénutris en préopératoire.

En nutrition postopératoire, la population cible peut être estimée entre 2200 et 5000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.

Annexe : Données cliniques

RUBRIQUE	DESCRIPTION			
Référence	Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. <i>Surg Today</i> 2006;36(12):1063-8.			
Type de l'étude	Prospective, comparative, monocentrique Méthode de randomisation séquentielle non renseignée Type de méthode de traitement (aveugle ou ouvert) non renseigné			
Date et durée de l'étude	Juillet 2003 – Juillet 2004			
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet d'une immunonutrition entérale préopératoire sur l'infection du site chirurgical des patients, non dénutris, subissant une chirurgie cancer colorectal programmée			
METHODE				
Critères d'inclusion	Chirurgie programmée pour un cancer colorectal chez des patients non dénutris, sans obstruction intestinale, sans complication cardio-pulmonaire sévère, sans diabète, sans pathologie du collagène et sans altération de la fonction rénale			
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie, Ecole de médecine, Université Jichi Medical Minami-Kawachi, Tochigi, Japon			
Produits étudiés	ORAL IMPACT version japonaise (1,3g Arginine ; 0,33g Oméga3 ; 1,3g ARN /100ml) pendant 5 jours en préopératoire, 750 ml/jour versus groupe témoin (type de nutrition non renseignée)			
Critère de jugement principal	Nombre d'infection du site chirurgical			
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Nombre d'infections des incisions superficielles et des incisions profondes, température corporelle, nombre de leucocytes, taux d'albumine (suivi pendant 7 jours)			
Taille de l'échantillon	68 patients Taille de l'échantillon non calculée			
Méthode de randomisation	Répartition séquentielle entre les deux groupes (méthode non renseignée)			
Méthode d'analyse des résultats	Test du Chi 2 et test exact de Fischer			
RÉSULTATS				
Nombre de sujets analysés	67 patients 1 patient a refusé le consentement pour raison inconnue Groupe ORAL IMPACT (n=33) Groupe témoin (n=34).			
Durée du suivi	30 jours après sortie d'hôpital			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Moyenne d'âge : Groupe IMPACT 69 ± 9 versus groupe témoin 63±11 ; p=0,05 Pas de différence significative de sexe, ni de distribution des pathologies, ni de taille, ni de poids, ni d'indice de masse corporelle, ni de statut nutritionnel, ni d'anémie			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Infection du site chirurgical : Groupe IMPACT (0/33) versus Groupe témoin (5/34) ; p<0,05			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Nombre d'infections au site chirurgical	Groupe IMPACT	Groupe témoin	p
	Incision superficielle	0	4	<0,05
	Incision profonde	0	0	NS
	Organe / Inter-organe	0	1	NS
Effets secondaires	Non signalés			
Limites	Taille de l'échantillon et puissance non calculées La formule ORAL IMPACT étudiée : version japonaise (concentrations arginine, oméga3 et ARN différente de la version correspondant à la demande) et posologie différente de celle utilisée en France (750 ml au Japon versus 1L en France) Comparabilité des groupes : Moyenne d'âge supérieure dans le groupe IMPACT			

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																				
Référence	Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. World J Surg 2009 Sep;33(9):1815-21.																																				
Type de l'étude	Prospective, comparative, multicentrique, randomisée Type de méthode de traitement (aveugle ou ouvert) non renseigné																																				
Date et durée de l'étude	Avril 2005 à juillet 2007																																				
Objectif de l'étude	Comparer l'effet d'une immunonutrition orale (IMPACT) préopératoire avec une formule non-immunonutritive standard, sur la survenue de complications postopératoires chez des patients hospitalisés pour chirurgie programmée curative d'un cancer du tractus digestif supérieur.																																				
METHODE																																					
Critères d'inclusion	Chirurgie curative programmée pour un cancer du tractus digestif supérieur Etat nutritionnel (dénutris ou non) non renseigné																																				
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital Universitaire Kagawa et Hôpital Social Insurance Ritsurin - Japon																																				
Produits étudiés	ORAL IMPACT – version japonaise (1,3g Arginine ; 0,33g Oméga3 ; 1,3g ARN /100ml), 750 ml/jour Formule iso-énergétique standard (MEDIF)																																				
Critère de jugement principal	Complications postopératoires (paramètres de mesure multiple)																																				
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Durée du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) Statut immunitaire (Nombre de lymphocytes, leucocytes, cellules CD4 ⁺ T, CD8 ⁺ T, CD16 ⁺)																																				
Taille de l'échantillon	60 Calcul de nombre de sujet non renseigné																																				
Méthode de randomisation	Randomisation par blocs																																				
Méthode d'analyse des résultats	Test ANOVA de mesures répétées Comparaison des variables quantitatives : test t de Student, test U Mann Whitney Comparaison des variables qualitatives : Chi 2.																																				
RESULTATS																																					
Nombre de sujets analysés	60 Groupe ORAL IMPACT : n=30 Groupe témoin : n=30																																				
Durée du suivi	Non renseignée																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Sexe : 42 hommes, 18 femmes Age : 41 à 90 ans Pas de différence d'âge, ni de sexe, ni de technique opératoire, ni d'atteinte ganglionnaire, ni de stade de cancer, ni de perte sanguine périopératoire, ni de nombre de transfusion sanguine, entre les 2 groupes.																																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Complications postopératoires : Pas de critère unique identifié <table border="1" data-bbox="438 1496 1345 2063"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe IMPACT (n = 30)</th> <th>Groupe Témoin (n = 30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de patients traités par antibiothérapie</td> <td>3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients ayant des complications infectieuses</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Infections du site d'incision</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Infection du tractus respiratoire</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Epyème ou épanchement dans la cavité abdominale</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Infection du cathéter</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients avec complications sans infection</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Dysfonctionnement cardiaque</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Obstruction, intestinale</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Œdème de l'anastomose</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Saignement</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe IMPACT (n = 30)	Groupe Témoin (n = 30)	Nombre de patients traités par antibiothérapie	3	10	Nombre de patients ayant des complications infectieuses	2	8	Infections du site d'incision	1	2	Infection du tractus respiratoire	1	2	Epyème ou épanchement dans la cavité abdominale	0	3	Infection du cathéter	0	1	Nombre de patients avec complications sans infection	4	4	Dysfonctionnement cardiaque	0	1	Obstruction, intestinale	1	0	Œdème de l'anastomose	2	3	Saignement	1	0
	Groupe IMPACT (n = 30)	Groupe Témoin (n = 30)																																			
Nombre de patients traités par antibiothérapie	3	10																																			
Nombre de patients ayant des complications infectieuses	2	8																																			
Infections du site d'incision	1	2																																			
Infection du tractus respiratoire	1	2																																			
Epyème ou épanchement dans la cavité abdominale	0	3																																			
Infection du cathéter	0	1																																			
Nombre de patients avec complications sans infection	4	4																																			
Dysfonctionnement cardiaque	0	1																																			
Obstruction, intestinale	1	0																																			
Œdème de l'anastomose	2	3																																			
Saignement	1	0																																			

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		Groupe IMPACT (n = 30)	Groupe Témoin (n = 30)
	Perte de poids postopératoire (kg)	0,85±0,33	0,99±0,23
	Durée hospitalisation postopératoire (jours)	23,8±16,6	25±10,6
	Durée du SRIS : Groupe IMPACT 0,77 +/- 0,9 jours versus Groupe témoin 1,34 +/- 1,45 jours Statut immunitaire 7 jours après opération (Résultats chiffrés non retranscrits)		
Effets secondaires	Non renseignés		
Limites	Critère principal : non clairement identifié Taille de l'échantillon et puissance non calculées Etat nutritionnel des patients (dénutris ou non) non renseigné Formule ORAL IMPACT étudiée : version japonaise (concentrations arginine, oméga3 et ARN différentes de la version correspondant à la demande) et posologie différente de celle utilisée en France (750 ml au Japon versus 1L en France).		

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Fukuda T, Seto Y, Yamada K, Hiki N, Fukunaga T, Oyama S, et al. Can immune-enhancing nutrients reduce postoperative complications in patients undergoing esophageal surgery? Dis Esophagus 2008;21(8):708-11.
Type de l'étude	Rétrospective, comparative, monocentrique
Date et durée de l'étude	janvier 2004 et juin 2007
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet d'une immunonutrition préopératoire (IMPACT) sur les complications infectieuses postopératoires chez des patients subissant une oesophagectomie programmée.
METHODE	
Critères d'inclusion	Oesophagectomie programmée
Cadre et lieu de l'étude	Cancer Institute Hospital, Japon
Produits étudiés	Groupe témoin : Produit standard (ANOM) - 750 ml/jour – 5 jours avant chirurgie Groupe IMPACT : n =84 - 750 ml/jour – 5 jours avant chirurgie
Critère de jugement principal	Nombre de complications infectieuses (Pneumonie, infection de la plaie, infection du cathéter veineux central).
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Durée d'hospitalisation Taux de préalbumine, d'albumine, de transthyréline, nombre de lymphocytes
Taille de l'échantillon	123
Méthode de randomisation	Pas de randomisation Chirurgie avant 1 ^{er} mai 2005 : Produit standard Chirurgie après 1 ^{er} mai 2005 : IMPACT
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student non apparié, Test exact de Fisher, Test du Chi2, ANOVA, test de Tukey
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	123 Groupe témoin : n=39 Groupe IMPACT : n =84 - 750 ml/jour
Durée du suivi	Durée de l'hospitalisation
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	107 hommes, 16 femmes Age : 62,2 ans [42-81 ans] Pas de différence en termes d'âge, de sexe, de calories consommées, de temps opératoire, de type d'intervention entre les 2 groupes
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Réduction significative du nombre de complications infectieuses dans le groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (15/84 vs 15/39; p<0,05)
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Durée d'hospitalisation Réduction significative groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (27 +/- 1,8 jours vs 39 +/- 3,7 jours; p< 0,01) Taux de préalbumine (données chiffrées non renseignées) Augmentation significative le jour de la chirurgie, 3, 7 et 14 jours après chirurgie groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (p< 0,05) Taux d'albumine et Taux de transthyréline (données chiffrées non renseignées) Augmentation significative 3 et 7 jours après chirurgie groupe IMPACT par rapport au groupe témoin (p< 0,05)
Effets secondaires	Non renseignés
Limites	Etude rétrospective Sujets témoins et traités recrutés durant des périodes non simultanées

RUBRIQUE	DESCRIPTION																
Référence	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 Oct;14(10):2798-806.																
Type de l'étude	Etude pilote, prospective, monocentrique, randomisée, ouverte																
Date et durée de l'étude	Janvier à décembre 2001																
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet de 2 régimes d'immunonutrition périopératoire (avec ou sans glycine) et d'une nutrition postopératoire immunonutritive uniquement chez des patients subissant une chirurgie programmée pour un cancer de l'estomac ou du pancréas.																
METHODE																	
Critères d'inclusion	Patients subissant une chirurgie programmée pour un cancer de l'estomac ou du pancréas Critères de non inclusion : insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, diabète traité par insulinothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie récentes, neutropénie, grossesse, âge inférieur à 18 ans, infection en cours, occlusion intestinale Etat nutritionnel (dénutris ou non) non renseigné																
Cadre et lieu de l'étude	Département de Chirurgie viscérale et transplantation de l'université de Berne, Suisse																
Produits étudiés	IMPACT, IMPACT « plus » enrichi en glycine																
Critère de jugement principal	Taux postopératoires de protéine C-réactive (CRP) (basal ; intra-opératoire ; 1, 2, 3 et 7 jours postopératoires)																
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Taux de TNF alpha et d'IL-6 (basal ; intra-opératoire ; 1, 2, 3 et 7 jours postopératoires) Complications infectieuses et non infectieuses Durée de séjour en soins intensifs Durée de séjour hospitalier																
Taille de l'échantillon	46 Il s'agit d'une étude pilote, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée.																
Méthode de randomisation	Par blocs de 10 à l'aide d'enveloppes scellées																
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter (ITT) Test de Kruskal-Wallis, Chi 2, Test exact de Fisher, ANOVA																
RESULTATS																	
Nombre de sujets analysés	46 - 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)																
Durée du suivi	Pendant 28 jours après chirurgie																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, les paramètres nutritionnels, la localisation du cancer, le type d'intervention, le temps opératoire, les pertes sanguines et le recours à la transfusion.																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de CRP (mg/L) (1, 2, 3 jours postopératoires résultats chiffrés non retranscrits): <table border="1" data-bbox="448 1630 1476 1780"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe 1</th> <th>Groupe 2</th> <th>Groupe 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>9,1±8,7</td> <td>6,0±5,1</td> <td>2,9±1,3</td> </tr> <tr> <td>Intra-opératoire</td> <td>15,0±8,0</td> <td>19,5±12,1</td> <td>18±12,1</td> </tr> <tr> <td>7 jours postopératoires</td> <td>37,2±21,2*</td> <td>38,5±26,5*</td> <td>93,0±17,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0,05 versus Groupe 3</p>		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Basal	9,1±8,7	6,0±5,1	2,9±1,3	Intra-opératoire	15,0±8,0	19,5±12,1	18±12,1	7 jours postopératoires	37,2±21,2*	38,5±26,5*	93,0±17,3
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3														
Basal	9,1±8,7	6,0±5,1	2,9±1,3														
Intra-opératoire	15,0±8,0	19,5±12,1	18±12,1														
7 jours postopératoires	37,2±21,2*	38,5±26,5*	93,0±17,3														

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Réponse inflammatoire (Données chiffrées retranscrites : données chiffrées permettant de conclure):			
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
	<u>Nombre de leucocytes (10⁹/L)</u>			
	Basal	7,0±1,2	7,4±1,6	6,2±1,8
	7 jours postopératoires	8,5±1,3	8,9±1,5	12,9±1,5**
	<u>Néoptérine (ng/mL)</u>			
	Basal	5,1±2,7	4,6±1,8	4,9±1,7
	7 jours postopératoires	7,4±2,9	6,7±3,6	9,2±2,4*
	<u>Taux II-6 (pg/mL)</u>			
	Basal	6,6±3,3	6,1±3,2	7,4±3,8
7 jours postopératoires	13,4±5,3	15,3±10,5	30,8±9,8**	
<u>TNF-alpha (pg/mL)</u>				
Basal	6,7±1,7	6,9±3,7	6,3±0,8	
1 jour postopératoire	7,0±52,6*	6,0±1,0*	19,7±9,4**	
	*p<0,05 versus Groupe 3			
	**p<0,05 versus basal			
	Morbidity, mortality, duration of hospitalization, complications :			
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	
Nombre de patients sans complication	7/14	9/17	5/15	
Nombre de complications infectieuses	2/14	5/17	10/15	
Nombre de complications non-infectieuses	6/14	8/17	10/15	
Nombre de patients réopérés	0/14	0/17	1/15	
Nombre de décès	1/14	0/17	0/15	
Durée de séjour en soins intensifs et réanimation (jours)	1,9±1,3*	2,2±1,1	4,9±0,8	
Durée d'hospitalisation (jours)	13,7±2,3*	14,1±1,3*	23,1±3,6	
	*p<0,05 versus Groupe 3			
	**p<0,05 versus basal			
Limites	Etude conçue pour étudier les effets de l'immunonutrition (formule et schéma d'administration) sur les taux d'endotoxine (ou de marqueurs de l'inflammation) et non sur les complications post opératoires Etude pilote en ouvert Etat nutritionnel des sujets (dénutris ou non) non renseigné Taille de l'échantillon et puissance non calculées			

RUBRIQUE	DESCRIPTION																														
Référence	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 Nov;31(11):2160-7.																														
Type de l'étude	Rétrospective, monocentrique, comparative																														
Date et durée de l'étude	1998 à 2005																														
Objectif de l'étude	Comparer l'effet d'une nutrition post et périopératoire avec une formule immunonutritive (IMPACT : formule supplémentée en arginine, acides gras omega 3 et ARN) sur la survenue de complications postopératoires chez des patients subissant une œsophagectomie en raison d'un cancer.																														
METHODE																															
Critères d'inclusion	Chirurgie programmée pour un carcinome à cellules squameuses de l'œsophage Patients consécutifs Etat nutritionnel (dénutris ou non) non renseigné																														
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie, National Tokyo Medical Centre, Japon																														
Produits étudiés	3 groupes Groupe A : Témoins (Nutriment standard, postopératoire 14 jours jéjunostomie) Groupe B (n=6) : Traitement IMPACT postopératoire (IMPACT, postopératoire 14 jours jéjunostomie) Groupe C : Traitement IMPACT pré et postopératoire (IMPACT, préopératoire 5 jours oral, postopératoire 14 jours jéjunostomie)																														
Critère de jugement principal	Complications infectieuses postopératoires																														
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Bilan biologique (7 jours postopératoires) Durée du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) Durée d'hospitalisation																														
Taille de l'échantillon	40 Groupe A (n=20) (1998-2001) Groupe B (n=6) (2001-2002) Groupe C (n=14) (2002 – 2005)																														
Méthode de randomisation	NA																														
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student, test du Chi 2, test de Mann-Whitney, ANOVA, test de Kruskal-Wallis																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	40																														
Durée du suivi	Non renseigné																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Sexe : 37 hommes/3 femmes Age moyen : 64 ans [50-77] Population comparable pour l'âge, le sexe, les apports en terme de calories, de temps opératoire, de procédures chirurgicales.																														
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Significativement moins d'infections du site d'incision dans le groupe C par rapport au groupe A (0/14 versus 6/20 ; p=0,031) Pas de différence significative entre les groupes pour les autres complications <table border="1" data-bbox="448 1688 1469 1935"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe A</th> <th>Groupe B</th> <th>Groupe C</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre total de patients ayant des complications</td> <td>9/20</td> <td>3/6</td> <td>3/14</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>Pneumonie</td> <td>5/20</td> <td>2/6</td> <td>2/14</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>Fuite anastomotique</td> <td>1/20</td> <td>0/5</td> <td>1/14</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>Infections du site d'incision</td> <td>6/20</td> <td>2/6</td> <td>0/14</td> <td>0,067</td> </tr> <tr> <td>Septicité/bactériémie</td> <td>2/20</td> <td>1/6</td> <td>0/14</td> <td>0,36</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe A	Groupe B	Groupe C	p	Nombre total de patients ayant des complications	9/20	3/6	3/14	0,30	Pneumonie	5/20	2/6	2/14	0,60	Fuite anastomotique	1/20	0/5	1/14	0,80	Infections du site d'incision	6/20	2/6	0/14	0,067	Septicité/bactériémie	2/20	1/6	0/14	0,36
	Groupe A	Groupe B	Groupe C	p																											
Nombre total de patients ayant des complications	9/20	3/6	3/14	0,30																											
Pneumonie	5/20	2/6	2/14	0,60																											
Fuite anastomotique	1/20	0/5	1/14	0,80																											
Infections du site d'incision	6/20	2/6	0/14	0,067																											
Septicité/bactériémie	2/20	1/6	0/14	0,36																											
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Nombre de leucocytes à 7 jours postopératoires dans le groupe C plus élevé que dans le groupe A (p=0,07) et significativement plus élevé que dans le groupe B. Durée du SRIS significativement plus courte dans le groupe C par rapport au groupe A (Médiane : 3 jours versus 4 jours ; p=0,046)																														

	Durée d'hospitalisation en soins intensifs significativement plus courte dans le groupe C par rapport au groupe A (médiane 5,5 jours versus 7 jours ; p=0,046)
Effets secondaires	Non renseignés
Limites	<p>Etude rétrospective</p> <p>Durée de l'étude : 7 ans pour 40 patients inclus</p> <p>Les groupes étudiés sont constitués de façon consécutive et étalée dans le temps</p> <p>Puissance non renseignée</p> <p>Etat nutritionnel des sujets (dénutris ou non) non renseigné</p>

Revue	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.																																		
Objectif	Evaluer d'un point de vue clinique la validité d'une immunonutrition périopératoire chez des patients subissant une chirurgie programmée pour un cancer gastro-intestinal.																																		
Critères de sélection	<p>Type d'études : Essais contrôlés randomisés comparant l'effet de 2 formules nutritives utilisées en périopératoire : une immunonutrition (IMPACT) et une formule standard</p> <p>Type de patients : patients subissant une chirurgie gastro-intestinale programmée</p> <p>Critères de jugement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection post opératoire - Durée d'hospitalisation - Mortalité à l'hôpital. - Marqueurs immunitaires - Effets secondaires - Coût. 																																		
Méthode	<p>Bases de données interrogées : Medline, Cochrane library, Embase</p> <p>Autre source de donnée : Recherche manuelle</p> <p>Période de recherche : Jusqu'à juin 2006</p> <p>Langue de publications : anglais</p> <p>Sélection et analyse par 2 lecteurs indépendants</p> <p>Qualité des études : score de Jadad (maximal de 5)</p> <p>Statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hétérogénéité : test du Chi2 - OR : Odds ratio - WMD : Différence moyenne pondérée 																																		
Résultats	<p>226 citations identifiées</p> <p>13 études sélectionnées (1269 patients)</p> <p>Résultats de la méta-analyse :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Études prises en compte</th> <th>Résultats de la méta-analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- Taux d'infections</td> <td>- 11 études</td> <td>OR= 0,41, IC à 95% [0,30-0,54], p<0,00001.</td> </tr> <tr> <td>- Durée d'hospitalisation</td> <td>- 8 études</td> <td>MWD= -3,48, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001</td> </tr> <tr> <td>Mortalité</td> <td>- 13 études</td> <td>OR= 0,91, IC à 95% [0,37-2,26], NS</td> </tr> <tr> <td>Nombre de lymphocytes</td> <td>- 3 études</td> <td>MWD= 0,40, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001</td> </tr> <tr> <td>Taux de CD4</td> <td>- 3 études</td> <td>MWD=11,38, IC à 95% [6,20 – 16,58], p<0,00001</td> </tr> <tr> <td>Taux d'IgG</td> <td>- 2 études</td> <td>MWD=1,07, IC à 95% [0,46–1,67], p=0,0005</td> </tr> <tr> <td>Taux d'I16</td> <td>- 5 études</td> <td>MWD=-201,83, IC à 95% [-328,53 – -75,14], p<0,00001</td> </tr> <tr> <td>Taux de CD8</td> <td>- 3 études</td> <td>MWD=-1,57, IC à 95% [-3,39 – 0,26] ; p=0,09</td> </tr> <tr> <td>Taux d'I12</td> <td>- 4 études</td> <td>MWD=17,47, IC à 95% [-80,10 – 115,04], NS</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>- 3 études</td> <td>MWD=-12,70, IC à 95% [-32,17 – 2,77], NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR : Odds ratio WMD : Différence moyenne pondérée</p> <p>Pas d'effets secondaires graves rapportés</p> <p>Dans 2 études, le coût d'hospitalisation est plus faible dans les groupes ayant reçu l'immunonutrition (études effectuées en Allemagne ; pas de données chiffrées renseignées)</p>			Études prises en compte	Résultats de la méta-analyse	- Taux d'infections	- 11 études	OR= 0,41, IC à 95% [0,30-0,54], p<0,00001.	- Durée d'hospitalisation	- 8 études	MWD= -3,48, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001	Mortalité	- 13 études	OR= 0,91, IC à 95% [0,37-2,26], NS	Nombre de lymphocytes	- 3 études	MWD= 0,40, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001	Taux de CD4	- 3 études	MWD=11,38, IC à 95% [6,20 – 16,58], p<0,00001	Taux d'IgG	- 2 études	MWD=1,07, IC à 95% [0,46–1,67], p=0,0005	Taux d'I16	- 5 études	MWD=-201,83, IC à 95% [-328,53 – -75,14], p<0,00001	Taux de CD8	- 3 études	MWD=-1,57, IC à 95% [-3,39 – 0,26] ; p=0,09	Taux d'I12	- 4 études	MWD=17,47, IC à 95% [-80,10 – 115,04], NS	CRP	- 3 études	MWD=-12,70, IC à 95% [-32,17 – 2,77], NS
	Études prises en compte	Résultats de la méta-analyse																																	
- Taux d'infections	- 11 études	OR= 0,41, IC à 95% [0,30-0,54], p<0,00001.																																	
- Durée d'hospitalisation	- 8 études	MWD= -3,48, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001																																	
Mortalité	- 13 études	OR= 0,91, IC à 95% [0,37-2,26], NS																																	
Nombre de lymphocytes	- 3 études	MWD= 0,40, IC à 95% [-4,70- -2,26], p<0,00001																																	
Taux de CD4	- 3 études	MWD=11,38, IC à 95% [6,20 – 16,58], p<0,00001																																	
Taux d'IgG	- 2 études	MWD=1,07, IC à 95% [0,46–1,67], p=0,0005																																	
Taux d'I16	- 5 études	MWD=-201,83, IC à 95% [-328,53 – -75,14], p<0,00001																																	
Taux de CD8	- 3 études	MWD=-1,57, IC à 95% [-3,39 – 0,26] ; p=0,09																																	
Taux d'I12	- 4 études	MWD=17,47, IC à 95% [-80,10 – 115,04], NS																																	
CRP	- 3 études	MWD=-12,70, IC à 95% [-32,17 – 2,77], NS																																	
Conclusions	<p>Pas de résultats significatifs montrant un intérêt de l'immunonutrition périopératoire sur la mortalité.</p> <p>L'immunonutrition périopératoire est associée à une diminution statistiquement significative du nombre de patients avec complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation.</p> <p>L'immunonutrition périopératoire améliore le statut immunitaire des patients.</p> <p>Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté suite à l'utilisation du traitement immunonutritif.</p> <p>Les résultats d'hétérogénéité n'ont pas été rapportés.</p>																																		