

AVIS

ATEMPERO

Denrée alimentaire destinée à des fins
médicales spéciales

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 22 novembre 2022

Faisant suite à l'examen du 8 novembre 2022, la CNEDIMTS a adopté l'avis le 22 novembre 2022.

Demandeur / Fabricant : NUTRISSENS (France)

Les modèles et référence sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indication retenue	Nutrition péri-opératoire des patients adultes dénutris ou à risque de dénutrition ayant une chirurgie colorectale carcinologique.
Service attendu (SA)	– Suffisant dans l'indication retenue – Insuffisant dans les autres indications revendiquées, à savoir : « Nutrition péri-opératoire des patients adultes dénutris ou à risque de dénutrition ayant une chirurgie ORL carcinologique. »
Comparateurs retenus	Les produits de la gamme IMPACT : ORAL IMPACT et ENTERAL IMPACT
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – 5 recommandations professionnelles françaises et internationales ; – Une étude non spécifique randomisée contrôlée évaluant l'intérêt des produits de la gamme IMPACT en termes de complications infectieuses, par rapport à une nutrition standard en péri-opératoire dans le cadre de chirurgie de carcinome épidermoïde de la zone ORL (n = 298).
--------------------------	---

Données spécifiques :

- Une étude contrôlée randomisée évaluant l'intérêt de ATEMPERO sur les complications infectieuses à 30 jours post-opératoire chez 122 patients subissant une chirurgie de cancer colorectal par rapport à un placebo ;
- Une étude contrôlée randomisée évaluant l'intérêt de ATEMPERO sur les complications infectieuses à 3 mois post-hospitalisation chez 264 patients subissant une chirurgie de cancer colorectal par rapport à une nutrition standard.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)**– Spécifications techniques**

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Population cible

La population cible susceptible de bénéficier d'ATEMPERO peut être estimée au maximum à 44 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	16
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	16
5.1 Spécifications techniques minimales	16
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	16
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	17
6.1 Comparateurs retenus	17
6.2 Niveau d'ASA	17
7. Durée d'inscription proposée	17
8. Population cible	18
Annexes	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – novembre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

ATEMPERO existe sous deux présentations :

Présentation	Saveur vanille	Saveur tropicale
Référence	ATP001	ATP002

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Sous forme de brique cartonnée de 200 ml.

Les briques sont conditionnées en carton de 24 briques.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Répondre aux besoins nutritionnels péri-opératoires des personnes dénutries ou à risque de dénutrition en chirurgie carcinologique colorectale et ORL ».

ATEMPERO ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans et aux personnes atteintes de galactosémie.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, produit d'immunonutrition, ORAL IMPACT de la société Nestlé Health Science France inscrit sur la LPPR sous le code 1190280.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR d'ATEMPERO.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

ATEMPTERO répond aux dispositions :

- Du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission européenne du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.
- Du Règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids

Il a par ailleurs fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), dont l'accusé de réception date du 31 juillet 2020 pour la saveur vanille et du 1^{er} août 2022 pour la saveur tropicale, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

ATEMPTERO est une boisson nutritionnellement complète prête à l'emploi, hyper-protéinée et hyper-calorique, avec un mélange de protéines, de fibres, d'acides gras oméga-3, de L-arginine et de nucléotides. Il s'agit d'un produit d'immunonutrition.

La composition nutritionnelle de ATEMPTERO est présentée ci-dessous :

Composition nutritionnelle	ATEMPTERO pour 200 ml (1 briquette)
Énergie	302 kcal / 1268 kJ
Protéines	16,6 g
L-arginine (immunonutriment)	2 g
Nucléotides (immunonutriment)	400 mg
Lipides	10 g
Acides gras saturés	2,4 g
Acides gras mono-insaturés	4,6 g
Acides gras poly-insaturés	3,2 g
Dont oméga-3 (immunonutriment)	1,54 g
Glucides	34,6 g
Sucres	2 g
Fibres solubles	3,4 g

AET : apport énergétique total ; TCM : triglycérides à chaîne moyenne

ATEMPERO est administré par voie orale et peut être utilisé comme seule source d'alimentation ou en complément d'une alimentation classique.

ATEMPERO peut être administré par voie entérale, après un reconditionnement adapté.

Les conseils d'utilisation sont mentionnés dans la notice :

- Le produit doit être utilisé sous contrôle médical ;
- Peut constituer la seule source d'alimentation ;
- Ne pas donner aux enfants de moins de 3 ans ;
- Ne pas utiliser par voie parentérale ;
- Ne convient pas aux patients atteints de galactosémie.

Durée et modalités de conservation : 18 mois à température ambiante, dans un endroit frais et sec. Après ouverture, ATEMPERO peut être conservé au maximum 24h au réfrigérateur.

3.3 Fonctions assurées

Les DADFMS 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 péri-opératoire a pour objectif de réduire les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation postopératoire.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Recommandations professionnelles

Des recommandations professionnelles, non spécifiques, sur l'intérêt de l'immunonutrition dans différentes situations chirurgicales sont disponibles.

Recommandations françaises :

➔ Société francophone de nutrition entérale et parentérale (SFNEP)

En 2011, la SFNEP et la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) ont co-écrit des recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition péri-opératoire pour les chirurgies programmées¹. Ces recommandations reposent sur le consensus d'un groupe d'experts des deux sociétés savantes. La méthodologie GRADE a été utilisée pour l'élaboration de ces recommandations, mais

¹ Chambrier C, Sztark F, groupe de travail de la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar). [French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on « Perioperative artificial nutrition after elective surgery in adults »]. Ann Fr Anesth Reanim. avr 2011;30(4):381-9.

cette gradation n'apparaît pas dans la publication. Pour les chirurgies carcinologiques de la zone ORL, la SFNEP conclut que l'immunonutrition pourrait être recommandée en pré-opératoire, mais indique que les données manquent pour le recommander fortement.

En 2012, la SFNEP a émis des recommandations spécifiques sur la place de la pharmaco-nutrition en cancérologie² sur la base d'une revue systématique de la littérature (conduite jusqu'au 20/02/2011). La méthodologie GRADE a été utilisée. La SFNEP recommande l'immunonutrition en post-opératoire pour les chirurgies carcinologiques des voies aéro-digestives supérieures (VADS), comprenant les chirurgies de la zone ORL, mais ne se prononcent pas en pré-opératoire.

→ Société française de chirurgie digestive (SFCD)

En 2014, la SFCD, en collaboration avec la SFAR, a émis des recommandations³ pour la prise en charge de la chirurgie colorectale élective dans le cadre des programmes de récupération post-chirurgicale améliorée (enhanced recovery programs). Ces recommandations reposent sur un consensus d'experts des deux sociétés savantes. La méthodologie GRADE a été utilisée après analyse systématique de la littérature entre 1999 et 2007. La SFCD s'appuie sur 4 études contrôlées randomisées dont l'étude de Braga et al., 2002⁴, déjà évaluée dans le premier avis d'inscription de ORAL IMPACT de 2005 sur la LPRR par la CNEDiMTS⁵. La SFCD recommande l'immunonutrition en pré-opératoire uniquement pour les chirurgies carcinologiques colorectales (recommandation faible), mais ne recommande pas de la continuer en post-opératoire (niveau fort).

Recommandations internationales

→ Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

Entre 2014 et 2019, l'ERAS a produit et actualisé ses recommandations⁶ dans les situations cliniques couvrant les indications revendiquées par le demandeur. Ces recommandations de l'ERAS reposent sur une revue systématique de la littérature et des consensus d'experts. La méthodologie GRADE a été utilisée. Dans l'indication de chirurgie colorectale carcinologique, l'ERAS conclut que l'immunonutrition péri-opératoire est bénéfique chez les patients dénutris, en chirurgie carcinologique colorectale (recommandation faible / niveau de preuve faible). L'ERAS s'appuie notamment sur les résultats de deux méta-analyses datant de 2011 (Drover et al.) et 2012 (Marimuthu et al.) rapportant une réduction des complications infectieuses en faveur de l'immunonutrition par rapport à la supplémentation nutritionnelle orale.

² Hébuterne X, Bensadoun R-J. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la pharmaconutrition en cancérologie. Nutr Clin Métabolisme. Déc 2012;26(4):247-68

³ Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. J Visc Surg. Févr 2014;151(1):65-79

⁴ 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 Nov;132(5):805-14

⁵ Avis de la Commission du 15/06/2005 relatif à ORAL IMPACT, ENTERAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER, DADFMS. HAS ; 2005. https://www.has-sante.fr/jcms/c_349409/fr/avis-produits-prestations-pp020316-pdf

⁶ Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clin Nutr Edinb Scotl. Déc 2012;31(6):783-800

→ European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)

En 2021, l'ESPEN a actualisé les recommandations relatives à la nutrition clinique chez les patients atteints de cancer⁷. La méthode GRADE et un processus de consensus ont été utilisés après analyse systématique de la littérature jusqu'en 2015. L'ESPEN recommande l'utilisation de l'immunonutrition orale ou entérale, en péri-opératoire, chez les patients atteints de cancer gastro-intestinal supérieur ayant une résection chirurgicale (recommandation forte / niveau de preuve élevée / fort consensus).

Ces recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Recommandations	Situation chirurgicale	Pré-opératoire	Post-opératoire
SFNEP/SFAR 2011 ¹	Chirurgie carcinologique ORL	Probablement recommandé	Probablement recommandé
SFNEP 2012 ²	Chirurgie carcinologique des voies aéro-digestives supérieures	/	Recommandé (grade B)
ESPEN 2021 ⁷	Chirurgie carcinologique gastro-intestinale supérieure	Recommandé (niveau fort)	Recommandé (niveau fort)
SFCD 2014 ³	Chirurgie élective de cancer colorectal	Recommandé (niveau faible)	Non recommandé (niveau fort)
ERAS 2018 ⁶	Chirurgie élective colorectale carcinologique (patients dénutris)	Recommandé (niveau faible)	Recommandé (niveau faible)

Études non spécifiques

8 études non spécifiques étudiant l'intérêt des produits de la gamme IMPACT ont été fournies, dont 4 ont été évaluées dans les avis des produits de la gamme IMPACT^{4, 8, 9, 10}. Dans ces avis, la Commission s'est prononcée pour un service attendu/rendu suffisant dans la nutrition péri-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- En pré-opératoire, chez tous les patients quel que soit leur état nutritionnel,
- En post-opératoire, chez les patients dénutris.

Dans son avis initial du 15/06/2005⁵, la Commission a octroyé une ASA de niveau III par rapport aux mélanges polymériques standard non enrichis en nutriments spécifiques. Le renouvellement d'inscription a été conditionné aux résultats d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation.

Dans son avis du 04/12/2012¹¹, la Commission a octroyé une ASR de niveau IV par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle ou la complémentation nutritionnelle non spécifique au vu des nouvelles données apportées. Lors de l'évaluation de 2016¹², la Commission a réajusté le niveau d'ASR

⁷Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr Edinb Scotl. Mai 2021;40(5):2898-913

⁸ Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg Chic Ill 1960. 2002 Feb;137(2):174-80.

⁹ Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. Gastroenterology. 2002 Jun;122(7):1763-70.

¹⁰ Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr. 2012 Jul;66(7):850-5

¹¹ Avis de la Commission du 04/12/2012 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2012 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340522/fr/oral-impact-4279

¹² Avis de la Commission du 09/02/2016 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2614310/fr/oral-impact

au niveau V par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle ou la complémentation nutritionnelle non spécifique compte tenu :

- Des recommandations cliniques non uniformes ;
- De l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans les méta-analyses ;
- Des résultats discordants des études spécifiques à IMPACT ;
- Des résultats finaux de l'étude post-inscription, demandée en 2005 ne permettant pas de confirmer l'efficacité d'IMPACT en vie réelle.

La dernière évaluation de la Commission date du 3 novembre 2020¹³ et a attribué une ASR de niveau IV par rapport aux mêmes comparateurs compte tenu :

- D'une méta-analyse comprenant 16 études contrôlées randomisées portant sur 1387 patients ;
- D'une étude contrôlée et randomisée monocentrique incluant 108 patients ayant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique et suivis sur 30 jours.

Trois autres études fournies ne sont pas retenues par la Commission en raison :

- Du critère de jugement principal portant sur des résultats biologiques et de l'indication/critères d'inclusion étudiés qui ne sont pas en adéquation avec celle revendiquée^{14, 15} ;
- D'une étude médico-économique¹⁶ aux États-Unis, non transposable au système français.

Une étude a été retenue et est présentée dans le tableau ci-dessous.

¹³ Avis de la Commission du 03/11/2020 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225436/fr/oral-impact-avis-de-la-cnedimts-du-03/11/2020

¹⁴ Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. Clin Nutr Edinb Scotl. 2005 Apr;24(2):288–96

¹⁵ Senkal M, Haaker R, Linseisen J, Wolfram G, Homann H-H, Stehle P. Preoperative oral supplementation with long-chain Omega-3 fatty acids beneficially alters phospholipid fatty acid patterns in liver, gut mucosa, and tumor tissue. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005 Aug;29(4):236–40

¹⁶ Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2005 Dec;21(11–12):1078– 86

Étude	Situation chirurgicale	Méthodologie de l'étude	Objectifs et suivi	Produits étudiés et contexte	Résultats
Falewee et al., 2014 ¹⁷	Chirurgie de carcinome épidermoïde de la zone ORL	Étude contrôlée randomisée en double aveugle réalisée entre juillet 2007 et avril 2011. Nombre de sujets nécessaires : 140 dans chaque groupe (hypothèse 30% de complications, objectif d'efficacité diminution de l'incidence des complications de 50%, puissance 80%, risque alpha 0,05)	Critère de jugement principal : complications infectieuses. Critères de jugement secondaire : – Complications de site chirurgical ; – Durée d'hospitalisation. Suivi 90j post-opératoire Évaluation de la consommation de produit	Patients dénutris et non dénutris, analyses stratifiées selon statut nutritionnel ORAL IMPACT et ENTERAL IMPACT vs nutrition standard en 3 groupes : – Groupe A (n = 64) : nutrition standard en péri-opératoire ; – Groupe B (n = 68) : IMPACT 7 jours pré-opératoires et nutrition standard en post-opératoire ; – Groupe C (n = 73) : IMPACT en péri-opératoire.	298 patients randomisés, 205 patients analysés (population ITT modifiée). 5 patients dénutris ou à risque de dénutrition dans l'étude. Complications infectieuses : aucune différence n'a été observée entre les groupes. Taux de complications : 51,2%. Complications de site chirurgical et durée d'hospitalisation : aucune différence n'a été observée entre les groupes. Pour les patients qui ont consommé au moins 75% de l'apport (défini selon le protocole), une différence significative a été mise en évidence pour les infections de site chirurgical entre les groupes A et C (OR = 0,17, IC 95% : 0,03 à 0,97 ; $p = 0,04$). La durée de séjour était significativement plus longue chez les patients ayant développé une infection postopératoire ($p < 0,001$).

¹⁷ Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2014 Oct;33(5):776–84.

Cette étude rapporte des résultats similaires en termes de complications infectieuses et de durée d'hospitalisation chez les patients subissant une chirurgie carcinologique ORL prenant une immunonutrition ou une nutrition standard. Néanmoins, tous les patients inclus et randomisés n'ont pas été analysés (ITT modifiée) et l'étude n'a pas analysé le nombre de patients nécessaires à la démonstration du critère de jugement principal. Les résultats sont à prendre avec précaution.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur 3 études spécifiques.

L'étude randomisée contrôlée en aveugle de Palma-Milla et al., 2018¹⁸, qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de ATEMPERO par rapport à une autre immunonutrition sur l'incidence d'infection post-opératoire et la durée de séjour hospitalier chez les patients subissant une chirurgie de cancer de la tête et du cou n'a pas été retenue par la Commission pour les raisons suivantes :

- Inclusion de 33 patients ;
- Le critère de dénutrition n'est pas précisé ;
- Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas décrit ;
- Le critère de jugement principal est double et non hiérarchisé ;
- L'étude est réalisée en simple aveugle.

Les 2 études retenues par la Commission sont présentées dans le tableau ci-dessous :

¹⁸ Palma-Milla S, López-Plaza B, Santamaría B, de Arriba-Sánchez Á, Bermejo LM, Gómez- Candela C. New, Immunomodulatory, Oral Nutrition Formula for Use Prior to Surgery in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Feb;42(2):371–9.

Étude	Situation chirurgicale	chi-colo-	Méthodologie de l'étude	Objectifs et suivi	Produits étudiés et contexte	Résultats
Moya et al., 2016 (a) ¹⁹	Chirurgie oncologique rectale	carci-colo-	Étude contrôlée randomisée monocentrique Nombre de sujets nécessaires : 64 dans chaque groupe (hypothèse 25% complications infectieuses dans le groupe contrôle et 5% groupe ATEMPERO, abandon prévu de 10%, objectif de détection d'une différence significative pour le critère de jugement principal, puissance 80%, risque alpha 0,05)	Critère de jugement principal : taux de complications infectieuses de la plaie chirurgicale post-opératoires à 30 jours post-opératoires (Définies comme un écoulement spontané d'une matière purulente de la plaie ou à la suite de la révision délibérée par le chirurgien et d'une culture positive du liquide séreux drainé) Critères de jugement secondaires : – Taux et le type de complications globales à 30 jours post-opératoires (classées en mineures (infections de plaies ouvertes, infections urinaires et iléus post-opératoire) et majeures (potentiellement mortelles ou nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique : fuite anastomotique, abcès abdominal, pneumonie)) ; – Mortalité ; – Durée d'hospitalisation ; – Taux de réintervention ; – Observance et tolérance.	Patients non dénutris Randomisation en 2 groupes : – Groupe ATEMPERO ; – Groupe placebo (sans supplémentation nutritionnelle). Prise en péri-opératoire : 7 jours pré-opératoire, et 5 jours post-opératoire.	Au total, 122 patients inclus, 61 dans chaque groupe. Le nombre d'infection de plaie était inférieur dans le groupe ATEMPERO : RR 0,470 ; IC 95% : 0,387 à 0,570, p = 0,006. Pas de différence entre les deux groupes en termes de complications globales, de mortalité et de taux de réintervention. Complications les plus courantes : chirurgicales (12,30% ; 15 patients) et infectieuses (17,70% ; 13 patients). Concernant l'observance et la tolérance, après 7 jours préopératoires, les patients ont terminé le traitement nutritionnel préopératoire avec une consommation de 400 ml par jour. En pré-opératoire, ATEMPERO n'a pas réduit l'apport alimentaire normal des patients. La durée médiane d'hospitalisation était de 5 jours (3 à 22 jours) sans différence significative entre les deux groupes.
Moya et al., 2016 (b) ²⁰	Chirurgie oncologique rectale	carci-colo-	Étude contrôlée randomisée multicentrique. Nombre de sujets nécessaires : 132 dans chaque groupe (hypothèse 25% de complications	Critère de jugement principal : taux de complications infectieuses à 3 mois post-hospitalisation (classées en infection superficielle, infection profonde (définies comme un écoulement spontané d'une	Patients non dénutris Randomisation en 2 groupes : – Groupe ATEMPERO ;	264 patients randomisés : 122 patients dans chaque groupe. Le taux de complications infectieuses était significativement plus faible dans le groupe ATEMPERO vs SUPRESSI

¹⁹ Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, Arroyo A, Aguilar M-D-M, Bellón M, et al. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. Surg Endosc. 2016 Nov;30(11):4946–53

²⁰ Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). Medicine (Baltimore). 2016 May;95(21):e3704.

Étude	Situation chirurgicale	chi-	Méthodologie de l'étude	Objectifs et suivi	Produits étudiés et contexte	Résultats
			infectieuses dans le groupe contrôle et 5% groupe ATEMPERO, abandon prévu de 10%, objectif de détection d'une différence significative pour le critère de jugement principal, puissance 80%, risque alpha 0,05)	matière purulente de la plaie ou à la suite de la révision délibérée par le chirurgien et d'une culture positive du liquide séreux drainé) ou d'infection de l'organe/espace)). Critères de jugement secondaires : – Taux et le type de complications globales à 30 jours post-opératoires (complications classées en mineures (infections de plaies ouvertes, infections urinaires et iléus post-opératoire) et majeures (potentiellement mortelles ou nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique : fuite anastomotique, abcès abdominal, pneumonie) ; – Perte de sang lors de l'opération ; – Taux et la cause de réadmission ; – Bilan sanguin ; – Observance et tolérance.	– Groupe SUPRESSI : supplémentation nutritionnelle hypercalorique : groupe contrôle. Prise en péri-opératoire : 7 jours pré-opératoire, et 5 jours post-opératoire.	(10,7% vs 23,8%, RR 0,382 ; IC 95% : 0,188 à 0,778, p = 0,007). Également : – Le taux de complications globales était significativement plus faible dans le groupe ATEMPERO vs SUPRESSI (23% vs 35,1%, RR = 0,547 (IC 95% 0,312 à 0,960) p = 0,035). – Le taux d'infection du site opératoire était significativement plus faible dans le groupe ATEMPERO vs SUPRESSI (5,7% contre 17,2%, RR 0,293 ; IC95% : 0,119 à 0,778, p = 0,0005). – Le taux d'infection superficielle était significativement plus faible dans le groupe ATEMPERO vs SUPRESSI (2,7% contre 16,4%, RR 0,310 ; IC95% : 0,126 à 0,764, p = 0,0008). L'observance et la tolérance étaient similaires entre les 2 groupes. La durée d'hospitalisation, le taux de réadmission et la perte de sang étaient similaires entre les 2 groupes.

Les deux publications ont les mêmes critères d'inclusion et ont été réalisées sur la même période, il n'est pas précisé si les groupes de patients inclus sont les mêmes ou non.

L'étude de Moya et al. (a) rapporte moins de complications infectieuses de la plaie chirurgicale chez les patients sous ATEMPERO par rapport à ceux sans nutrition supplémentaire chez des patients non dénutris ayant une résection de cancer colorectal.

L'étude de Moya et al. (b) rapporte moins de complications infectieuses chez les patients non dénutris ayant une chirurgie de cancer colorectal prenant ATEMPERO par rapport à une supplémentation nutritionnelle standard.

Pour ces deux études, l'administration est réalisée en péri-opératoire, le comparateur n'est pas celui revendiqué par le demandeur.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables sont rapportés dans les études spécifiques ci-dessus.

Le taux de complications global varie entre 17 et 23% pour les patients ayant une chirurgie carcinologique colorectale.

Le taux de complications infectieuses varie entre 10 et 12% pour les patients ayant une chirurgie carcinologique colorectale.

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur ne rapportent pas d'événements indésirables dans le monde sur les 5 dernières années.

4.1.1.4 Bilan des données

Concernant la chirurgie carcinologique colorectale, les recommandations françaises et internationales préconisent l'immunonutrition en pré-opératoire, et en post-opératoire pour les patients dénutris.

Concernant la chirurgie carcinologique ORL, les recommandations françaises et internationales préconisent l'immunonutrition en péri-opératoire, sans tenir compte du statut nutritionnel des patients.

Les résultats des données spécifiques rapportent une diminution des complications infectieuses avec ATEMPERO en péri-opératoire par rapport à un placebo ou à une supplémentation standard chez 386 patients à 30 jours et 3 mois post-opération dans le cadre de la chirurgie carcinologique colorectale. Ces études portent uniquement sur des patients non dénutris et ne permettent pas de juger de l'intérêt de ATEMPERO par rapport à un autre produit d'immunonutrition.

Concernant la chirurgie carcinologique ORL, les données spécifiques ne sont pas interprétables.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients atteints de cancer digestif, la dénutrition est susceptible d'augmenter le risque de survenue de complications post-opératoires. ATEMPERO est utilisé en péri-opératoire dans le but de diminuer le taux d'infections postopératoires chez des patients adultes dénutris ou non dénutris candidats à une chirurgie carcinologique colorectale et ORL.

La demande couvre deux situations d'utilisation pour lesquelles les recommandations professionnelles sont basées sur l'analyse de la littérature jusqu'en 2015 et sur des consensus d'experts. Dans le cadre de chirurgie électorive du cancer colorectal, l'ERAS recommande l'immunonutrition en péri-opératoire alors que la SFCD ne la recommande qu'en pré-opératoire. Dans le cadre des cancers ORL ou des voies aérodigestives supérieures (VADS), la SFNEP, la SFAR et l'ESPEN recommandent l'immunonutrition en péri-opératoire.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au produit ATEMPERO dans le cadre des chirurgies carcinologiques colorectales.

Compte tenu de l'absence de données interprétables, la CNEDiMTS n'a pas trouvé d'intérêt thérapeutique au produit ATEMPERO dans le cadre de la chirurgie carcinologique ORL.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 « hyper-métabolique » 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 à la suite d'interventions chirurgicales majeures peuvent engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, le taux de prévalence des infections à la suite d'une intervention chirurgicale est de 7 à 9%²¹.

Plus précisément, le taux d'incidence des infections du site opératoire en chirurgie colorectale carcinologique est d'environ 7%²².

4.2.3 Impact

ATEMPERO répond à un besoin déjà couvert par les produits de la gamme IMPACT, inscrits à la LPPR.

²¹ Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, résultats de mai-juin 2017. Santé Publique France. 2019 [Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé 2022 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-sante-2022); [Consulté le 07/06/2022]

²² Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français. Santé publique France. 2020. [Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français. Résultats 2018 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/Surveillance-des-infections-du-site-operatoire-dans-les-etablissements-de-sante-francais); [Consulté le 07/06/2022]

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère de gravité des complications infectieuses, principalement chez les patients dénutris, à la suite d'interventions chirurgicales carcinologiques, et notamment colorectale, et de l'amélioration clinique liée à l'utilisation des solutions d'immunonutrition en termes de réduction des complications infectieuses, ATEMPERO a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de ATEMPERO sur la liste des Produits et Prestations et 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 : « Nutrition péri-opératoire des patients adultes dénutris ou à risque de dénutrition ayant une chirurgie carcinologique colorectale ».

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La prise en charge doit être assurée dans la limite de 2 briques de 200ml par jour en complément d'un régime alimentaire (en pré- ou post-opératoire).

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

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) $\leq 18,5$ kg/m² (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 kg/m²
 - Ou mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30)
 - Ou Albuminémie < 35 g/l.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les produits de la gamme IMPACT : ORAL IMPACT et ENTERAL IMPACT.

6.2 Niveau d'ASA

Les recommandations préconisent la mise en place d'une immunonutrition dans le cadre d'une chirurgie carcinologique colorectale en péri-opératoire chez les patients dénutris. Les données cliniques fournies ne comparent pas ATEMPERO aux produits de la gamme IMPACT.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de ATEMPERO par rapport aux produits de la gamme IMPACT.

7. Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'une immunonutrition en péri-opératoire dans le cadre d'une chirurgie carcinologique colorectale. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux patients atteints de cancer colorectal et d'autre part, la place de l'immunonutrition place dans la stratégie thérapeutique des chirurgies de cancer colorectal. Le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018²³. La chirurgie étant le traitement principal du cancer colorectal²⁴, la population cible susceptible de bénéficier d'ATEMPERO est une part de ce total.

La population cible susceptible de bénéficier d'ATEMPERO peut être estimée au maximum à 44 000 patients par an.

²³ [Cancer colorectal : Dépistage, traitement et prévention | ameli.fr](https://ameli.fr/la-santé/actualites/cancer-colorectal-depistage-traitement-et-prevention)

²⁴ [Traitement du cancer colorectal | ameli.fr](https://ameli.fr/la-santé/actualites/traitement-du-cancer-colorectal)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, Arroyo A, Aguilar M-D-M, Bellón M, et al. <i>Surg Endosc.</i> 2016 Nov;30(11):4946–53.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	Recrutement sur 18 mois, suivi 30 jours.
Objectif de l'étude	Impact de l'immunonutrition combinée à une approche laparoscopique sur la morbidité, la mortalité et la durée d'hospitalisation en comparaison à des mesures diététiques standard.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Patients avec un diagnostic de cancer colorectal, de plus de 18 ans, avec un statut nutritionnel normal et ayant été évalués comme candidats pour une résection colorectale par voie laparoscopique. Le statut nutritionnel a été défini en fonction du taux de protéines total, d'albumine, de pré-albumine, de transferrine et de zinc. Critères d'exclusion : La nécessité d'une chirurgie d'urgence, un statut physique de l'American Society (ASA) de niveau IV, une insuffisance rénale (hémodialyse), les patients sous compléments alimentaires, l'incapacité de consommer des aliments par voie orale (dysphagie, sténose œsophagienne et sténose pylorique), troubles psychiatriques, VIH, grossesse, obstruction intestinale, colostomie ou iléostomie, et infection non contrôlée.
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique : Département de chirurgie colorectale, de l'hôpital de l'université de Elche (Espagne)
Produits étudiés	ATEMPERO
Critère de jugement principal	Taux de complication postopératoire infectieuse. L'infection de la plaie a été définie comme l'écoulement spontané d'une matière purulente de la plaie ou suite à la révision délibérée par le chirurgien et d'une culture positive du liquide séreux drainé.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux et type de complications postopératoires à 30 jours (non hiérarchisé) : – Complications mineures : événements à risque mineurs (infections des plaies ouvertes au chevet, infection des voies urinaires et un iléus postopératoire) ; – Complications majeures : complications potentiellement mortelles et complications nécessitant une intervention chirurgicale endoscopique ou radiologique (fuite anastomotique, abcès abdominal ou pneumonie) ; – Mortalité ; – Morbidité ; – Durée de séjour hospitalier postopératoire ; – Taux de réadmission ; – Conformité et tolérance de la supplémentation nutritionnelle entérale.
Taille de l'échantillon	Basé sur la détection de différences significatives pour le critère de jugement principal : taux d'infection postopératoire de la plaie supposé à 25% dans le groupe contrôle. Avec un taux d'infection de la plaie attendu de 5 % dans le groupe traité, la taille de l'échantillon nécessaire pour une puissance de 80% et un niveau de significativité unilatéral de 0,05 a été calculée comme étant de 58 patients par groupe. Un taux d'abandon supposé de 10 % dans cet essai a porté la taille de l'échantillon à 64 patients par groupe. Au moins 128 patients devaient être inclus.
Méthode de randomisation	Permutations basées sur l'outil présent sur www.randomization.com
Méthode d'analyse des résultats	Statistiques comparatives (moyenne, médiane, écart-type). Pour les variables quantitatives, comparaisons à l'aide du test Chi2. Pour les variables continues : tests U de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis ou analyse de la variance (ANOVA).

Résultats

Nombre de sujets analysés	128 patients randomisés : – 64 patients dans le groupe immunonutrition (groupe traité avec ATEMPERO) – 64 patients dans le groupe WS (Without Supplementation) (groupe placebo). 2 patients n'ont pas procédé à l'intervention ; 1 patient a choisi de ne pas participer à l'étude après son commencement ; 3 patients n'ont pas procédé à la chirurgie par voie laparoscopique. Au total, 122 patients ont été recrutés sur 18 mois : 61 dans chacun des deux groupes.				
Durée du suivi	30 jours				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Au début de l'étude, les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe, le risque chirurgical, les comorbidités et les paramètres analytiques et nutritionnels.				
	Caractéristiques	Groupe placebo	Groupe ATEMPERO	p	
	Âge médian (min-max)	68 (45-92)	69 (51-85)	0,469	
	F/M	34/27	31/30	0,586	
	ASA I	21 (34,9%)	21 (34,9%)	ND	
	ASA II	32 (52,2%)	32 (52,2%)	ND	
	ASAIII	8 (13,1%)	8 (13,1%)	ND	
	Diabète	8 (13,1%)	8 (13,1%)	ND	
	Hypertension	27 (44,3%)	19 (31,1%)	ND	
	Maladie cardiaque	7 (11,5%)	10 (16,4%)	ND	
	Maladie respiratoire	6 (9,8%)	6 (9,8%)	ND	
	Concernant la chirurgie, le traitement postopératoire et la supplémentation nutritionnelle postopératoire, la sigmoïdectomie et l'hémi-colectomie droite constituaient la majorité des interventions réalisées (64,7%). Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le temps opératoire ou la perte de sang estimée.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les complications infectieuses les plus courantes étaient les infections des plaies (5,25% ; 7 patients), les infections respiratoires (3,30% ; 4 patients) et les infections des cathéters veineux (2,45% ; 3 patients).				
		Groupe placebo	Groupe ATEMPERO	RR (IC 95%)	p
	% de complications infectieuses	14,8	6,6	2,466 (0,716-8,491)	0,142
Il y avait moins de complications infectieuses dans le groupe ATEMPERO comparé au groupe placebo, principalement en raison d'une diminution significative du taux d'infection de la plaie (0,00% vs 11,50 ; p = 0,006).					
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Conformité et tolérance : après sept jours de supplémentation nutritionnelle pré-opératoire, la consommation était de 400 ml par jour. En préopératoire, les boissons de suppléments nutritionnels n'ont pas réduit l'apport alimentaire normal des patients. Durée de séjour hospitalier : La durée médiane était de 5 jours (3 – 22 jours) sans différence significative entre les deux groupes (p=1,00) : Groupe ATEMPERO : la durée était de 5 jours (3 – 2j) ; groupe placebo : la durée était de 5 jours (3 – 19j). Taux de réadmission : 3 patients (2,46%) dont 2 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe ATEMPERO ont été réadmis après la sortie pour des raisons médicales ou chirurgicales, sans différence significative entre les groupes : 1 patient avec un syndrome de fièvre, 1 autre patient avec un abcès de la paroi abdominale et 1 dernier avec des vomissements. Morbidité et mortalité postopératoire : Environ 80 % des patients ont eu une évolution postopératoire sans complication. Aucun patient n'est décédé pendant le séjour à l'hôpital ou après. Le taux de ré-opération était de 3,3% dans le groupe placebo et de 4.9% dans le groupe traité ATEMPERO sans différence significative entre les deux groupes (p=0,648).				

Complications postopératoires : Les complications les plus courantes étaient chirurgicales (12,30% ; 15 patients) suivies de complications infectieuses (17,70% ; 13 patients).

Les complications chirurgicales les plus courantes étaient l'iléus paralytique (7,20% ; 9 patients) et les fuites d'anastomose (4,10% ; 5 patients).

Cinq patients (4,10%) ont dû subir une nouvelle intervention chirurgicale, tous en raison d'une fuite anastomotique.

	Groupe placebo	Groupe ATEMPERO	RR (IC 95%)	p
% de complications	21,3%	18%	1,231 (0,503-3,014)	0,649
% complication chirurgicale	11,5%	13,1%	0,859 (0,291-2,536)	0,783
Fuites anastomotiques	3,3	4,9	0,655 (0,106-4,067)	0,648
Iléus	6,2	8,2	0,786 (0,201-3,079)	0,729
Infection de la plaie	11,5	0	0,470 (0,387-0,570)	0,006
Pneumonie	3,3	3,3	1,000 (0,136-7,337)	1
Infection du cathéter veineux	1,6	3,3	0,4962 (0,043-5,569)	0,559
Taux de ré-opération	3,3	4,9	0,655 (0,106-4,067)	0,648

Effets indésirables	Voir critères de jugement secondaires
Commentaires	

Référence	Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study) Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2016 May;95(21):e3704.
Type de l'étude	Étude randomisée en simple aveugle (NCT02393976)
Date et durée de l'étude	Recrutement entre janvier 2014 et mars 2015 (18 mois)
Objectif de l'étude	Comparer l'impact de l'immunonutrition et de la nutrition hypercalorique sur la morbidité, la mortalité et la perte de sang chez les patients subissant une résection colorectale élective.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : diagnostic de cancer colorectal de plus de 18 ans avec un statut nutritionnel normal et ayant été évalués comme candidats pour une résection colorectale par voie laparoscopique. Le statut nutritionnel a été défini en fonction du taux de protéines total, d'albumine, de pré-albumine, de transferrine et de zinc. Critères d'exclusion : nécessité d'une chirurgie d'urgence, statut physique de l'American Society (ASA) de niveau IV, insuffisance rénale (hémodialyse), patients sous compléments alimentaires, incapacité de consommer des aliments par voie orale (dysphagie, sténose œsophagienne et sténose pylorique), troubles psychiatriques, VIH, grossesse, obstruction intestinale, colostomie ou iléostomie et infection non contrôlée.
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en Espagne
Produits étudiés	ATEMPERO et SUPRESSI
Critère de jugement principal	Taux de complication postopératoire infectieuse : l'infection du site d'incision a été catégorisée selon la classification des Centers for Disease Control and Prevention en 2 catégories : superficielle et profonde (écoulement spontané d'une matière purulente de la plaie ou suite à la révision délibérée par le chirurgien et d'une culture positive du liquide séreux drainé) et infection de l'organe / espace.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux et type de complications postopératoires à 30 jours : – Complications mineures : événements à risque mineurs, tels que des infections des plaies ouvertes au chevet, une infection des voies urinaires et un iléus postopératoire ; – Complications majeures : complications potentiellement mortelles et complications nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique, telles qu'une fuite anastomotique, un abcès abdominal ou une pneumonie ; – Perte intra-opératoire de sang ; – Cause et taux de réadmission. Bilan sanguin et statut nutritionnel déterminé avant la supplémentation nutritionnelle, le jour de la chirurgie et 3 jours après la chirurgie. Conformité et tolérance de la supplémentation nutritionnelle.
Taille de l'échantillon	Basé sur la détection de différences significatives pour le critère de jugement principal. Un taux d'infection postopératoire de la plaie a été supposé à 25% dans le groupe contrôle selon les taux trouvés dans la littérature. Avec un taux d'infection de la plaie attendu de 5 % dans le groupe traité, la taille de l'échantillon nécessaire pour une puissance de 80% et un niveau de signification unilatéral de 0,05 a été calculée comme étant de 119 patients par groupe. Un taux d'abandon supposé de 10 % dans cet essai (en raison de la non-observance et de l'intolérance) a porté la taille de l'échantillon à 132 patients par groupe. Au moins 264 patients devaient être inclus.
Méthode de randomisation	Permutations basées sur l'outil présent sur www.randomization.com
Méthode d'analyse des résultats	Statistiques comparatives (moyenne, médiane, écart-type, interquartile) ; Pour les résultats quantitatifs, les groupes de traitement ont été comparés à l'aide du test Chi ² . Les tests U de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les résultats continus à distribution non normale. Pour les données continues, normalement distribuées, l'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée.

Résultats

Nombre de sujets analysés	264 patients randomisés. 7 patients n'ont pas reçu l'intervention et 13 patients ont opté pour ne pas participer après le début de l'étude. – 122 patients dans le groupe contrôle : SUPRESSI (supplément hypercalorique hyper-nitrogène) : groupe sans immunonutrition. – 122 patients dans le groupe immunonutrition : groupe traité avec le produit ATEMPERO. En comparaison avec Atémpero, le produit SUPRESSI ne contient pas d'arginine, d'ARN ni d'acides gras Omega3.										
Durée du suivi	Au minimum 3 mois après la sortie de l'hôpital.										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Au début de l'étude, les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe, le risque chirurgical, les comorbidités et les paramètres analytiques et nutritionnels, L'âge médian des patients était de 69 ans (41-89) ; 46,3 % étaient des femmes (113 patients). Les classifications du statut physique ASA des patients étaient réparties comme suit : I, 14,8 % (36) ; II, 63,9 % (156) ; et III, 21,3 % (52).										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Il y avait moins de complications infectieuses dans le groupe immunonutrition (23,8% vs 10,7%, p=0,0007). <table><tr><td></td><td>Groupe contrôle</td><td>Groupe traité</td><td>RR (IC 95%)</td><td>p</td></tr><tr><td>% de complications infectieuses</td><td>23,8%</td><td>10,7</td><td>0,382 (0,188-0,778)</td><td>0,007</td></tr></table> Les complications infectieuses les plus courantes étaient l'infection du site opératoire (infection du site d'incision superficiel et profond (11%, 27) et infection des organes / de l'espace (1,6%,3)), l'infection des voies urinaires (0,8%, 2) et l'infection respiratoire (2%, 5).		Groupe contrôle	Groupe traité	RR (IC 95%)	p	% de complications infectieuses	23,8%	10,7	0,382 (0,188-0,778)	0,007
	Groupe contrôle	Groupe traité	RR (IC 95%)	p							
% de complications infectieuses	23,8%	10,7	0,382 (0,188-0,778)	0,007							
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Observance : Les patients ont terminé le traitement préopératoire avec une consommation de 400 ml par jour durant 7 jours (pas différence entre les 2 groupes). En pré-opératoire et en post-opératoire, les suppléments nutritionnels n'ont pas réduit l'apport alimentaire normal des patients. La conformité générale au protocole était de 80% et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes : 62,3% (76) des patients du groupe contrôle et 65,6% (80) des patients du groupe traité ont respecté le protocole nutritionnel postopératoire (p=0,594). Paramètres chirurgicaux : 74,6% (182) ont subi une chirurgie laparoscopique ; 25,4% (62) ont subi une chirurgie ouverte ; Sigmoidectomie et l'hémiectomie droite ont constitué 54,1% des procédures. La durée moyenne de l'opération était 161,72 minutes (60 – 380). La durée moyenne passée en salle de réveil était 208 minutes (60 – 540). Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes en termes de temps opératoire ou de quantité estimée de perte de sang intra-opératoire (121,210 mL ± 12,706 vs. 109,467 mL ± 11,804, p=0,321). Tolérance aux produits : La consommation des suppléments nutritionnels était en moyenne 205 ± 12,61 mL le jour de la chirurgie, sans différence significative entre les deux groupes. La tolérance postopératoire a été jugée bonne chez 154 patients (79 patients pour ATEMPERO et 75 patients pour SUPRESSI) et médiocre chez 67 patients (34 pour ATEMPERO et 33 pour SUPRESSI). Aucune différence significative de patients qui n'ont pas consommé les produits n'a été observée entre les deux groupes (9 patients dans le groupe traité et 14 dans le groupe contrôle ; p=0,94). Durée de séjour hospitalier et taux de réadmission : La durée médiane de l'hospitalisation postopératoire était de 5 jours (3 – 52) sans différence entre les groupes (p=1,00). 3,27% (8 patients, 4 dans chaque groupe) ont été réadmis après leur sortie pour des raisons médicales ou chirurgicales sans différences significatives entre les groupes : 2 patients avec un syndrome fébrile, 3 avec une diarrhée, 1 avec un abcès de la paroi abdominale, 1 avec une fuite anastomotique tardive et 1 avec des vomissements. Taux de morbidité et de mortalité : 71% des patients n'ont pas eu de complications. Aucun patient n'est décédé pendant la durée du suivi. Complications postopératoires : Sur la totalité de la cohorte, les complications les plus courantes sont chirurgicales (19,25%, 47 patients) suivie des complications infectieuses (17,25%, 42 patients).										

Les complications chirurgicales les plus courantes étaient l'iléus paralytique (10,65%, 26 patients) et les fuites d'anastomose (6,55%, 16 patients).

19 patients (8,8%) ont dû subir une nouvelle intervention chirurgicale : pour fuite anastomotique (16 patients), hémopéritoine (2 patients) et hernie interne (1 patient).

L'incidence des complications mineures était de 19,3 % (25,4 % pour le groupes traité et 13,1 % pour le groupe contrôle, $p=0,048$) ; l'incidence des complications majeures était de 9,8 % (9,8 % vs. 9,8 %).

	Groupe contrôle	Groupe traité	RR (IC 95%)	<i>p</i>
% de complications	35,2%	23%	0,547 (0,312-0,960)	0,035*
% complication chirurgicale	21,3%	17,2%	0,768 (0,405-1,455)	0,417
Fuites anastomotiques	8,2%	4,9%	0,579 (0,204-1,647)	0,301
Iléus	13,1%	8,2%	0,592 (0,257-1,361)	0,213
Infection de la plaie	17,2%	5,7%	0,293 (0,119-0,717)	0,005*
Infection superficielle et profonde du site d'incision	16,4%	5,7%	0,310 (0,126-0,764)	0,008*
Infection d'organe/d'espace anatomique	2,4%	0,8%	0,328 (0,034-3,196)	0,313
Pneumonie	3,3%	1,6%	0,492 (0,088-2,736)	0,408
Infection urinaire	0,8%	0,8%	1,000 (0,062-16,171)	1
Infection du cathéter veineux	7,4%	3,3%	0,426 (0,127-1,421)	0,154
Taux de ré-opération	9%	6,6%	0,708 (0,275-1,826)	0,474

*différence significative

Effets indésirables	Parmi les patients présentant une mauvaise tolérance : – 9 dans chaque groupe avaient des nausées (27,3 % dans le groupe contrôle et 26,5 % dans le groupe traité), – 31 (36,4% groupe contrôle et 55,9% dans le groupe traité) avaient une lourdeur, – 11 avaient des brûlures d'estomac (24,2% groupe contrôle et 8,8% dans le groupe traité), – 7 avaient des vomissements (12,1% groupe contrôle et 8,8 % dans le groupe traité). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes ($p=0,263$).
Commentaires	

Référence	Immunomodulatory, Oral Nutrition Formula for Use Prior to Surgery in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Study Palma-Milla S, López-Plaza B, Santamaría B, de Arriba-Sánchez Á, Bermejo LM, Gómez-Candela C. New. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Feb;42(2):371–9.
Type de l'étude	Étude randomisée contrôlée en double aveugle. (NCT02622880)
Date et durée de l'étude	Recrutement consécutif entre mai 2012 et juin 2015.
Objectif de l'étude	Évaluation de la consommation pré-opératoire de ATEMPERO par voie orale chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : patients âgés de plus de 18, avec un diagnostic histologique de carcinome de la cavité buccale, de l'oropharynx, hypopharyngien ou laryngé et candidats à une chirurgie curative. Critères d'exclusion : patients qui avaient subi une radiothérapie et/ou une chimiothérapie avant la chirurgie ; souffraient d'une infection active, d'un diabète de type I, d'un trouble auto-immun, rénal, cardiaque, respiratoire ou hépatique sévère, maladie mentale ou fonction cognitive réduite ; prenaient des médicaments antidiabétiques oraux ; prenaient de l'insuline ou des immunosuppresseurs ; consommait des compléments vitaminés ou avaient besoin d'une nutrition artificielle qui n'ont pas pu être arrêtées une semaine avant le début de l'étude ; étaient atteints d'obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), grossesse ou allaitement ; souffraient d'un carcinome malpighien glottique T1 qui devait être traité par cordectomie laser par voie transorale.
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique en Espagne.
Produits étudiés	ATEMPERO Produits de la gamme IMPACT (Nestlé Healthcare Nutrition)
Critère de jugement principal	Non hiérarchisés : – Incidence d'infection postopératoires, – Durée de séjour hospitalier. Les infections ont été définies en utilisant les critères des Centers for Disease Control and Prevention et enregistrées lorsque l'utilisation d'antibiotiques systémiques était jugée nécessaire (infections graves ou non). Les infections ont été regroupées selon qu'elles affectent la plaie chirurgicale, le site de l'autogreffe ou le site donneur (en référence aux tissus utilisés dans la reconstruction chirurgicale), ou une pneumonie, une infection des voies urinaires, une septicémie, ou autre.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non hiérarchisés : – Observance – Tolérance – Durée du séjour à l'hôpital – Incidence des infections et des complications non infectieuses avant la sortie et jusqu'à 15 et 30 jours après la sortie – Évaluation subjective de la palatabilité : questionnaire à 5 grades d'ordre croissant : 0 (N'a pas aimé le goût du produit), 5 (A aimé le goût du produit et l'a ingéré sans difficultés) – Statut nutritionnel : Évaluation par personnel qualifié à 5 moments : initial, le jour de l'hospitalisation, à la sortie, 15 jours après la sortie et 30 jours après la sortie ; Dépense énergétique totale (DET) sur la base de la formule de Mifflin et al., en multipliant par le facteur de stress – Évaluation subjective globale avec le score nutritionnel SGA – Mesures anthropomorphiques, Force manuelle. – Quantité de nourriture ingérée, Valeurs énergétiques et nutritionnelles – Marqueurs biochimiques (Albumine, Pré-albumine, Retinol-binding protein, cholestérol). – Statut inflammatoire : Taux plasmatique de protéine C réactive, fibrinogène, taux de leucocytes et lymphocytes. – Paramètres chirurgicaux : Durée de l'opération, durée dans l'unité de réanimation, classification TNM.
Taille de l'échantillon	NR

Méthode de randomisation	Les patients ont été assignés de manière consécutive et aléatoire (par ordinateur) au traitement soit avec ATEMPERO ou la formule habituelle (IMPACT). La société commercialisant ATEMPERO a masqué les produits et a réétiqueté les récipients avec 2 numéros de lot et des informations sur le nom générique du produit (Oral Nutritional Supplement) et la date d'expiration.
Méthode d'analyse des résultats	Distribution normale testée ; Le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney pour comparer les moyennes des variables quantitatives ; test χ^2 ou le test de Fisher pour comparer les données qualitatives ; régression linéaire pour les patients présentant des infections préopératoires ou des complications per-opératoires ; loi de Poisson pour l'incidence des événements infectieux et des complications postopératoires ; modèles multivariés pour ajuster les variables autre que la durée de séjour hospitalier.
Résultats	
Nombre de sujets analysés	38 patients randomisés : – 18 patients dans le groupe IMPACT ; – 20 patients dans le groupe ATEMPERO. Les deux formules sont polymériques et hypercaloriques, ont une teneur élevée en protéines et sont enrichies en arginine, nucléotides et acides gras ω-3 mais en quantités différentes. Les patients n'ayant pas suivi adéquatement le protocole/ n'ont pas consommé au moins 14 cartons ont été exclus de l'étude. En tout 5 patients ont été exclus : 4 pour non-conformité au protocole (3 dans le groupe ATEMPERO et 1 dans le groupe IMPACT) et 1 patient suite au diagnostic d'un carcinome squameux glottique T1. 33 patients ont terminé l'étude : – 16 patients dans le groupe IMPACT ; – 17 patients dans le groupe ATEMPERO.
Durée du suivi	30 jours
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes étaient homogènes en termes d'âge. La répartition selon le sexe n'était pas homogène : Toutes les femmes (n=6) étaient dans le groupe ATEMPERO. Il n'y avait pas de différence en termes de stratification, ou d'habitudes de consommation de tabac ou d'alcool. L'âge moyen des patients des groupes IMPACT et ATEMPERO était de $59,40 \pm 7,23$ ans et $59,67 \pm 9,37$ ans ($p = 0,922$), respectivement. Les 2 groupes étaient similaires en termes de distribution de l'état nutritionnel de base : 20 % des patients du groupe ATEMPERO et 22,2 % du groupe IMPACT étaient modérément malnutris ou à risque de malnutrition, et aucun patient ne souffrait de malnutrition sévère. Les deux groupes étaient également très similaires en termes de distribution des variables anthropométriques et biochimiques de base.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Incidence d'infections postopératoires : Le pourcentage de patients ayant développé des infections au moment de la sortie de l'hôpital était significativement plus faible dans le groupe ATEMPERO que dans le groupe IMPACT (17,6% vs 62,5% ; $p = 0,013$), tout comme le nombre d'infections / 100 patients / jour, une fois ajusté par rapport à la durée d'hospitalisation (1,23 vs 3,5 ; $p = 0,035$). De plus, étant donné que certains patients ont subi plus d'un événement infectieux au cours de leur séjour à l'hôpital (minimum, 0 ; maximum, 5), le nombre d'événements infectieux dans chaque groupe a été comparé et s'est révélé à nouveau plus faible dans le groupe ATEMPERO. L'analyse multivariée n'a pas révélé d'impact des facteurs suivants : le sexe, l'état nutritionnel préopératoire, la taille de la tumeur et le contact entre les voies aérodigestives et la peau pendant l'intervention chirurgicale sur l'incidence des infections. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes en termes de pourcentage de patients ayant développé des infections après la sortie de l'hôpital (41,2% jusqu'à 15 jours et 47,1% jusqu'à 30 jours après la sortie dans le groupe ATEMPERO vs 62,5% jusqu'à 15 jours et 47,1% jusqu'à 30 jours après la sortie dans le groupe IMPACT). Durée de séjour hospitalier : La durée du séjour à l'hôpital était significativement plus courte dans le groupe ATEMPERO que dans le groupe IMPACT (14 jours [minimum, 4; maximum, 41] vs 24 jours [minimum, 9; maximum, 120]; $P = 0,001$).

	Le nombre de jours d'hospitalisation est corrélé avec l'incidence des événements infectieux jusqu'à la sortie de l'hôpital ($r = 0,649$; $P < 0,001$) et avec le nombre de complications non-infectieuses ($r = 0,900$; $P < 0,001$).
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Conformité et tolérance : Les patients du groupe ATEMPERO ont consommé $18,47 \pm 1,9$ cartons dans les 10 jours précédant l'intervention, tandis que ceux du groupe IMPACT ont consommé $17,93 \pm 2,12$ ($p = 0,456$). Aucune différence n'a été détectée entre les groupes en termes de palatabilité (sur une échelle de 0 à 5) (ATEMPERO : $3,74 \pm 1,26$ vs IMPACT : $4,11 \pm 1,16$, $p = 0,410$). Statut nutritionnel : L'apport énergétique déclaré était supérieur au DET dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de DET ($p=0,195$). Paramètres chirurgicaux : La durée de l'opération ($6,76 \pm 3,6$ h pour le groupe ATEMPERO contre $6,51 \pm 2,34$ h pour le groupe IMPACT), ainsi que le temps passé en salle de réveil ($2,53 \pm 1,62$ jours pour le groupe ATEMPERO contre $2,69 \pm 3,38$ jours pour le groupe IMPACT) n'était pas significativement différent entre les deux groupes ($p=0,812$ et $p=0,864$, respectivement).
Effets indésirables	Environ 35 % des patients du groupe ATEMPERO ont présenté de légers symptômes digestifs (probablement dus à la formule consommée), tout comme 23,5 % des patients du groupe IMPACT ($p = 0,708$). Aucun patient dans les deux groupes n'a présenté de symptômes digestifs modérés ou sévères.
Commentaires	Les données biologiques ne sont pas présentées étant donné qu'elle ne sont pas retenues par la Commission.