

Avis de la Commission

15 juin 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	IMPACT ENTERAL , poche de nutrition entérale ORAL IMPACT POWDER , poudre à diluer (voie orale) ORAL IMPACT , solution prêt à boire (voie orale)
Modèles et références retenus :	IMPACT ENTERAL : Poche unitaire de 500 ml. ORAL IMPACT POWDER : Sachet de 74 g à reconstituer avec 250 ml eau. Boîte de 5 sachets ORAL IMPACT : Briquette de 237ml. Pack de 3 briquettes.
Fabricant :	Novartis Consumer Health GmbH (Allemagne)
Demandeur :	Novartis Nutrition SAS
Données disponibles :	Indication chirurgie viscérale cancéreuse : Cinq études comparatives, randomisées sont présentées dans l'indication «Chirurgie programmée pour cancer du tractus gastro-intestinal». Au total, 1039 patients ont été inclus. La commission estime les données suffisantes et de bon niveau méthodologique. Indication chirurgie ORL cancéreuse : Une étude comparative, randomisée est présentée sur 136 patients. La commission estime que les données fournies sont insuffisantes et le niveau de preuve trop faible. Indication chirurgie cardiaque : Une étude comparative, randomisée est présentée sur 50 patients La commission estime que les données fournies sont insuffisantes, compte tenu notamment du faible nombre de sujets.
Indication retenue :	Nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée : - en préopératoire, chez tous ces patients quelque soit l'état nutritionnel - en postopératoire, chez les patients dénutris
Service Attendu :	<u>Indication chirurgie viscérale cancéreuse :</u> Suffisant dans l'indication retenue , compte tenu de l'intérêt thérapeutique des produits et de l'intérêt en santé publique en terme de diminution du taux d'infections postopératoires et de la durée d'hospitalisation <u>Indication chirurgie ORL cancéreuse :</u> Insuffisant <u>Indication chirurgie cardiaque :</u> Insuffisant

Eléments conditionnant le Service Attendu : - Conditions de prescription et d'utilisation :	La prescription doit être réalisée par : - 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 spontanée. <u>Nutrition postopératoire :</u> La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire. La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 60% des besoins nutritionnels. Un apport moyen de 1500 kcal/jour est recommandé. Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants : • pour les adultes de moins de 75 ans : - Perte de poids 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois - <u>Ou</u> IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (hors maigreurs constitutionnelles non dénutries) - <u>Ou</u> albuminémie $< 35 \text{ g/l}$ • pour les adultes de plus de 75 ans : - Perte de poids 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois - <u>Ou</u> IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$ - <u>Ou</u> MNA 17 (/30) - <u>Ou</u> Albuminémie $< 35 \text{ g/l}$.
- Spécifications nutritionnelles :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du Service Attendu :	Amélioration du service attendu modérée (ASA III), en terme d'efficacité clinique, par rapport aux autres mélanges polymériques standard non enrichis en nutriments spécifiques, dans l'indication retenue.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	4 ans
Conditions du renouvellement :	Présentation d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation, pour préciser le service rendu.
Population cible :	Estimée à environ 18 000 patients

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Conditionnement

IMPACT ENTERAL : Poche unitaire de 500 ml.

ORAL IMPACT POWDER : Sachet de 74 g à reconstituer avec 250 ml eau. Boîte de 5 sachets

ORAL IMPACT : Briquette de 237ml. Pack de 3 briquettes.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Nutrition péri-opératoire dans le cadre de :

- chirurgie viscérale cancéreuse,
- chirurgie ORL cancéreuse,
- chirurgie cardiaque.

Historique du remboursement

Les nutriments pour supplémentation orale sont inscrits sous lignes génériques. (Titre I, Chapitre 1, section 5: Produits pour nutrition et matériels d'administration – Nutriments pour supplémentation orale).

Les produits de la ligne générique IA «Mélanges polymériques » sont pris en charge dans les indications suivantes :

- les malades atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique ou dermolytique ;
- les malades atteints de mucoviscidose ;
- les malades infectés par le VIH présentant une dénutrition caractérisée par une perte de poids supérieure ou égale à 5 % du poids habituel ;
- les malades atteints de tumeurs ou d'hémopathies malignes présentant une dénutrition caractérisée par une perte de poids supérieure ou égale à 5 % du poids habituel ;
- les malades atteints de maladies neuromusculaires présentant une dénutrition caractérisée par une perte de poids supérieure ou égale à 5 % du poids habituel ou pour les enfants présentant une stagnation staturo-pondérale durant une période de 6 mois.

Les nutriments pour nutrition entérale sont inscrits sous nom de marque.

Dans l'indication revendiquée de nutrition périopératoire, dans le but de diminuer les complications infectieuses postopératoires, aucun des produits de la gamme Impact ne peut être pris en charge.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Description

Les produits IMPACT sont des Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) hyperprotidiques, normoénergétiques ou hyperénergétiques, et supplémentés en nutriments spécifiques : arginine, oméga 3 et nucléotides.

IMPACT ENTERAL est administré par sonde de nutrition entérale.

ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER sont administrés par voie orale.

	IMPACT ENTERAL	ORAL IMPACT	ORAL IMPACT POWDER
Calories	1 kcal/ml	1,41 kcal/ml	1 kcal/ml
Protéines = caséinates	22% des AET 5,6 g/100 ml	22% des AET 7,6 g/100 ml	22% des AET 5,6 g/100 ml
- L arginine /100 ml	1,3 g	1,87 g	1,3 g
- ARN / 100 ml	0,13 g	0,18 g	0,2 g
		+ fibres 1,4 g	+ fibres 1 g
Lipides :	25% des AET 2,8 g/100ml	25% des AET 3,9 g/100ml	25% des AET 2,8 g/100ml
- oméga 3 / 100 ml	0,33 g	0,6 g	0,33 g
- EPA+DHA / 100 ml	0,27 g	0,5 g	0,27 g
TCM / 100 ml	0,61 g	1,1 g	0,77 g
Glucides : maltodextrines	53% des AET 13,4 g/100 ml	53% des AET 18,9 g/100 ml	53% des AET 13,4 g/100 ml
		3 arômes : vanille, café et tropic	2 arômes : café, tropic

TCM : triglycérides à chaînes moyennes AET : apport énergétique total

EPA : acide eicosapentaénoïque DHA : acide docosahexaénoïque ARN : acide ribonucléique

Les teneurs en électrolytes et oligo-éléments sont conformes à la directive 1999/21/CE relative aux ADDFMS.

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou restaurer le bon état nutritionnel des patients.

Les nutriments spécifiques comme l'arginine, les oméga 3 et les nucléotides destinés à la période périopératoire, ont pour objectif de réduire les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation postopératoire.

■ Modalités d'utilisation

Les produits IMPACT ne doivent pas être administrés chez des patients septiques avec troubles hémodynamiques et chez des patients ayant des antécédents d'allergie à l'un des composants.

Service attendu

1. Intérêt des produits

- 1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables
Les études sont résumées en annexe de l'avis.

Indication Chirurgie viscérale cancéreuse

Cinq études^{1,2,3,4,5} prospectives, comparatives et randomisées sont présentées dans l'indication «Chirurgie programmée pour cancer du tractus gastro-intestinal».

Au total, 1039 patients ont été inclus dont 566 patients avec les produits IMPACT. Deux études sont menées chez des patients non dénutris.

Le comparateur choisi est un nutriment standard ayant une formule similaire à IMPACT mais non enrichie en nutriments spécifiques dans quatre études et/ou l'absence de support nutritionnel dans deux études.

Deux études^{1,5} sont randomisées en 2 groupes : un groupe recevant IMPACT en périopératoire (pré et postopératoire) et un groupe recevant un nutriment standard également en périopératoire.

Trois études^{2,3,4} sont randomisées en 3 ou 4 groupes dont 2 groupes de patients recevant le nutriment IMPACT, un groupe traité uniquement en préopératoire et un groupe traité en périopératoire.

Les critères de jugement sont le taux d'infections postopératoires et la durée d'hospitalisation.

Ces études ont des critères d'inclusion et de non-inclusion similaires.

Résultats :

- Diminution significative du taux d'infections postopératoires dans les groupes IMPACT par rapport au nutriment standard dans trois études et à partir du troisième jour pour une quatrième étude. Dans une dernière étude ce critère n'est pas différent entre les groupes. Diminution significative de la durée d'hospitalisation dans les groupes IMPACT par rapport au nutriment standard dans quatre études. Dans une étude, ce critère n'est pas évalué.
- Dans les études BRAGA 2002 (Surgery)³ et GIANOTTI 2002⁴ réalisées chez les patients non dénutris et dans lesquelles deux groupes de patients traités par IMPACT sont distingués (groupe traité en préopératoire et groupe traité en périopératoire) aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes pour les deux critères de jugements principaux.
- Dans l'étude BRAGA 2002 (Arch Surg)², réalisée chez des patients dénutris, une diminution significative des complications postopératoires a été mise en évidence, par rapport au groupe traité avec des nutriments standards, uniquement dans le groupe IMPACT périopératoire.

Indication Chirurgie ORL cancéreuse

Une étude⁶ prospective, comparative et randomisée est présentée.

136 patients ont été inclus et répartis par randomisation en quatre groupes. Le comparateur est un nutriment standard ayant une formule similaire à IMPACT mais non enrichie en nutriments spécifiques. Groupes IMPACT en péri opératoire et en postopératoire, groupes nutriments standard en péri opératoire et en post-opératoire.

Résultats :

- Diminution significative du taux d'infections postopératoires dans le groupe IMPACT
- Pas de différence significative, entre les groupes, de la durée d'hospitalisation.

¹ Braga M. et al. Arch Surg 1999 ; 134 : 428-433

² Braga M. et al. Arch Surg 2002 ; 137 : 174-180

³ Braga M et al. Surgery 2002 ; 132 : 805-14

⁴ Gianotti L et al. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1763-1770

⁵ Senkal M et al. Arch Surg 1999 ; 134 : 1309-1316

⁶ Snyderman CH et al. Laryngoscope 1999 ; 109 : 915-921

La méthodologie de cette étude a été jugée critiquable par la commission. Notamment, pour l'analyse des résultats, les 4 groupes initiaux ont été regroupés 2 à 2 ; ce qui n'était pas prévu a priori.

Indication Chirurgie cardiaque

Une étude⁷ prospective, comparative et randomisée est présentée.

50 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes. Le comparateur est un nutriment standard ayant une formule similaire à IMPACT mais non enrichie en nutriments spécifiques.

Le critère de jugement principal de l'étude est l'évaluation des paramètres immunologiques et les critères de jugement secondaires sont le taux d'infections postopératoires et la durée d'hospitalisation.

Résultats :

- Amélioration significative des paramètres immunologiques évalués (test d'hypersensibilité retardé, nombre d'épitopes HLA-DE et interleukine 6).
- Diminution significative du taux d'infections postopératoires dans le groupe IMPACT.
- Pas de différence significative, entre les groupes, de la durée d'hospitalisation.

Ces résultats sont limités par le faible nombre de sujets et du fait que le taux d'infections postopératoires et la durée d'hospitalisation sont des critères secondaires de l'étude

Trois méta-analyses^{8,9,10} évaluant l'intérêt de produits de nutrition enrichis en nutriments spécifiques, tels que l'arginine, les oméga 3 et les nucléotides, sont présentées dans le dossier. Elles n'ont pas été retenues par la commission pour l'évaluation du service attendu étant donné la variabilité des pathologies des patients inclus.

Ces méta-analyses sont résumées en annexe de l'avis.

Dans l'indication chirurgie viscérale cancéreuse, la commission estime les données suffisantes et de bon niveau méthodologique.

Dans l'indication Chirurgie ORL cancéreuse, la commission estime que les données fournies sont insuffisantes et le niveau de preuve trop faible.

Dans l'indication Chirurgie cardiaque, la commission estime que les données fournies sont insuffisantes, compte tenu notamment du faible nombre de sujets.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

La conférence de consensus¹¹ « Nutrition Artificielle Périopératoire en Chirurgie Programmée de l'Adulte » recommande la réalisation d'une nutrition artificielle chez les malades sévèrement dénutris subissant une intervention chirurgicale majeure. Cette nutrition artificielle est définie comme un apport calorico-azoté exogène équivalent aux besoins du patient et comportant au moins 2 des 3 grands types de macro nutriments (glucides, lipides, protides), des électrolytes, des vitamines et des oligo-éléments.

La voie parentérale est indiquée quand le tube digestif n'est pas utilisable.

La Société Française de Chirurgie Digestive¹² recommande une immunonutrition d'une semaine en préopératoire chez tous les patients soumis à une chirurgie digestive majeure. Elle doit être poursuivie en postopératoire chez les patients dénutris en préopératoire, pendant une semaine.

Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants :

- pour les adultes de moins de 75 ans :
 - Perte de poids 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois

⁷ Tepaske R et al. Lancet 2001 ; 358 : 696-701

⁸ Beale R et al. Crit Care Med 1999 ; 27 : 2799-2805

⁹ Heyland DK et al. JAMA 2001 ; 286 : 944-953

¹⁰ Heys SD et al. Annals of surgery 1999 ; 229(4) : 467-477

¹¹ Conférence de consensus : Nutrition artificielle péri-opératoire en chirurgie de l'adulte – ANAES 1994

¹² Mariette C et al. Ann Chir 2005 ; 130 : 108-124

- Ou IMC < 18,5 kg/m² (hors maigreur constitutionnelles non dénutries)
- Ou albuminémie < 35g/l
- pour les adultes de plus de 75 ans :
 - Perte de poids 5 % en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois
 - Ou IMC < 22 kg/m²
 - Ou MNA 17 (/30)
 - Ou Albuminémie < 35 g/l.

Dans l'indication de nutrition périopératoire, aucun produit enrichi en nutriments spécifiques (arginine, oméga 3 et nucléotides) n'est actuellement inscrit sur la liste des produits et prestations.

Les produits IMPACT représentent une alternative thérapeutique à l'utilisation des mélanges polymériques standard (non enrichis en nutriments spécifiques) en nutrition périopératoire, dans le but de diminuer le taux d'infections postopératoires, des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

La Commission ne dispose pas, à ce jour, de données suffisantes définissant clairement la place dans la stratégie thérapeutique des produits IMPACT dans la nutrition périopératoire des patients programmés pour une chirurgie ORL cancéreuse ou une chirurgie cardiaque.

Au total, la commission estime que :

Les produits IMPACT ENTERAL, ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER ont un intérêt dans l'indication :

Nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- ***en préopératoire, chez tous les patients, quelque soit l'état nutritionnel***
- ***en postopératoire, chez les patients dénutris***

L'intérêt des produits IMPACT ENTERAL, ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER n'est pas prouvé dans les indications : nutrition périopératoire des patients ayant une Chirurgie ORL cancéreuse programmée ou une chirurgie cardiaque programmée.

2. Intérêt de santé publique attendu

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 être de pronostic vital.

Les conséquences inflammatoires et immunitaires 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 %.

2.3 Impact

Les études présentées montrent, en chirurgie digestive carcinologique majeure programmée, une diminution significative du taux d'infections postopératoires et de la durée d'hospitalisation chez les patients ayant une nutrition périopératoire avec les produits IMPACT.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par les produits IMPACT ENTERAL, ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication :

Nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

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

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par les produits IMPACT ENTERAL, ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes : Nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie ORL cancéreuse programmée et des patients ayant une chirurgie cardiaque programmée.

Eléments conditionnant le Service Attendu dans l'indication retenue

■ 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 nutritionnels¹².

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 75 ans :
 - Perte de poids 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - Ou IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (hors maigreurs constitutionnelles non dénutries)
 - Ou albuminémie $< 35\text{g/l}$
- pour les adultes de plus de 75 ans :

- Perte de poids 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- Ou IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$
- Ou MNA 17 (/30)
- Ou Albuminémie $< 35 \text{ g/l}$.

Amélioration du Service Attendu dans l'indication retenue

Au vu des données fournies, diminution significative du taux d'infections et de la durée d'hospitalisation dans les groupes recevant IMPACT par rapport aux groupes recevant des mélanges polymériques standard non enrichis, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour :

Une amélioration du service attendu modérée (ASA III) en terme d'efficacité clinique, par rapport aux autres mélanges polymériques standard non enrichis en nutriments spécifiques, dans l'indication retenue.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation, pour confirmer les données d'efficacité.

Durée d'inscription proposée :

4 ans

Population cible

Indication retenue :

Nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

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

Le nombre de patients hospitalisés et bénéficiant d'une chirurgie lourde pour « tumeurs malignes de l'appareil digestif » s'élève à 26 000. (PMSI 2002).

Parmi ces patients le demandeur estime à 60%, le pourcentage de patients qui ont une intervention programmée et qui peuvent donc bénéficier d'une nutrition préopératoire.

En nutrition préopératoire, la population cible peut être estimée à 15 600 patients. Cette population concerne principalement ORAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER.

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

En nutrition postopératoire, la population cible peut être estimée entre 1500 et 3000 patients.

Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RESUME DES ETUDES SPECIFIQUES (communes aux 3 produits)

1. CINQ ETUDES SONT PRESENTEES DANS L'INDICATION CHIRURGIE VISCERALE CANCEREUSE

Etude¹³ BRAGA, 1999

Objectif : Evaluer l'effet d'une immunonutrition périopératoire sur le taux d'infections postopératoires.

Méthodologie : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie programmée majeure pour néoplasie gastrique, colorectale ou pancréatique.

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 à 75 ans, dénutris ou non.

Critères d'exclusion : altérations des fonctions pulmonaires, cardiovasculaires, rénales ou hépatiques, traitement immunosuppresseur récent ou maladies immunologiques, infections en cours, chirurgies urgentes et maladies métastatiques étendues.

Nombre de sujets inclus : 206 et 171 sujets analysés

Durée de suivi : non renseigné

Stratégies comparées : Immunonutriments (Impact) versus nutriment normocalorique et normoprotidique.

- Groupe IMPACT (n=102, 85 patients analysés)

- Groupe contrôle (n= 104, 86 patients analysés)

Les deux groupes de sujets reçoivent par voie orale 1 litre par jour de supplément nutritionnel en plus d'une alimentation habituelle pendant les 7 jours qui précèdent l'intervention et le même supplément pendant les 7 jours suivant l'intervention par voie entérale.

Critère de jugement principal : taux de complications infectieuses postopératoires et durée d'hospitalisation.

Résultats :

- 16 patients dans le groupe IMPACT et 19 patients dans le groupe contrôle ont été exclus de l'analyse : 6 patients n'ont pas suivi la diète préopératoire, 14 patients ont une maladie métastatique ou une tumeur primaire non résécable ; 15 patients présentaient des fuites anastomotiques.

- Les deux groupes sont initialement comparables.

- Les résultats des sujets analysés sont les suivants :

	Groupe IMPACT n=85	Groupe contrôle n=86	Significativité
Infections postopératoires	9 (11%)	21 (24%)	p=0.02 quelque soit l'état nutritionnel initial
Complications postopératoires non infectieuses	7	6	NS
Durée de l'antibiothérapie (jours)	6,7 ± 1,7	9 ± 2,5	p = 0,001
Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	11,1 ± 4,4	12,9 ± 4,6	p = 0,01
Effets secondaires liés à la nutrition entérale :	14 (16%)	18 (21%)	NS
- distension abdominale	5	6	
- crampes	4	6	
- diarrhées	2	2	
- vomissements	1	2	
- déplacement de sonde	2	2	
Réintervention chirurgicale	1	2	NS

¹³ Braga M. et al. Arch Surg 1999 ; 134 : 428-433

Mortalité postopératoire	0	1	
Valeurs nutritionnelles et inflammatoires			NS

NS : non significatif

- L'analyse en intention de traiter montre une différence significative ($p=0,009$) du taux d'infections postopératoires entre les deux groupes : 14/102 infections (14%) dans le groupe IMPACT et 31/104 (30%) infections dans le groupe contrôle.

Etude¹⁴ BRAGA, 2002

Objectif : Evaluer l'effet d'une immunonutrition périopératoire sur la morbidité postopératoire.

Méthodologie : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée.

Indications ou pathologies des sujets inclus : cancer du tractus gastrointestinal chez des patients dénutris.

Critères d'inclusion : Patients dénutris (perte de poids de plus de 10% dans les 6 derniers mois) ayant un cancer histologiquement prouvé et une chirurgie programmée.

Critères d'exclusion : altérations des fonctions pulmonaires, cardiovasculaires, rénales ou hépatiques, traitement immunosuppresseur récent ou maladies immunologiques, infections en cours, chirurgies urgentes et maladies métastatiques étendues.

Nombre de sujets inclus : 150.

Durée de suivi : 30 jours après l'hospitalisation.

Stratégies comparées : IMPACT en préopératoire et postopératoire, IMPACT uniquement en préopératoire et une formule standard ayant le même apport calorique et azoté que le produit IMPACT.

Trois groupes de 50 patients chacun :

- groupe 1 (groupe contrôle) : nutrition entérale uniquement en postopératoire avec une formule standard.
- groupe 2 (groupe préopératoire) : Oral Impact pendant les 7 jours précédant l'intervention (1 litre / jour) et une formule entérale standard en postopératoire.
- groupe 3 (groupe périopératoire) : Oral Impact pendant les 7 jours précédant l'intervention (1 litre / jour) et Impact Enteral en postopératoire.

La nutrition entérale est poursuivie jusqu'à ce que les patients aient retrouvé environ 50% des besoins énergétiques en apports oraux.

Critère de jugement principal : taux de complications postopératoires et durée d'hospitalisation.

Résultats :

- Les 3 groupes sont initialement comparables.
- Les patients sont analysés en intention de traiter

	Groupe contrôle	Groupe préopératoire	Groupe périopératoire	significativité
Complications postopératoires	21 (42%)	14 (28%)	9 (18%)*	* $p=0.02$ versus 1
Complications infectieuses non	11	10	6	NS
Complications infectieuses	12	8	5	NS
Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	15,3	13,2 *	12 *	* $p = 0,01$ et $p = 0,001$ versus 1
Durée de l'antibiothérapie (jours)	10,2	5,8	6,1	

¹⁴ Braga M. et al. Arch Surg 2002 ; 137 : 174-180

Effets secondaires liés à la nutrition entérale : - distension abdominale et crampes - diarrhées - vomissements - passage en nutrition parentérale	Les résultats sont donnés pour les 3 groupes réunis 29/150 (19%) 13/150 (9%) 4/150 (3%) 12/150 (8%)	NS
Perte de poids	3,1 % (similaire entre les 3 groupes)	

NS : non significatif

Etude¹⁵ BRAGA 2002 (Surgery)

Objectif : Evaluer l'effet d'une immunonutrition préopératoire sur la réponse immunitaire avec deux hypothèses :

- le traitement préopératoire est aussi efficace que l'approche périopératoire
- la supplémentation préopératoire est aussi efficace que le traitement conventionnel.

Méthodologie : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie programmée pour un cancer colorectal.

Critères d'inclusion : Cancer colorectal histologiquement prouvé et chirurgie programmée.

Critères d'exclusion : Patients ayant moins de 18 ans, femmes enceintes, patients ayant une altération de la fonction respiratoire, cardiaque, rénale ou hépatique, infections en cours.

Nombre de sujets inclus : 200.

Durée de suivi : 30 jours après l'hospitalisation.

Stratégies comparées : IMPACT en préopératoire et postopératoire, IMPACT uniquement en préopératoire, une formule standard ayant le même apport calorique et azoté que le produit IMPACT et l'absence de supplémentation nutritionnelle.

Quatre groupes de 50 patients chacun :

- groupe 1 (groupe périopératoire) : Oral Impact pendant les 5 jours précédant l'intervention (1 litre / jour) et Impact Enteral en postopératoire.
- groupe 2 (groupe préopératoire) : Oral Impact pendant les 5 jours précédant l'intervention (1 litre / jour).
- groupe 3 (groupe contrôle) : Formule standard pendant les 5 jours précédant l'intervention (1 litre / jour).
- groupe 4 (groupe conventionnel) : aucune supplémentation nutritionnelle avant et après l'intervention.

Critère de jugement principal : Evolution des paramètres immunologiques.

Dans chaque groupe sur 10 patients ont été mesurés :

- Capacité de phagocytose des macrophages
- Taux d'interleukine 6
- Hypersensibilité retardée (DHR : delayed hypersensitivity response)

Chez tous les patients le taux d'arginine est mesuré.

Toutes ses mesures ont été faites 6 jours et 1 jour avant l'intervention (J-6 et J-1) et 1 jour, 4 jours et 8 jours après l'intervention (J1, J4 et J8).

Critères de jugement secondaire : morbidité et durée d'hospitalisation

Résultats :

- les quatre groupes sont initialement comparables.
- les patients ont été analysés en intention de traiter.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Remarques
Taux d'arginine à J1 (mmol/l)	107	111	68*	61*	* p<0,002 versus groupe 1 et 2

¹⁵ Braga M et al. Surgery 2002 ; 132 : 805-14

Capacité de phagocytose des macrophages	Pas de modification significative après l'intervention	Diminution significative à J1 et J4 par rapport à J1 et J-6			
DHR	Réponse significativement meilleure pour les groupes 1 et 2 versus groupe 3 et 4 (p<0,02). Dans tous les groupes, il y a une diminution significative (p<0,01) de la réponse par rapport à J-1 et J-6. A J+8 seuls les groupes 1 et 2 ont retrouvé les valeurs préopératoires.				
Interleukine 6	IL6 augmente dans tous les groupes après l'intervention. Mais l'augmentation est significativement moins importante dans les groupes 1 et 2. Dans les groupes 1 et 2 à J+8, le taux d'IL6 approche les valeurs préopératoires.				
Micro perfusion du colon	Tous les groupes ont une diminution significative de la perfusion au niveau du colon après l'intervention. La diminution est significativement moins importante dans les groupes 1 et 2.				
Complications infectieuses	5 (10%)*	6 (12%)*	16 (32%)	15 (30%)	* p<0,02 et p<0,04 versus groupe 3 et 4
Complications non infectieuses	5	4	3	4	
Durée de l'antibiothérapie (jours)	6,2 ± 1,9 *	6,5 ± 1,3 *	8,9 ± 2,0	8,4 ± 1,8	* p<0,004 et p<0,005 versus groupe 3 et 4
Durée de l'hospitalisation (jours)	9,3 ± 3,1 *	9,5 ± 2,9 *	12,0 ± 4,5	12,2 ± 3,9	* p<0,0001 et p<0,0005 versus groupe 3 et 4
Décès	1	0	0	1	
Effets secondaires liés à la nutrition entérale : - crampes - diarrhées - vomissement - déplacement de sondes	14 3	6* 2	5* 4	7* 3	*p<0,001 versus groupe 1 NS Au total, 3 Au total, 5

DS : diminution significative

Etude¹⁶ GIANOTTI 2002

Objectif : Evaluer l'effet d'une immunonutrition préopératoire par rapport à une immunonutrition périopératoire et à un traitement conventionnel sans nutrition artificielle.

Méthodologie : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie programmée pour un cancer du tractus gastrointestinal chez des patients non dénutris (perte de poids inférieur à 10%).

Critères d'inclusion : cancer du tractus gastrointestinal histologiquement prouvé et chirurgie programmée.

Critères d'exclusion : perte de poids supérieure ou égale à 10% dans les 6 derniers mois, patients âgés de moins de 18 ans, altérations des fonctions pulmonaires, cardiovasculaires, rénales ou hépatiques, score de Karnofsky <60, femmes enceintes, infections en cours, désordres immunologiques.

Nombre de sujets inclus : 305.

Durée de suivi : 30 jours après l'hospitalisation.

Stratégies comparées : IMPACT en préopératoire et postopératoire, IMPACT uniquement en préopératoire et l'absence de supplémentation nutritionnelle :

¹⁶ Gianotti L et al. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1763-1770

- groupe 1 (groupe préopératoire n=102) : Oral Impact pendant les 5 jours précédents l'intervention (1 litre / jour), pas de support nutritionnel après la chirurgie.
- groupe 2 (groupe périopératoire n=101) : Oral Impact pendant les 5 jours précédents l'intervention (1 litre / jour) et Impact Enteral en postopératoire.
- groupe 3 (groupe contrôle n=102) : absence de nutrition artificielle.

Critère de jugement principal : taux d'infections postopératoires et durée d'hospitalisation postopératoire.

Critère de jugement secondaire : effets sur les paramètres nutritionnels, la fonction intestinale et la compliance.

Chez tous les patients ont été mesurés 6 jours avant l'intervention (J-6), le poids, l'indice de masse corporel (IMC), l'hémoglobine, le taux de protéines totale, d'albumine, de préalbumine, de lymphocytes circulants et d'arginine (également mesurée à J-1).

Toutes ces mesures ont été faites 6 jours et 1 jour (J-6 et J-1) avant l'intervention et 1 jour, 4 jours et 8 jours après l'intervention (J1, J4 et J8).

Résultats :

- Les trois groupes sont initialement comparables.
- Les patients ont été analysés en intention de traiter.

	Groupe préopératoire	Groupe périopératoire	Groupe contrôle	Remarques
Taux d'arginine à J-1 (i mol/l)	101,2 ± 20,8*	98,8 ± 17,5*	68,1 ± 12,4	* p<0,002 et < 0,005 versus groupe contrôle
Complications infectieuses	14 (14%)*	16 (16%) *	31 (30%)	* p<0,006 et p<0,02 vs contrôle
Complications infectieuses non	30	28	36	
Durée de l'antibiothérapie (jours)	6,0 ± 2,6*	6,3 ± 2,9*	9,2 ± 5,9	*p<0,01 et p<0,03 vs contrôle
Durée de l'hospitalisation (jours)	11,6 ± 4,7*	12,2 ± 4,1*	14,0 ± 7,7	*p<0,008 et p<0,03 vs contrôle
Décès	1	2	1	
Reprise de la fonction intestinale : 1 ^{ère} émission de gaz et de selles	3,5 et 5,4 jours*	2,8 et 4,3 jours	3,6 et 5,2 jours*	* p<0,0001 vs périopératoire
Perte de poids entre entrée 8 jours après l'intervention	5,2%	3%	4,8%	
Reprise d'une alimentation orale après l'intervention	6,7 jours	7,1 jours	7,3 jours	
Effets secondaires liés à la nutrition entérale : - crampes - diarrhées - vomissements	16* 3 1	42 patients 7 2	14* 3 2	* p<0,0001 vs périopératoire

Etude¹⁷ SENKAL 1999

Objectif : Evaluer l'efficacité et le rapport coût efficacité d'une immunonutrition périopératoire.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie programmée pour un cancer du tractus gastro-intestinal.

Critères d'inclusion : Patients âgés de 18 à 80 ans ayant un cancer du tractus gastro-intestinal histologiquement prouvé et une chirurgie programmée.

¹⁷ Senkal M et al. Arch Surg 1999 ; 134 : 1309-1316

Critères d'exclusion : Troubles métaboliques ou endocriniens, allergie, diathèse hémorragique, sepsis, maladies chroniques sévères préexistantes, traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie ou radiothérapie datant de moins de 3 mois.

Nombre de sujets inclus : 178 inclus et 154 analysés.

Durée de suivi : non renseigné

Stratégies comparées : Immunonutriments (Impact) versus nutriment ayant une formule isocalorique semblable à IMPACT mais non enrichie en arginine, oméga 3 et ARN.

Deux groupes :

- groupe IMPACT (n=78)
- groupe Contrôle (n=76) : formule isocalorique

Les 2 groupes de sujets reçoivent par voie orale 1 litre par jour d'une supplémentation nutritionnelle en plus de l'alimentation habituelle pendant au moins 5 jours précédant l'intervention et la même supplémentation en postopératoire précoce par voie entérale pendant 10 jours.

Critère de jugement principal : taux d'infections postopératoires à J+3 et J+5, le traitement et son coût et le rapport coût efficacité.

Résultats :

- 24 patients ont été exclus de l'analyse pour manque de compliance en préopératoire, intolérance en nutrition postopératoire, retrait du consentement ou violation du protocole.

- Les deux groupes sont initialement comparables

- La tolérance gastrointestinale des 2 formules est excellente dans les 2 groupes et aucune sortie d'étude n'est due à cette intolérance.

	Groupe IMPACT	Groupe contrôle	significativité
Complications postopératoires	10 (13%)	18 (24%)	NS
J+3	3	2	NS
> J+3	7	16	p<0,04
J+5	2	7	NS
Après	5	9	NS
Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	22,2 ± 4,1	26,8 ± 3,8	NS
Omega 3 (DHA, EPA)			
J-5	/	/	A J-5, pas de différence entre les groupes
J0	EPA = 0,66% DHA = 1,88%	0,25% 1,07%	p<0,04 p<0,04
J+1	EPA = 0,66%	0,18%	p<0,02
J+10	DHA = 2,30%	0,61%	p<0,005
Coût de la nutrition / patient	347 DM	49 DM	
Coût du traitement des complications / patient	964 DM	2688 DM	
TOTAL	1311 DM	2737 DM	
Coût / efficacité	1504 DM	3587 DM	Méthode de calcul non précisée

2. UNE ETUDE EST PRESENTEE DANS L'INDICATION CHIRURGIE ORL CANCEREUSE

Etude¹⁸ Snyderman 1999.

Objectif : Comparer l'effet d'une immunonutrition et d'une nutrition standard en péri opératoire sur les complications postopératoires infectieuses.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie oncologique curative pour un carcinome à cellules squameuses de grade II à IV de la cavité buccale, du pharynx ou du larynx..

Critères d'inclusion : Non renseigné.

Critères d'exclusion : Malabsorption, désordres immunologiques ou traitement immunosuppresseur, infections en cours et obésité morbide (>130% du poids idéal).

¹⁸ Snyderman CH et al. Laryngoscope 1999 ; 109 : 915-921

Nombre de sujets inclus : 136 patients randomisés. 129 patients analysés. 7 patients n'ont jamais reçu de traitement (patients non compliants ou résultats médicaux les rendant inéligibles).

Durée de suivi : non renseigné

Stratégies comparées : Quatre groupes :

- groupe I : Patients recevant IMPACT en préopératoire et postopératoire (n = ?)
- groupe II : Patients recevant IMPACT en postopératoire (n= ?)
- groupe III : Patients recevant une formule standard en préopératoire et postopératoire (n= ?)
- groupe IV : Patients recevant une formule standard en postopératoire (n= ?)

Note :

Le nutriment de formule standard utilisé n'est pas toujours le même (REPLETE, RESOURCE, ISOSOURCE, JEVITY, VIVONEX et OSMOLITE). REPLETE a été utilisé dans la majorité des cas (78%)

En préopératoire, pour le groupe I une formule orale expérimentale de IMPACT a été utilisée.

En préopératoire, les groupes I et III reçoivent 0,5 litre par jour d'un support nutritionnel pendant au moins 5 jours précédant l'intervention. En postopératoire tous les groupes reçoivent 1 litre par jour du support nutritionnel pendant au moins 7 jours.

Critère de jugement principal : taux d'infections postopératoires

Résultats :

- Une analyse des patients en intention de traiter (n=129) et une analyse des patients effectivement traités (n=85) ont été réalisées. Ont été observés 33 violations de protocole (absence ou erreur de traitement). Dans ce résumé seul les résultats en intention de traiter sont donnés ; les conclusions étant identiques avec les deux méthodes d'analyses.
- Pour comparer les traitements, les groupes I et II ont été regroupés en un groupe IMPACT (n=82) et les groupes III et IV en un groupe STANDARD (n=47). Quelque soit la méthode d'analyse utilisée, il s'est avéré que dans le groupe IMPACT plus de sujets ont été randomisés pour recevoir un support nutritionnel en préopératoire. Les deux groupes de traitement sont initialement comparables.

	Groupe IMPACT	Groupe STANDARD	significativité
Infections postopératoires 1)	19 (25%)	19 (41%)	p<0,02
Infections développées dans un site autre que le site chirurgical 2)	nr	Plus important	P = 0,008
Autres complications	nr	nr	NS
Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	15,3 ± 9,1	17,4 ± 11,9	NS
Durée d'hospitalisation en soins intensifs (jours)	7,2 ± 4	10,0 ± 11,6	NS
Paramètres biologiques (1 semaine après l'intervention)			
- albumine (g/dl) 3)	3,12 ± 0,43	2,94 ± 0,59	NS
- autres	nr	nr	NS

1) l'effet d'une nutrition préopératoire a été étudié : dans les 2 groupes de traitement, le support nutritionnel préopératoire ne modifie pas l'incidence des infections postopératoires. De même il n'y a pas de différence (p=0.87) dans les infections postopératoires entre les patients recevant des supports nutritionnels en pré et postopératoires, quel que soit le groupe Impact ou standard, et ceux recevant un support nutritionnel seulement en postopératoire.

2) Dans les 2 groupes la majorité des infections ont lieu dans un site autre que celui de l'opération.

3) Un taux d'albumine plus important (p=0,01) a été noté chez les patients recevant un nutrition pré et postopératoire.

3. UNE ETUDE EST PRESENTEE DANS L'INDICATION CHIRURGIE CARDIAQUE

Etude¹⁹ Tepaske 2001

Objectif : Montrer qu'un supplément nutritionnel immunomodulateur pris pendant au moins 5 jours avant une intervention de chirurgie cardiaque à haut risque peut améliorer les défenses préopératoires de l'hôte.

Méthodologie : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Indications ou pathologies des sujets inclus : chirurgie cardiaque programmée (pontage des artères coronaires) chez un sujet âgé de plus de 70 ans et/ou avec une fraction d'éjection de moins de 40% et/ou pour remplacement d'une valve mitrale.

Critères d'inclusion : NR

Critères d'exclusion : âge inférieur à 21 ans, grossesse, diabète de type I, désordre rénal et/ou hépatique sévère, traitement immunosuppresseur, cancer connu, traitement au long cours avec un AINS (excepté aspirine).

Nombre de sujets inclus : 50 patients

Durée de suivi :

Stratégies comparées : Deux groupes :

- Groupe traité : Oral IMPACT en préopératoire (n=25)
- Groupe contrôle : Formule nutritionnelle standard (n=25)

Les patients ont reçu au minimum 5 litres et au maximum 10 litres du support nutritionnel oral en plus de l'alimentation habituelle pendant 5 à 10 jours avant l'intervention.

Les sujets ventilés ou requérant une alimentation entérale en postopératoire sont alimentés soit avec formule immunomodulatrice soit avec une formule standard.

Critère de jugement principal : paramètres immunitaires mesurés par

- Expression des épitopes HLA-DR sur les monocytes
- Taux d'interleukine 6
- Hypersensibilité retardée (DHR : delayed hypersensitivity response)

Critère de jugement secondaire : nombre d'infections postopératoires et de dysfonction d'organe.

Résultats :

- Les patients sont analysés en per protocole
- 5 patients (2 dans le groupe traité et 3 dans le groupe contrôle) ont été exclus de l'analyse pour non prise de la dose minimum.
- 2 patients sont décédés (1 ans chaque groupe) pour infarctus du myocarde
- Les deux groupes sont initialement comparables et les paramètres immunologiques sont similaires dans les 2 groupes avant la supplémentation orale.

	Groupe IMPACT (n=23)	Groupe contrôle (n=22)	significativité
Infections postopératoires	4 (17%)	12 (54%)	P=0,01
DHR :			
- test HSR (réponse moyenne à la sortie de l'hôpital)	72%	13%	P=0,034
- nombre d'HSR augmenté à l'admission	9	1	P=0,01
- nombre d'HSR détérioré à la sortie	1	8	P=0,018
Nombre de HLA-DR épitopes			
- période préopératoire	Pas de diminution	Diminution	P=0,02
- période chirurgicale	Diminution	Diminution	NS
- période postopératoire			
Interleukine (pg/l)	225	274	P=0,03

¹⁹ Tepaske R et al. Lancet 2001 ; 358 : 696-701

Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	7,5	9,5	NS
Durée d'hospitalisation en soins intensifs (heures)	47	49	

- Deux paramètres témoins de fonctions organiques étaient significativement améliorés : consommation d'inotropes (et clairance de la créatinine).

4. Trois métaanalyses sont présentées

Etude Beale R et al²⁰

Objectif, question posée : Effet d'une nutrition entérale avec un immunonutriment dans une population générale de patients agressés.

Méthodologie :

- Recherche Medline de 1967 à 1998.
- Contact fabricants et auteurs des études.

Sélection d'études randomisées comparant une nutrition entérale avec un immunonutriment et une préparation standard.

Population cible : Patients agressés nécessitant une nutrition entérale.

Critères de jugement : mortalité, taux d'infection, durée d'hospitalisation, durée en soins intensif, nombre de jours de ventilation mécanique et nombre de jours de diarrhées.

Risque relatif (RR) :

RR < 1 = en faveur du groupe traité

RR > 1 = en faveur du groupe contrôle.

Résultat :

- 15 études ont été incluses et 12 analysées. Trois études ont été exclues : dans une étude les patients du groupe traité avaient significativement plus d'infections au début de l'étude que le groupe contrôle. Dans les deux autres études, les mêmes patients étaient déjà inclus dans deux études plus larges.
- Au total, 1482 patients ont été analysés en intention de traiter.
- Des analyses en sous groupes ont été réalisées pour les patients « médicaux », « chirurgicaux » et « traumatisés ».

Critères de jugement	Résultats
Mortalité	1 étude montre une diminution significative. Au total, pas d'effet sur la mortalité (RR = 1,05) et non hétérogénéité entre les études (p=0,55).
Taux d'infection 9 études	8 études montrent une diminution du taux d'infection dans le groupe traité. Au total, diminution significative du taux d'infection dans l'ensemble du groupe traité et dans le sous-groupe chirurgie traité (RR = 0,6 et 0,48). Non hétérogénéité entre les études (p=0,2). Résultats identiques après censure.
Durée de ventilation 5 études	Toutes les études montrent une diminution du nombre de jours de ventilation mécanique dans le groupe traité. Au total, diminution significative dans l'ensemble du groupe traité et dans le sous-groupe traumatisé. Non hétérogénéité entre les études (p=0,15). Résultats identiques après censure.
Durée d'hospitalisation 10 études	Diminution significative de la durée d'hospitalisation dans le groupe traité dans les 10 études. Au total, diminution significative dans l'ensemble du groupe traité et dans les sous groupes chirurgie et médical.

²⁰ Beale R et al. Crit Care Med 1999 ; 27 : 2799-2805

	Non hétérogénéité entre les études (p=0,7).
Durée de séjour en soins intensifs 6 études	Aucune réduction significative Non hétérogénéité entre les études (p=0,4).
Nombre de jours de diarrhée 3 études	Aucune augmentation d'effets secondaires de la nutrition a été observée dans le groupe traité. Pas de différence significative entre les groupes. Non hétérogénéité entre les études (p=0,7).

Etude Heyland DK et al²¹

Objectif : Evaluer l'effet d'une nutrition entérale avec un immunonutriment dans une population générale de patients gravement malades.

Méthodologie :

- Recherche dans 4 bases de données dont MEDLINE, EMBASE et COCHRANE de 1990 à 2000.
- Contact fabricants et auteurs des études

Sélection d'études randomisées comparant une nutrition entérale avec un immunonutriment et une préparation standard.

Population cible : Patients agressés nécessitant une nutrition entérale.

Critères de jugement principaux : mortalité et taux de complications infectieuses.

Critères de jugement secondaires : durée d'hospitalisation, durée de séjour en soins intensifs et nombre de jours avec ventilation mécanique.

Résultat :

- 22 études avec 2419 patients. 9 études ont été réalisées chez des patients programmés pour une chirurgie, 6 études chez des patients gravement malades polytraumatisés sévères, 5 études chez des patients en soins intensifs, 1 étude chez des patients sévèrement brûlés.

Résultats globaux :

Critères de jugement	Résultats
Mortalité	Pas d'avantage de l'immunonutrition sur la mortalité (RR = 1,10). Non hétérogénéité entre les études (p=0,54).
Taux d'infection 18 études	Moins de patients avec complications infectieuses dans le groupe immunonutrition (RR=0,66) Hétérogénéité entre les études (p<0,001).
Durée de ventilation	NR
Durée d'hospitalisation 17 études	Plus courte durée d'hospitalisation dans le groupe immunonutrition. Hétérogénéité entre les études (p<0,001).
Durée de séjour en soins intensifs	NR
Nombre de jours de diarrhée	NR

Résultats par sous groupe :

Etant donné l'hétérogénéité pour les critères complications infectieuses et durée d'hospitalisation, une analyse en sous groupe a été effectuée.

- Les essais utilisant des formules contenant une forte teneur en Arginine (IMPACT et IMMUNAID) ont été comparés aux essais utilisant des formules à faible teneur.

²¹ Heyland DK et al. JAMA 2001 ; 286 : 944-953

Critères de jugement	Forte teneur en Arginine	Faible teneur en arginine	Différence entre les sous groupes
Mortalité	Pas de différence (RR=1,05)	Plus forte mortalité (RR=2,13)	P=0,06
Taux d'infection 18 études	Diminution significative (RR=0,55)	Pas de différence (RR=1,27)	P=0,01
Durée de ventilation			
Durée d'hospitalisation 17 études	Diminution significative	Plus longue durée	P=0,008
Durée de séjour en soins intensifs			
Nombre de jours de diarrhée			

- Comparaison des études avec patients gravement malades et patients programmés pour chirurgie :

Critères de jugement	Patient gravement malades	Patients programmés pour chirurgie	Différence entre les sous groupes
Mortalité	Pas de différence (RR=1,18)	Pas de différence (RR=0,99)	P=0,7
Taux d'infection 18 études	Pas de différence (RR=0,96)	Diminution significative (RR=0,53)	P=0,003
Durée d'hospitalisation 17 études	Diminution significative	Diminution significative	P=0,95

- La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant 9 paramètres susceptibles d'influencer celle-ci. La qualité de chaque étude a été scorée de 0 à 14. Comparaison des études avec un score méthodologique inférieur à 8 et les études avec un score supérieur à 8.

Critères de jugement	Score < 8	Score > 8	Différence entre les sous groupes
Mortalité	Mortalité plus faible (RR=0,74)	RR=1,19	P=0,06
Taux d'infection 18 études	Pas de différence (RR=1,01)	Diminution (RR=0,53)	P=0,01
Durée d'hospitalisation 17 études	Pas de différence	Diminution significative	P=0,3

- Dans le sous-groupe patients agressés, une analyse des effets de l'immunonutrition sur la mortalité, les complications infectieuses et les durées d'hospitalisation en soins intensifs et la ventilation mécanique a été réalisée.

Critères de jugement	Résultats
Mortalité	Pas d'effet (RR=1,18)
Taux d'infection	Pas d'effet (RR=0,96)
Durée d'hospitalisation	Diminution

Les résultats de ce sous-groupe ne sont pas détaillés ; les patients ne correspondant pas aux indications de la demande de remboursement.

Etude Heys SD et al.²²

Objectif : Comparer les effets d'une nutrition entérale standard et d'une nutrition entérale supplémentée en immunonutriments sur la mortalité, la morbidité et la durée d'hospitalisation.

Méthodologie :

- Recherche dans la base de donnée MEDLINE de 1990 à 1998.

Population cible : Patients agressés nécessitant une nutrition entérale.

Critères de jugement principaux : complications infectieuses majeures et décès.

Critères de jugement secondaires : durée de séjour en soins intensifs ou durée d'hospitalisation.

Résultats :

- 11 études randomisées avec un total de 1009 patients. 6 études ont été réalisées chez des patients ayant une chirurgie programmée pour un cancer du tractus gastrointestinal, 4 études chez des patients agressés et une étude chez des patients brûlés.
- 7 études évaluaient les effets du produit IMPACT versus régime standard
- Chez les patients programmés pour une chirurgie, la nutrition a été donnée seulement en postopératoire.

Critères de jugement	Résultats
Complications infectieuses 9 études	Diminution significative ou substantielle dans le groupe immunonutrition (OR=0,47) Non hétérogénéité entre les études (p=NS).
Pneumonie nosocomiale 8 études	L'utilisation d'immunonutriments n'est pas associé à une diminution significative du risque de développer une pneumonie nosocomiale. Non hétérogénéité entre les études (p=NS).
Mortalité 11 études	Pas d'avantage de l'immunonutrition sur la mortalité (OR = 1,77). Non hétérogénéité entre les études (p=NS).
Durée d'hospitalisation 8 études	Diminution significative dans le groupe immunonutrition. Non hétérogénéité entre les études (p=NS).

Une analyse dans le sous groupe patients avec cancer du tractus gastrointestinal a été réalisée ; les résultats sont similaires à ceux observés dans la totalité des patients.

²² Heys SD et al. Annals of surgery 1999 ; 229(4) : 467-477.