

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
8 septembre 2015

CONCLUSIONS

TUTOMESH, implant biologique de renfort de paroi

Demandeur : TUTOGEN MEDICAL France

Fabricant : TUTOGEN MEDICAL GmbH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Réparation ou renfort pariétal lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé, en l'absence de possibilité de fermeture directe
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : • l'intérêt thérapeutique de TUTOMESH, lors d'interventions en milieu septique en l'absence de possibilité de fermeture directe, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies concernées.
Comparateur(s) retenu(s) :	Chirurgie de réparation pariétale simple (sans renforcement)
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	• Avis de la CNEDiMTS en date du 28 janvier 2014 relatif à TUTOMESH. • 3 études spécifiques de TUTOMESH : ○ Une étude multicentrique prospective randomisée. Cette étude avait pour objectif de comparer le traitement de hernies inguinales, de hernies ombilicales et d'éventrations par pariétorraphie simple, à la réparation pariétale renforcée par TUTOMESH, lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé. 134 patients ont été inclus dans 20 centres français et suivis pendant 1 an. ○ 1 étude rétrospective, monocentrique et comparative, portant sur 152 patients ayant nécessité la réparation d'une hernie ventrale dont 38 ayant été traités avec le renfort d'un implant d'origine biologique TUTOMESH. Le suivi moyen est de 12 mois (intervalle de confiance non précisé). ○ 1 série de cas rétrospective, portant sur 48 patients ayant été traités par TUTOMESH pour la reconstruction pariétale suite à l'apparition d'une hernie. Le suivi des patients est de 22 mois en moyenne [1 ;48]. • 11 études non spécifiques.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	TUTOMESH est réservé aux situations cliniques pour lesquelles la chirurgie par fermeture directe en milieu septique n'est pas réalisable.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible des patients nécessitant une réparation ou un renfort pariétal, lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé et pour lesquelles une fermeture directe est impossible, ne peut pas être estimée. L'utilisation de TUTOMESH devrait être exceptionnelle.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèle		Référence
TUTOMESH	120 x 200 mm	68444
TUTOMESH	120 x 160 mm	68443
TUTOMESH	80 x 120 mm	68442
TUTOMESH	60 x 80 mm	68441
TUTOMESH	40 x 50 mm	68440
TUTOMESH OVAL	100 x 160 mm	68543
TUTOMESH OVAL	110 x 180 mm	68540
TUTOMESH OVAL	120 x 200 mm	68541
TUTOMESH OVAL	130 x 220 mm	68542

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Double emballage stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Réparation ou renfort pariétal lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est la réparation pariétale simple (sans renforcement).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR de TUTOMESH¹.

En janvier 2014, la CNEDiMTS avait accordé un SA suffisant dans une indication identique à celle revendiquée dans cette nouvelle demande. Aucune amélioration du service attendu n'avait été attribuée (ASA de niveau V) par rapport à la chirurgie de réparation pariétale simple (sans renforcement).

Depuis cet avis, TUTOMESH n'a pas été inscrit à la LPPR.

¹ Avis de la CNEDiMTS en date du 28 janvier 2014 relatif à la demande d'inscription sur la LPPR de TUTOMESH.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/tutoplast_28_janvier_2014_4336.pdf

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV Rheinland LGA Products GmbH n° 0197, Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif TUTOMESH est une prothèse biologique de renforcement pariétal. Il est constitué de fibres de collagène non réticulé de péricarde bovin formant une membrane. La membrane est finement perforée à distance régulière afin de permettre le passage des fluides dans la cavité abdominale.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La bioprothèse TUTOMESH a un rôle de renforcement pariétal en chirurgie digestive. Elle vise à compenser la défaillance musculo-aponévrotique et agit comme une trame ou matrice supportant le tissu lors de sa reconstruction. Au fur et à mesure de la cicatrisation, l'implant est progressivement remplacé par le tissu conjonctif du patient. Elle est destinée à des sites septiques ou potentiellement septiques.

03.4. ACTES

La pose de TUTOMESH a lieu lors de la réalisation d'actes thérapeutiques effectués en chirurgie générale, digestive ou viscérale, septiques ou potentiellement septiques pouvant nécessiter un renfort pariétal. Ces actes sont inscrits à la CCAM.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

La précédente évaluation¹ reposait sur l'étude de Nocca et al.⁸ ; deux nouvelles études spécifiques, fournies par le demandeur, soutiennent la demande.

Outre ces données, 21 études cliniques non-spécifiques ont été fournies dont 11 ont été retenues. Les études précliniques^{2,3} et les publications^{4,5,6,7} non liées à une étude clinique n'ont pas non plus été retenues.

² Pascual G, Sotomayor S, Pérez-López P, Buján J, Bellón JM. Histol Histopathol. Long term behavior of biological prostheses used as abdominal wall substitutes. 2014;29(1):139-49.

³ Pascual G, Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Sotomayor S, Bellón JM. Postimplantation host tissue response and biodegradation of biologic versus polymer meshes implanted in an intraperitoneal position. Surg Endosc. 2014;28(2):559-69.

⁴ Leppäniemi A, Tukiainen E. Reconstruction of complex abdominal wall defects. Scand J Surg. 2013;102(1):14-9.

⁵ Novitsky YW. Biology of biological meshes used in hernia repair. Surg Clin North Am. 2013;93(5):1211-5.

⁶ Bower C, Roth JS. Economics of abdominal wall reconstruction. Surg Clin North Am. 2013;93(5):1241-53.

⁷ Mariette C, Wind P, Micelli Lupinacci R, Tresallet C, Adham M, Arvieux C, Benoist S et al. Practice patterns in complex ventral hernia repair and place of biological grafts: a national survey among French digestive academic surgeons. J Visc Surg. 2014;151(1):9-16.

Données spécifiques

Etude de Nocca et al.⁸ multicentrique, prospective, randomisée, relative à TUTOMESH. Cette étude avait pour objectif de comparer le traitement de hernies inguinales, de hernies ombilicales et d'événtrations par pariétorrhaphie simple (Groupe A) *versus* réparation pariétale renforcée par TUTOMESH (Groupe B), lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.

134 patients ont été inclus dans 20 centres français et suivis pendant 1 an (groupe A : 65 patients, groupe B : 69 patients).

- Caractéristiques des patients :

Lors du bilan pré-opératoire, les caractéristiques des deux groupes étaient comparables.

Cinquante patients (77%) dans le groupe A et 48 patients (70%) dans le groupe B avaient un antécédent ou une pathologie en rapport avec la hernie ou événtration traitée lors de l'étude, en majorité de type chirurgical (71%). Dans chaque groupe, la majorité des patients avaient des signes potentiels d'infection pré-opératoire (92,31% vs 86,96% respectivement). La fréquence des occlusions intestinales était de 26% (17 patients) dans le groupe A et de 34% (24 patients) dans le groupe B (différence non significative).

Des prélèvements microbiologiques per-opératoires au niveau de la zone suspecte d'infection ont été effectués chez 36 patients (56%) dans le groupe A et 51 patients (74%) du groupe B (différence significative). Ces prélèvements se sont révélés positifs chez 12 patients (33%) vs 13 patients (26%).

En per-opératoire, la proportion de patients ayant eu une réparation du tube digestif ou un drainage était plus importante dans le groupe B mais les différences n'étaient pas significatives. La proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie était de 78% vs 84%.

- Critère principal :

Dix (10) patients sont sortis de l'étude avant le 1^{er} mois postopératoire (pour 4, les données étaient incomplètes, parmi les 6 autres : 5 décès et 1 retrait de consentement).

L'analyse en ITT montre qu'à 30 jours, une récurrence et/ou une infection étaient survenues chez 15/65 patients (groupe A) vs 12/69 (groupe B) $p=0,455$; la différence n'était pas significative entre les deux groupes.

- Critères secondaires :

A 1 an, 120 patients étaient toujours suivis.

- Taux de complications (récurrences et/ou infections) à 1 an :

- Les patients n'ayant pas récidivé étaient censurés à la date de leurs dernières nouvelles. Aucune infection n'a été rapportée après le 30^{ème} jour.
- A 1 an, 20 complications étaient survenues dans le groupe A (65 patients) vs 14 dans le groupe B (69 patients). Le Hazard Ratio calculé était de : $HR=0,667$, $IC95\% [0,337-1,321]$, $p=0,245$. Il n'y avait pas de différence significative entre les survies sans complication des deux groupes de réparation pariétale.

- Douleur : il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

- Qualité de vie : le questionnaire a été rempli à un an par 53/118 (45%) patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

⁸ Etude non publiée. Protocole et rapport d'étude fournis.

- Impact socio-économique : il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le nombre de jours passés dans les différents services au cours du 1^{er} mois après l'intervention.

Cette étude ne rapporte pas de différence significative en termes de complications postopératoires (récidives et/ou infections) à 30 jours par rapport à la réparation pariétale simple. Le critère de jugement n'est pas discriminant : les deux techniques de réparation devraient être comparées par leur taux de récurrence, le bénéfice théorique attendu de TUTOMESH étant d'éviter les récurrences sans augmenter le taux de complications infectieuses.

Cette étude comporte par ailleurs des insuffisances méthodologiques. Notamment les conditions de validité d'application des tests statistiques ne sont pas vérifiées pour les analyses secondaires ; pour celles-ci, le rapport d'étude fait état d'analyses multiples sans ajustement du risque de première espèce. De plus, le dossier fait état d'un recueil des données à M12 par téléphone alors qu'un examen clinique est prévu au protocole ; un biais d'évaluation de la récurrence comme de la survenue d'une infection ne peut être exclu.

Les caractéristiques des patients ne sont pas suffisamment précisées, notamment l'importance de la contamination initiale et la taille du défaut pariétal justifiant l'utilisation d'un renfort.

Enfin, les analyses ne discriminent pas les complications en fonction de la localisation de la hernie alors que les fréquences de récurrence attendues sont distinctes.

Néanmoins, cette étude indique la faisabilité de l'utilisation des implants de paroi TUTOMESH lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé.

Etude de Gurrado et al.⁹, monocentrique, rétrospective et comparative, portant sur 152 patients ayant nécessité la réparation d'une hernie ventrale et répartis en trois groupes : 76 ayant été traités par pariétoraphie simple (groupe A), 38 ayant été traités avec le renfort d'un implant synthétique (groupe B) et 38 ayant été traités avec le renfort d'un implant d'origine biologique TUTOMESH (Groupe C). Le suivi moyen est de 12 mois (Intervalle de confiance non précisé).

Le critère de jugement principal n'est pas distingué. Les interventions s'échelonnent entre 2002 et 2012 ; l'emploi des implants biologiques aurait eu lieu principalement entre 2007 et 2012. Les patients ayant des hernies trop importantes, pour lesquels une pariétoraphie simple n'était pas possible, ont été exclus.

Dans le groupe C, pour 26/38 patients, la plaie était considérée comme potentiellement contaminée ou sale alors que dans le groupe A, ce taux était de 36/78 patients.

Le nombre de patients recensés ayant subi des complications était inférieur chez les patients ayant bénéficié de TUTOMESH (7/38, dont 1 infection) que chez les patients ayant bénéficié d'une pariétoraphie sans renfort (34/76, dont 28 infections et 11 récurrences).

Le nombre de patients exclus de l'étude n'est pas précisé. De plus, le nombre de patients pour lesquels le suivi a été d'un an n'est pas précisé, en particulier pour les patients dont les plaies sont potentiellement contaminées ou sales. Des analyses multiples ont été réalisées sans que l'analyse statistique ne prévoie d'ajustement.

Etude d'Ambra et al.¹⁰, rétrospective, portant sur une série de 48 patients ayant reçu TUTOMESH pour la reconstruction pariétale suite à l'apparition d'une hernie. Le suivi des patients est compris entre 1 et 48 mois (moyenne = 22 mois).

⁹ Gurrado A, Franco IF, Lissidini G, Greco G, De Fazio M, Pasculli A, Girardi A et al. Impact of pericardium bovine patch (TUTOMESH) on incisional hernia treatment in contaminated or potentially contaminated fields: retrospective comparative study. *Hernia*. 2015;19(2):259-66.

¹⁰ D'Ambra L, Berti S, Feleppa C, Magistrelli P, Bonfante P, Falco E. Use of bovine pericardium graft for abdominal wall reconstruction in contaminated fields. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(7):171-6.

Dans 34 cas, l'éventration fait suite au traitement d'une péritonite. Les 14 autres implantations sont dues au remplacement d'un implant de paroi infecté.

Ont été observés 1 décès (dû à une défaillance multiviscérale), 4 cas de récurrence dont deux à 4 et 6 mois traités par la mise en place d'un implant de paroi synthétique et deux autres à 10 et 12 jours traités par VAC-thérapie. On note également 3 séromes et 2 déhiscences de la plaie pour lesquels le traitement n'est pas précisé.

Le suivi très court (1 mois au minimum) de certains patients ne permet pas d'exclure la survenue d'une complication et d'une récurrence postérieures à la fin de suivi alors que celles-ci ont été décrites jusqu'à 12 mois dans cette étude.

La série de cas de Cavallaro et al.¹¹ rapportant l'utilisation de TUTOMESH chez 2 patients n'a pas été prise en compte en raison du nombre de patients.

Données non spécifiques

Parmi les données non spécifiques, quatre revues systématiques ont été fournies.

Revue systématique de Cross et al.¹² Elle a inclus 16 articles relatifs à l'utilisation de 6 implants de renfort de paroi d'origine biologique. La recherche de publications a été réalisée indépendamment par 3 personnes dans la base de données PubMed ; les mots clefs utilisés étaient uniquement les noms commerciaux des implants biologiques. La période de recherche s'achève en juillet 2012. Au total, 554 patients ont participé à ces études ; leurs plaies étaient contaminées ou infectées. Leur suivi moyen est compris entre 6 et 52 mois.

Dans les études dont les effectifs sont supérieurs à 30 sujets, le taux de récurrence est compris entre 6 et 30% tandis que les infections sont comprises entre 0 et 63% ; les différents types de hernies ne sont pas distingués.

L'analyse n'a pas pu prendre en compte les différentes techniques chirurgicales utilisées du fait de leur variabilité ou du manque de description dans les articles retenus.

Revue systématique de Ferzoco¹³. Elle a inclus 11 articles relatifs à l'utilisation de 6 implants de renfort de paroi d'origine biologique pour la réparation de hernies apparues au niveau d'une incision ventrale. La recherche de publications a été réalisée dans les bases de données Medline, Embase et Cochrane ; les mots clefs utilisés sont précisés dans la publication. La période de recherche s'achève en janvier 2012. Au total, 667 patients ont participé à ces études ; les plaies des patients inclus n'étaient pas uniquement potentiellement contaminées, contaminées ou sales. Leur suivi moyen est compris entre 7 et 22 mois.

Dans les études (n=5/11) dont les effectifs sont supérieurs à 30 sujets ayant des plaies infectées ou potentiellement infectées, le taux de récurrence est compris entre 16 et 30% tandis que les infections, lorsqu'elles sont renseignées, sont comprises entre 33 et 51% ; chez ces patients, le taux d'explantation des implants (renseigné dans 3/5 études) est compris entre 8 et 23%.

Les revues de Cross et al. et de Ferzoco ont en commun 8 études.

Revue systématique de Bellows et al.¹⁴ a inclus 60 articles relatifs à l'utilisation de 10 implants de renfort de paroi d'origine biologique. La recherche de publications a été réalisée dans les bases de données PubMed, Embase et Cochrane ; les mots

¹¹ Cavallaro A, Lo Menzo E, Di Vita M, Zanghi A, Cavallaro V, Veroux PF, Cappellani A. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields. *World J Gastroenterol.* 2010;16(15):1928-33.

¹² Cross W, Kumar A, Chandru Kowdley G. Biological mesh in contaminated fields--overuse without data: a systematic review of their use in abdominal wall reconstruction. *Am Surg.* 2014;80(1):3-8.

¹³ Ferzoco SJ. A systematic review of outcomes following repair of complex ventral incisional hernias with biologic mesh. *Int Surg.* 2013;98(4):399-408.

¹⁴ Bellows CF, Smith A, Malsbury J, Helton WS. Repair of incisional hernias with biological prosthesis: a systematic review of current evidence. *Am J Surg.* 2013;205(1):85-101.

clefs utilisés sont précisés dans la publication. La période de recherche s'achève en octobre 2011. Au total, 1212 réfections de paroi ont été analysées dans ces études ; tous les types de plaies ont été inclus. Leur suivi moyen est compris entre 5 et 60 mois.

Dans les études (n=16) dont les effectifs sont supérieurs à 30 sujets, le taux de récurrence est compris entre 0 et 40% tandis que les infections ne sont pas décrites pour chaque étude mais 157 événements pour 1212 implants ont été recensés. Les explantations ont concerné 25/1212 implants.

Revue systématique de Peppas et al.¹⁵ a inclus 28 articles relatifs à l'utilisation d'implants de renfort de paroi d'origine biologique en chirurgie abdominale ou pelvienne. Seules 7 études ont été réalisées dans un environnement contaminé. La recherche de publications a été réalisée indépendamment par 2 personnes dans les bases de données PubMed et Scopus ; les mots clefs utilisés sont précisés dans la publication. Au total, 385 réfections de paroi ont été analysées dans ces études. Leur suivi moyen est compris entre 14 et 52 mois.

Dans les 6 études dont les effectifs sont supérieurs à 30 sujets, le taux de récurrence est compris entre 0 et 24% tandis que les infections ne sont pas décrites pour chaque étude.

Les résultats rapportés par ces revues systématiques ne permettent pas d'isoler de résultats probants d'emploi de membranes biologiques dans le contexte clinique d'utilisation de TUTOMESH par rapport à la pariétorrhaphie simple (sans renforcement). Outre ces revues, sept études cliniques non spécifiques ont également été fournies ; parmi les patients recrutés, certains ont reçu une membrane biologique en situation potentiellement contaminée ou sale.

Etude de Clemens et al.¹⁶ rétrospective, monocentrique et comparative. Elle compare l'évolution de 120 patients consécutifs ayant pour 69 d'entre eux un implant d'origine porcine et pour 51 autres un implant d'origine bovine dans le cadre d'une réfection de la paroi abdominale ; seules 16/120 plaies étaient décrites comme contaminées. Le temps de suivi moyen est de 21 +/- 9,9 mois.

Le taux de complications est de 31/69 pour les matrices d'origine porcine contre 13/51 pour celles d'origine bovine. Parmi celles-ci, les infections n'ont pas été distinguées des autres complications médicales. Par contre, les abcès ont été de 2/69 et 5/51 respectivement.

Pour les complications chirurgicales, le manque de puissance de l'étude a été déterminé post hoc ; les conclusions ne sont donc pas interprétables.

Aucune différence entre les deux types d'implants n'est mesurée en termes de récurrence ou d'apparition de sérome. Toutefois le nombre de sujets nécessaires pour montrer cette différence n'ayant pas été calculé, le manque de puissance de l'étude ne peut être exclu.

Etude de Lupinacci et al.¹⁷ rétrospective, multicentrique et non comparative. Elle a évalué la fréquence des complications de 42 patients consécutifs ayant été implantés avec un implant de renfort de paroi d'origine porcine (STRATTICE ou PERMACOL) dans le cadre d'une reconstruction de la paroi abdominale. Les plaies étaient classées comme contaminées ou sales pour 19/42 patients. Le suivi était en moyenne de 8 mois [2 ;27]. Il y a eu 4/42 récurrences et 8/42 patients ont eu un abcès.

¹⁵ Peppas G, Gkegkes ID, Makris MC, Falagas ME. Biological mesh in hernia repair, abdominal wall defects, and reconstruction and treatment of pelvic organ prolapse: a review of the clinical evidence. *Am Surg.* 2010;76(11):1290-9.

¹⁶ Clemens MW, Selber JC, Liu J, Adelman DM, Baumann DP, Garvey PB, Butler CE. Bovine versus porcine acellular dermal matrix for complex abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):71-9.

¹⁷ Lupinacci RM, Gizard AS, Rivkine E, Debove C, Menegaux F, Barrat C et al. Use of a bioprosthetic mesh in complex hernia repair: early results from a French multicenter pilot study. *Surg Innov.* 2014;21(6):600-4.

Le suivi très court (2 mois) de certains patients (nombre indéterminé) ne permet pas d'exclure la survenue d'une complication et d'une récurrence postérieures à la fin de suivi alors que celles-ci sont rapportées ici jusqu'à 18 mois.

Etude de Choi et al.¹⁸, rétrospective. Elle est fondée sur l'analyse du registre de données du National Surgical Quality Improvement aux Etats Unis. 33832 patients ont reçu un implant de réparation de paroi suite à la survenue d'une hernie abdominale entre janvier 2005 et avril 2010. Un groupe contrôle de 30106 patients pour lesquels la réparation de la paroi abdominale a été faite sans implant a été constitué à partir de la même base de données. Le suivi a été de 30 jours post-opératoires. Les patients de chaque groupe ont été distingués en fonction du type de plaie (propre, potentiellement contaminée ou contaminée).

Type de plaie	Réfection sans renfort de paroi			Réfection avec renfort de paroi		
	Propre	Potentiellement contaminée	Contaminée	Propre	Potentiellement contaminée	Contaminée
Nombre de cas	26758	2842	506	29931	3879	22
1 récurrence ou plus	2079 (7,8%)	498 (17,5%)	158 (31,2%)	2100 (4,9%)	821 (21,2%)	6 (27,3%)

Lorsque le site est potentiellement contaminé, l'utilisation d'un implant de réparation de paroi est associée à un risque supérieur de récurrence. Toutefois la nature du type d'implant (synthétique ou biologique) n'est pas précisée. Le nombre de patients ayant reçu un implant de paroi en terrain contaminé est par ailleurs faible. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur l'impact des implants biologiques.

Etude de DeNoto III et al.¹⁹, rétrospective. Elle s'appuie sur une base de données américaine Truven Health Analytics MarketScan qui recense les réclamations adressées aux assurances.

744 patients ont été opérés durant les 6 premiers mois de l'année 2008 suite à la formation d'une hernie abdominale. Le suivi de chaque cas est de 18 mois.

Les types de hernie ont été séparés selon la classification du Ventral Hernia Working Group. Il y avait 538 patients ayant des hernies de grade 3, potentiellement contaminées, et 202 patients ayant des hernies de grade 4, contaminées.

Pour les hernies de grade 3, 56/538 patients ont reçu un implant d'origine animale et 268/538 un implant synthétique. Pour les hernies de grade 4, 121/202 patients ont reçu un implant d'origine animale et aucun implant synthétique. Les événements survenus au cours du suivi sont synthétisés dans le tableau suivant :

		Implant d'origine animale	Implant synthétique	Réparation sans implant
Hernie de grade 3	N	56	268	214
	Infection	4 (7%)	70 (26%)	21 (10%)
	Récurrence de hernie	9 (16%)	62 (23%)	39 (18%)
	Nombre de patients ayant eu au moins une complication	10 (18%)	99 (37%)	52 (24%)
Hernie de grade 4	N	121	0	81
	Infection	12 (10%)	-	9 (11%)
	Récurrence de hernie	16 (13%)	-	14 (17%)
	Nombre de patients ayant eu au moins une complication	26 (22%)	-	19 (24%)

¹⁸ Choi JJ, Palaniappa NC, Dallas KB, Rudich TB, Colon MJ, Divino CM. Use of mesh during ventral hernia repair in clean-contaminated and contaminated cases: outcomes of 33,832 cases. Ann Surg. 2012;255(1):176-80.

¹⁹ DeNoto G III, Reaven N, Funk S. Ventral hernia: retrospective cost analysis of primary repair, repair with synthetic mesh, and repair with acellular xenograft implant. Open Access Surgery. 2013;6:23-32.

Etude de Diaz²⁰, rétrospective et non comparative. Elle a inclus 75 patients pour lesquels une réfection de la paroi abdominale par une membrane biologique d'origine humaine a été effectuée. Le suivi moyen des patients est de 275 jours.

Dans 11/75 cas, la plaie était classée comme étant contaminée ou sale.

Le critère de jugement principal portait sur la survenue d'une infection du site opératoire qui a eu lieu chez 25/75 patients. Cinq ablations de membranes ont été recensées au cours du suivi. De plus, 12/75 récurrences de hernie ont eu lieu.

Etude de Han²¹ rétrospective et non comparative. Elle a inclus 63 patients pour lesquels une réfection de la paroi abdominale par une membrane biologique d'origine humaine a été effectuée. Le suivi médian des patients est de 43 mois [24 ;69].

La plaie était classée comme étant contaminée ou infectée pour tous les patients.

Aucun critère de jugement principal n'est décrit.

En fin de suivi, 10 récurrences de hernie et 8 renflements sont décrits ; une infection est également rapportée.

Etude de Shah²², rétrospective et monocentrique. Elle porte sur 58 patients ayant reçu entre janvier 2002 et février 2009 un implant de renfort de paroi d'origine humaine ou porcine dans le cadre d'une réparation complexe d'une hernie ventrale ou parastomale.

Pour 27/58 patients, la réparation fait suite à une infection d'un précédent implant et pour 25/58, une fistule entérocutanée est associée à la hernie. Seules les données de 43/58 patients étaient exploitables avec 1 an de suivi.

Aucune information sur les autres patients n'est disponible ; ils ont été perdus de vue.

Chez les 43 patients disponibles, les taux de récurrence ont été de 6/21 pour les implants d'origine humaine, de 1/5 pour les implants réticulés d'origine porcine et de 4/17 pour ceux non réticulé d'origine porcine. Les taux d'infection et d'explantation ne sont pas rapportés car ils ont été calculés pour l'ensemble des 58 patients sans que la durée du suivi disponible des patients perdus de vue ne soit documentée.

Des complications sont décrites chez 42/58 patients.

L'étude de Coccolini et al.²³ n'est pas retenue en raison de l'absence de précision sur les centres participants et sur les patients éligibles non inclus car le taux d'exhaustivité ne peut pas être déterminé et un biais de recrutement des patients ne peut pas être exclu.

L'étude de Itani et al.²⁴ n'a pas été retenue en raison du nombre important de patients (25%) n'ayant pas achevé le suivi prévu. De plus, les résultats rapportés en intention de traiter ne prennent pas en compte les absences de résultat connu des patients non suivis comme des échecs. Les incidences rapportées ne sont donc pas interprétables.

Les études de Siddique et al.²⁵, d'Alaadeen et al.²⁶ et de Berger et al.²⁷ n'ont pas été retenues en raison de leur caractère exploratoire.

²⁰ Diaz JJ Jr, Guy J, Berkes MB, Guillaumondegui O, Miller RS. Acellular dermal allograft for ventral hernia repair in the compromised surgical field. *Am Surg.* 2006;72(12):1181-7.

²¹ Han JG, Pang GY, Wang ZJ, Zhao Q, Ma SZ. The combined application of human acellular dermal matrix and vacuum wound drainage on incarcerated abdominal wall hernias. *Int J Surg.* 2014;12(5):452-6..

²² Shah BC, Tiwari MM, Goede MR, Eichler MJ, Hollins RR, McBride CL, Thompson JS, Oleynikov D.

Not all biologics are equal! *Hernia.* 2011;15(2):165-71.

²³ Coccolini F, Poiasina E, Bertoli P, Gossetti F, Agresta F, Dassatti MR et al. The Italian Register of Biological Prostheses. *Eur Surg Res.* 2013;50(3-4):262-72

²⁴ Itani KM, Rosen M, Vargo D, Awad SS, Denoto G 3rd, Butler CE; RICH Study Group. Prospective study of single-stage repair of contaminated hernias using a biologic porcine tissue matrix: the RICH Study. *Surgery* 2012;152(3):498-505.

²⁵ Siddique K, Shrestha A, Basu S. Multi-staged repair of contaminated primary and recurrent giant incisional herniae in the same hospital admission: a proposal for a new approach. *Hernia.* 2014;18(1):57-63

²⁶ Alaadeen DI, Lipman J, Medalie D, Rosen MJ. The single-staged approach to the surgical management of abdominal wall hernias in contaminated fields. *Hernia.* 2007;11(1):41-5.

L'article de Bellows et al.²⁸ comparant le devenir de patients ayant reçu des implants de réfection de paroi de marques différentes n'a pas été retenu car il ne rapporte que les résultats préliminaires d'une étude.

L'étude de Ledgerwood²⁹ n'est pas prise en compte en raison de l'ancienneté de l'étude et du faible nombre de patients inclus.

La revue de Poussier et al.³⁰ n'est pas décrite car la méthode de recherche des articles n'est pas précisée.

La revue de Shankaran et al.³¹ n'a pas été retenue car la méthode de sélection des articles est imprécise ; les résultats des études sont rapportés de manière parcellaire.

La revue systématique de Hiles³² n'a pas été prise en compte car la période de recherche s'achève en mars 2008. Les revues de Cross¹², Ferzoco¹³ et Bellows¹⁴ décrites ci-dessus portent sur des études plus récentes.

Les revues systématiques et études non spécifiques rapportent chez les patients ayant reçu un implant de renfort d'origine biologique des taux très variables d'infection (jusqu'à 63%) mais également de récurrence de hernie (jusqu'à 40%) ; le type de hernie considéré n'est pas toujours décrit. Les études comparant les réfections de paroi avec ou sans utilisation d'implant en milieu contaminé ou potentiellement contaminé ne montrent pas d'intérêt à l'utilisation des implants biologiques.

Ces études ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt des implants de renfort biologiques comparativement à la chirurgie sans implant de renfort en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.

S'agissant des études spécifiques à TUTOMESH, comparativement à l'avis rendu en 2014¹, deux nouvelles études sont disponibles ; celles-ci confirment la faisabilité d'utilisation des implants TUTOMESH pour la réfection de paroi en milieu contaminé. Leur méthodologie en limite toute interprétation.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le demandeur précise qu'aucun signalement de matériovigilance n'a été rapporté en France sur les 53 unités vendues au cours des 3 dernières années (entre le 1er janvier 2012 et le 1er août 2014). Il ne fait état d'aucun signalement émanant d'autres pays.

Les études soutenant la demande ne permettent pas d'établir l'efficacité de TUTOMESH, le bénéfice thérapeutique attendu de TUTOMESH étant d'éviter les récurrences pariétales sans augmenter le taux d'infection. Ces études ont par ailleurs des insuffisances méthodologiques, notamment l'absence de discrimination du critère de jugement principal et l'imprécision des caractéristiques des patients. Néanmoins, elles indiquent la faisabilité de l'utilisation des implants de paroi TUTOMESH lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé.

²⁷ Berger RL, Li LT, Hicks SC, Davila JA, Kao LS, Liang MK. Development and validation of a risk-stratification score for surgical site occurrence and surgical site infection after open ventral hernia repair. J Am Coll Surg. 2013;217(6):974-82.

²⁸ Bellows CF, Shaddock P, Helton WS, Martindale R, Stouch BC, Fitzgibbons R. Early report of a randomized comparative clinical trial of Strattice™ reconstructive tissue matrix to lightweight synthetic mesh in the repair of inguinal hernias. Hernia. 2014;18(2):221-30.

²⁹ Ledgerwood AM, Lucas CE. Management of massive abdominal wall defects: role of porcine skin grafts. J Trauma. 1976;16(2):85-8.

³⁰ Poussier M, Denève E, Blanc P, Boulay E, Bertrand M, Nedelcu M, Herrero A, Fabre JM, Nocca D. A review of available prosthetic material for abdominal wall repair. J Visc Surg. 2013;150(1):52-9.

³¹ Shankaran V, Weber DJ, Reed RL 2nd, Luchette FA. A review of available prosthetics for ventral hernia repair. Ann Surg. 2011;253(1):16-26.

³² Hiles M, Record Ritchie RD, Altizer AM. Are biologic grafts effective for hernia repair?: a systematic review of the literature. Surg Innov. 2009;16(1):26-37.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'y a pas d'alternative au traitement chirurgical pour le traitement d'une hernie abdominale ou une éventration.

Deux techniques sont possibles :

- sans pose d'implant, par raphie. Elle consiste à refermer la paroi abdominale par simple suture bord à bord ou en deux plans avec plastie. Cette technique expose à un risque élevé de récurrences (25 à 50 %) ³³ ;
- chirurgie sans tension, avec pose de renfort de paroi, par abord direct ou par laparoscopie. Cette technique expose à un risque de récurrences moins élevé ³³. La fixation de l'implant est réalisée par des sutures, des agrafes ou des tacks.

Le site d'implantation de la prothèse peut être extrapéritonéal ou intrapéritonéal en fonction de l'implant posé.

L'utilisation d'implants de renfort de paroi permet de diminuer le risque de récurrence dans ce type de chirurgie, de 13% sans renfort à 1,5% avec renfort ³³.

La pose d'une prothèse non résorbable est cependant contre-indiquée lors des interventions chirurgicales en milieu septique ou potentiellement contaminé. Chez ces patients, la stratégie de référence est donc la chirurgie sans renforcement pariétal non résorbable, mais souvent sous couvert d'un renfort intrapéritonéal résorbable. Leur taux de récurrence est donc plus élevé : 10-15% vs 37-50% pour une éventration, 2% vs 5% pour une hernie inguinale ³⁴. Dans ces situations, l'utilisation de prothèses à résorption rapide permet une réparation sous couvert d'un renfort le temps de traiter l'infection, pouvant laisser le temps d'une guérison du sepsis en vue d'une cure définitive avec mise en place d'une prothèse non résorbable dans un second temps. Ces prothèses à résorption rapide permettent d'obtenir une cicatrisation même en milieu septique en limitant les risques d'éviscération et d'éventration précoces. Elles n'ont pas pour but d'assurer une réparation solide et définitive bien que cela puisse se produire.

Néanmoins, la Commission note l'intérêt de TUTOMESH lors des interventions chirurgicales en milieu infecté ou à potentiel septique élevé lorsque la fermeture directe n'est pas réalisable, notamment après ablation d'une prothèse pariétale non résorbable supprimée.

La Commission estime que TUTOMESH a une place dans la stratégie thérapeutique de réparation pariétale, lors d'interventions en milieu septique en l'absence de possibilité de fermeture directe et lorsque les prothèses à résorption rapide ne peuvent pas être utilisées.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les études fournies spécifiques du dispositif TUTOMESH confirment la faisabilité de son utilisation en milieu septique. La Commission note l'intérêt de TUTOMESH lors des interventions chirurgicales en milieu infecté ou à potentiel septique élevé, lorsque la fermeture directe n'est pas réalisable et lorsque les prothèses à résorption rapide ne peuvent être utilisées.

³³ Evaluation des implants de réfection de paroi, de suspension et d'enveloppement en chirurgie digestive et dans les indications spécifiques à la chirurgie pédiatrique. Rapport HAS, 2008:

³⁴ McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. Arch Surg. 1998;133(9):974-8.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les hernies se définissent comme l'issue des viscères abdominaux ou pelviens, hors des parois de l'abdomen par un point faible anatomique appelé orifice herniaire. Elles peuvent se situer à différents niveaux (ombilicale, crurale, inguinale), d'origine congénitale ou acquise.

L'événtration est une lésion de la paroi abdominale à travers une plaie opératoire conduisant à une perte de substance pariétale avec protusion des viscères à l'intérieur du sac péritonéal. Une complication majeure est l'étranglement herniaire, pouvant conduire à une occlusion intestinale aiguë engageant le pronostic vital du patient (taux de mortalité de 25%)³⁵.

Ces défauts de la paroi abdominale sont difficiles à traiter et peuvent récidiver chroniquement. La réparation des hernies à l'aide de renforts de paroi non résorbables réduit ce risque de récurrence, mais peut être source d'autres complications telles que la formation de fistules, les infections aiguës ou chroniques liées à la colonisation bactérienne de la prothèse, les douleurs abdominales chroniques.

Les pathologies concernées par la mise en place d'un implant de réfection pariétale peuvent engager le pronostic vital. Les récurrences et complications des hernies et événtrations nécessitent des réinterventions complexes et coûteuses et sont sources d'une dégradation de la qualité de vie des patients.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La cure de hernie de l'aine est l'acte le plus fréquent en chirurgie digestive.

Avant l'âge de 16 ans, la hernie la plus fréquente est la hernie ombilicale. Elle apparaît le plus souvent (15 à 20 % des enfants nés à terme) dès les premières semaines de vie et régresse en général spontanément au cours des deux premières années de vie³³.

L'événtration est une complication fréquente de la chirurgie abdominale. Après laparotomie, une événtration survient dans 3 à 13 % des cas, et ce taux augmente si des facteurs perturbant la cicatrisation, qu'ils soient systémiques ou locaux comme l'infection de la plaie sont présents³³.

Le taux de récurrence de hernie crurale ou inguinale est de 4,4% à 13% sans pose d'implant^{36, 37, 38, 39, 40}. Ce taux est de 11 à 63% en cas de hernie ombilicale et d'événtration^{41,42,43}.

³⁵ Bouillot JL Événtrations de la paroi abdominale. La revue du praticien. 2003 ; 53 (15) :1637-1638

³⁶ EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 2002;235(3):322—32.

³⁷ Scott N, Go PM, Graham P, McCormack K, Ross SJ, Grant AM. Open mesh versus non-mesh for groin hernia repair (Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):1—166.

³⁸ McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. Arch Surg 1998;133(9):974—8.

³⁹ Van Veen RN, Wijsmuller AR, Vrijland WW, Hop WC, Lange JF, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized clinical trial of non-mesh versus mesh repair of primary inguinal hernia. Br J Surg 2007;94(4):506—10.

⁴⁰ Nordin P, Bartelmess P, Jansson C, Svensson C, Edlund G. Randomized trial of Lichtenstein versus Shouldice hernia repair in general surgical practice. Br J Surg 2002;89(1):45—9.

⁴¹ Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. Br J Surg 2002;89(5):534—45.

⁴² Arroyo A, García P, Pérez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. Br J Surg 2001;88(10): 1321—3.

⁴³ Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. Ann Surg 2004;240(4):578—83.

04.2.3. IMPACT

La prothèse TUTOMESH répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert en situation de risque infectieux.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité des pathologies concernées, TUTOMESH a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de TUTOMESH est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé, en l'absence de possibilité de fermeture directe.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

TUTOMESH est réservé aux situations cliniques pour lesquelles l'utilisation de prothèses à résorption rapide est impossible et la chirurgie par fermeture directe en milieu infecté ou à potentiel septique élevé n'est pas réalisable.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est celui retrouvé dans l'étude comparative randomisée soutenant la demande : la chirurgie de réparation pariétale simple (sans renforcement).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles ne permettent pas d'établir la supériorité de TUTOMESH par rapport à une réparation sans implant.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de TUTOMESH par rapport à la chirurgie sans renforcement pariétal en milieu infecté ou à potentiel septique élevé.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients ayant une réparation ou un renfort pariétal lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé, en l'absence de possibilité de fermeture directe. Elle correspond aux patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une prothèse non résorbable en raison du risque infectieux ou de chirurgie « sale », notamment après suppuration pariétale chronique et impossibilité de fermeture directe ou après ablation d'une prothèse pariétale non résorbable suppurée.

Selon le fabricant, en moyenne chaque année, 110000 hernies de l'aine, 10000 hernies ombilicales et 20000 éventrations de la paroi abdominale seraient opérées en France. Les formes compliquées représenteraient entre 2800 et 8400 cas.

Parmi ces situations, le nombre d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé et pour lesquelles une fermeture directe est impossible ne peut pas être estimé ; celles-ci sont exceptionnelles.

La population cible des patients nécessitant une réparation ou un renfort pariétal, lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé et pour lesquelles une fermeture directe est impossible, ne peut pas être estimée. L'utilisation de TUTOMESH devrait être exceptionnelle.

ANNEXE

Référence	Tutomesh Study D. Nocca, P.Veraeghe, G. Champault. Rapport d'étude TUTOMESH.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique
Date et durée de l'étude	De janvier 2009 à octobre 2010
Objectif de l'étude	Comparer le traitement de hernies inguinales, ombilicales, et d'éventrations par pariétorrhaphie simple ou réparation pariétale renforcée par TUTOMESH lors d'interventions en milieu infecté ou à potentiel septique élevé.
METHODE	
Critères de sélection	Les patients inclus devaient présenter une éventration ou une hernie compliquée contre-indiquant l'utilisation de prothèse non résorbable : éventration infectée ou à potentiel septique élevé, récurrence d'éventration avec problème de cicatrisation cutanée, éventration nécessitant une adhésiolyse intestinale importante. Patients âgés d'au moins 18 ans et ayant signé la lettre de consentement.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres en France
Produits étudiés	TUTOMESH, renfort de paroi biologique d'origine bovine
Critère de jugement principal	Taux de complications post-opératoires précoces (taux de récurrence de hernie et/ou de complication infectieuse à 30 jours). Ce critère est composite et inclut 6 types de complications regroupées en 2 grandes catégories : infectieuses (infection sous-cutanée, péritonite, perforation digestive, choc septique) ou pariétales (récurrence précoce, éviscération).
Critères de jugement secondaires	- le taux de survenue de complications (récurrence et/ou infection) à 1 an. - la qualité de vie, évaluée à 1 mois, 6 mois et à 1 an par le questionnaire SF-12. - la douleur, mesurée par EVA à 1 mois, 6 mois, 1 an. - l'impact socio-économique à 1 mois, mesuré par les coûts directs et indirects engendrés par les hospitalisations, soins médicaux, consultations, arrêt du travail, dans chaque groupe.
Taille de l'échantillon	Nombre de patients à inclure : 136 patients Nombre de patients inclus (ITT) : 134 patients Analyse du critère principal : 124 patients / analyse à 1 an : 120 patients
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée par centre en per opératoire à l'aide d'enveloppes de randomisation à tirer par numéro croissant
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal</u> : - analyse en ITT par la méthode de Kaplan Meier (KM) en comparant les 2 bras de l'étude par un test du log rank. <u>Critères secondaires</u> : - taux de récurrence de hernie et/ou d'infection à 1 an : analyse en ITT par la méthode de Kaplan Meier (KM) en comparant les 2 bras de l'étude par un test du log rank. Tous les tests statistiques ont été effectués avec un risque $\alpha = 0,05$ et bilatéraux.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	134 patients (ITT) 124 patients (PP)

Durée du suivi	1 an (120 patients)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Lors du bilan pré-opératoire, les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables : bilan biologique, antécédents en rapport avec la hernie ou éventration traitée lors de l'étude, signes potentiels d'infection pré-opératoire, fréquence des occlusions intestinales, douleur, examen clinique, prise d'antibiotiques et autres traitements concomitants. Des prélèvements microbiologiques per-opératoires au niveau de la zone suspecte d'infection ont été effectués chez 36 patients (56%) dans le groupe A et 51 patients (74%) du groupe B (différence significative). Ces prélèvements se sont révélés positifs chez 12 patients (33%) vs 13 patients (26%).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Dans les 2 analyses, différence non significative entre les 2 bras.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	○ Taux de récurrence et/ou infection à 1 an : A 1 an, 20 complications étaient survenues dans le groupe A (65 patients) vs 14 dans le groupe B (69 patients). HR=0,667, IC95% [0,337-1,321], p=0,245. Pas de différence significative entre les survies sans complications des deux groupes de réfection pariétale. ○ Douleur : pas de différence significative entre les 2 groupes. ○ Qualité de vie : le questionnaire a été rempli par 63% des patients. Pas de différence significative entre les 2 groupes. ○ Impact socio-économique: pas de différence significative entre les 2 groupes sur les nombres de jours passés dans les différents services au cours du 1er mois après l'intervention.
Evénements indésirables	Effets indésirables (EI) : Parmi les 59 EI survenus, 16 EI survenus chez 13 patients étaient imputables au traitement de l'essai : 7 EI (groupe A) vs 6 (groupe B).