

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
23 février 2016

CONCLUSIONS

PROTIBIS, Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale

Demandeur : SOLIDAGES (France)

Fabricant : ALSACE BISCUITS TRADITION (France)

Galettes PROTIBIS, boîte de 16 galettes

Indications retenues :	Celles définies sur la LPPR pour les mélanges hyperénergétiques et hyperprotidiques inscrits sous description génériques, à savoir : patients dénutris, avec une fonction intestinale intacte, dans les situations de : - carence d'apport en protéines inférieure à 0,9g/kg/jour ; - ou d'hypermétabolisme et / ou hypercatabolisme.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de PROTIBIS chez les patients âgés dénutris ; - l'intérêt de santé publique de prise en charge de la dénutrition (gravité de la fréquence de cette pathologie).
Comparateur(s) retenu(s)	Mélanges polymériques hyperénergétiques, hyperprotidiques pour adultes, inscrits sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude spécifique, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte sur 154 patients suivis jusqu'à 3 mois.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Sans objet
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au minimum 450 000 patients

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

Galettes PROTIBIS

16 galettes (104g), conditionnées dans 4 sachets de 4 galettes à l'intérieur d'un carton recyclable

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : dénutrition des personnes âgées de plus de 70 ans qui refusent les ADDFMS sous forme de boissons ou de crèmes, ou qui perdent du poids malgré une supplémentation orale bien conduite avec des ADDFMS sous forme de boissons ou de crèmes. ADDFMS solide adapté aux personnes ayant un mauvais état dentaire.

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Mélanges polymériques hyperprotidiques pour adultes.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

L'arrêté du 2 décembre 2009¹ (Journal officiel du 8 décembre 2009) prévoit deux possibilités d'inscription des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour supplémentation orale sur la LPPR :

- descriptions génériques pour les produits « standards » avec spécificités nutritionnelles définies pour chaque ligne (protéines, calories, lipides, glucides, conditionnement etc...).
- nom de marque pour les produits ayant une composition spécifique ou des indications ciblées :
 - les mélanges à base de protéines hydrolysées destinés aux adultes ;
 - les mélanges enrichis en nutriments particuliers (glutamine, arginine, acides gras n-3, etc.) ;
 - les mélanges indiqués dans les troubles de la glycémie ;
 - les mélanges d'acides aminés.

Les spécifications techniques minimales définies pour les descriptions génériques relatives aux mélanges polymériques hyperprotidiques mentionnent notamment les conditionnements suivants :

- 100 à 150 g ou ml ;
- 200 à 250 g ou ml ;
- 300 à 350 g ou ml.

Le conditionnement de PROTIBIS étant de 4 galettes de 6,5 g par sachet, soit 26 g au total, il ne peut être inscrit sous description générique.

¹ Arrêté du 02 décembre 2009 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale inscrits à la sous-section 1, section 5, chapitre 1^{er}, titre 1^{er}, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/11/2015]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

PROTIBIS a reçu un avis favorable de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en date du 03 juin 2015.

03.2. DESCRIPTION

La galette PROTIBIS est un ADDFMS solide prêt à l'emploi, sous forme de biscuit de type galette au beurre, arôme vanille. Chaque galette pèse environ 6,5 g, avec un diamètre de 5 cm et une épaisseur de 5 mm.

PROTIBIS est une galette hyperénergétique (4,7 kcal/g), hyperprotidique (22,2 g de protéines /100g). Sa durée de conservation est d'un an.

Composition nutritionnelle :

INFORMATION NUTRITIONNELLE	Unités	100g	8 galettes 56 g
Energie	kcal	468	244
	kJ	1960	1019
Lipides (19,6% des AET*)	g	19,6	10,2
- dont acides gras saturés	g	12,9	6,7
Glucides (43% des AET)	g	50,8	26,4
- dont sucres	g	18,0	9,4
Protéines (19% des AET)	g	22,2	11,5
Fibres alimentaires	g	1,5	0,8
Sel	g	1	0,5
Minéraux			
Calcium	mg	18,0	9,4
Phosphore	mg	190,0	98,8
Magnésium	mg	15,0	7,8
Potassium	mg	70,0	36,4
Oligo-éléments			
Fer	mg	0,65	0,34
Zinc	mg	0,89	0,46
Sélénium	µg	<20	<10
Vitamines			
Vitamine E	mg	0,35	0,18
Thiamine (B1)	mg	0,14	0,07
Vitamine B6	mg	0,03	0,02
Acide folique (B9)	µg	7,78	4,05
Vitamine B12	µg	1,21	0,63
Vitamine C	mg	<0,5	<0,25
Vitamine D	µg	<0,5	<0,25

*AET : apport énergétique total

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source complémentaire de nutrition orale.

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 demande repose sur 1 étude spécifique publiée et une étude de satisfaction² (non retenue).

L'étude Pouyssegur *et al.*³ est prospective, multicentrique (7 centres), contrôlée, randomisée, ouverte et a pour objectif d'évaluer l'effet d'une supplémentation nutritionnelle solide sur le gain de poids corporel chez des adultes dénutris de plus de 70 ans en institution. Sur les 216 patients inclus, l'analyse porte sur 154 adultes âgés en moyenne de 86 ± 8 ans, répartis en 2 groupes : groupe « PROTIBIS » avec 82 patients recevant 8 galettes PROTIBIS par jour pendant 6 semaines (52g de biscuit, soit 11,5g de protéine - 244kcal/jour), et le groupe « contrôle » avec 72 patients soumis au régime alimentaire standard de l'institution. A noter, plusieurs patients des 2 groupes placés antérieurement sous supplémentation le restaient durant l'étude. Le suivi est de 3 mois après la fin de la supplémentation.

Le critère de jugement principal est le pourcentage de gain de poids corporel entre le début et la fin du traitement (semaine 0 à semaine 6). Le critère de jugement secondaire est l'appétit, évalué selon une échelle numérique allant de 0 (aucun appétit) à 10 (appétit extrême).

Les principaux résultats rapportent qu'à l'issue des 6 semaines de supplémentation, les patients du groupe « PROTIBIS » ont un gain de poids corporel supérieur par rapport au groupe « contrôle » (test non disponible- semaine 0-6 : +1,6 *versus* -0,7/ semaine 0-10 : +3,0 *versus* -0,2 / semaine 0-18 : +3,9 *versus* -0,9).

L'analyse de cette étude a été réalisée en per protocole (n=154) et non en intention de traiter (n=216), la méthodologie ne décrivant pas d'analyse de sensibilité. La gestion des données manquantes n'est pas décrite. La significativité concernant les données du critère de jugement principal est rapportée, les résultats du test statistique intergroupe ne sont néanmoins pas disponibles. S'agissant de l'évaluation du critère secondaire (appétit), la valeur du score d'appétit mesuré avec l'échelle numérique n'est pas renseignée de manière précise et les 2 groupes n'ont pas été comparés. Parmi les patients inclus, 37,7% d'entre eux sont sous supplémentation par un autre produit, sans randomisation, avec un taux plus important dans le groupe « PROTIBIS » (44,3%) que dans le groupe « contrôle » (32,2%, $p=0,04$). Cela peut entraîner un biais, avec une surestimation potentielle de l'effet. L'analyse en sous-groupes confirmant l'effet propre des galettes sur le gain de poids était post-hoc ; elle permet de générer des hypothèses mais ne permet pas de conclure.

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucune déclaration relative à PROTIBIS depuis sa commercialisation en 2010.

Aucun événement indésirable attribué à la galette PROTIBIS n'est par ailleurs rapporté au cours de l'étude clinique spécifique décrite ci-dessus.

² Philip JL, Lutter contre la dénutrition des malades d'Alzheimer, un exemple. La revue de Gériatrie 2012 ; 37 :141-142

³ Pouyssegur V, Bocker P, Schneider SM, Philip JL, Barat P, Reichert E *et al.* An innovative solid oral nutritional supplement to fight weight loss and anorexia: open, randomised controlled trial of efficacy in institutionalised, malnourished older adults. Age and Ageing. 2015 Mar;44(2):245-51

Au total, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude soutenant la demande et notamment du nombre plus important de patients recevant une complémentation nutritionnelle orale supplémentaire dans le groupe PROTIBIS par rapport au groupe contrôle, les données cliniques fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique des galettes PROTIBIS.

Néanmoins, sa composition est similaire à celle des produits polymériques hyperénergétiques et hyperprotidiques pris en charge.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la dénutrition s'appuie, dans la majorité des cas, sur des moyens d'intervention adaptés aux différentes situations cliniques :

- 1- Mise en place de mesures hygiéno-diététiques afin de renforcer le contenu énergétique et protidique de la prise alimentaire spontanée.
- 2- Utilisation de compléments nutritionnels oraux (CNO) pour compléter les ingestions spontanées.
- 3- Mise en œuvre d'une nutrition entérale.
- 4- Nutrition parentérale.

A domicile comme en milieu hospitalier, où elle a le plus souvent débuté, l'assistance nutritionnelle doit être graduée en fonction de la gravité de la défaillance. La priorité absolue est de privilégier la voie orale, si possible avec l'aide de diététicien(ne)s, d'abord en optimisant et en adaptant l'alimentation orale spontanée, puis en instituant une complémentation orale (CNO) avant d'envisager le recours à la nutrition artificielle à domicile. Plus physiologique, plus économique, plus aisée à mettre en œuvre et générant une moindre morbidité, la nutrition entérale à domicile (NED) doit être préférée de principe à la nutrition parentérale. Cette dernière n'est indiquée que lorsque les apports nutritionnels adéquats ne sont plus possibles par voie digestive.

PROTIBIS est un ADDFMS solide, prêt à l'emploi, utilisé dans la prise en charge de la dénutrition du sujet âgé ayant une fonction intestinale intacte.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu de la composition similaire de PROTIBIS à celle des produits hyperénergétiques, hyperprotidiques pris en charge et de l'importance de diversifier les formes disponibles pour la supplémentation orale des sujets âgés, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à cette galette dans les indications de dénutrition du patient ayant une fonction intestinale intacte, dans les situations de carence d'apport en protéines inférieure à 0,9g/kg/jour ou d'hypermétabolisme et / ou hypercatabolisme.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable d'allongement des durées d'hospitalisation, de complications indépendamment de l'affection initiale, de dégradation des conditions de vie, et en particulier l'autonomie des patients.

La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

La dénutrition est une complication fréquente chez le sujet âgé et est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les complications et la mortalité associées à la dénutrition protéino-énergétique en font un problème majeur de santé publique, ayant fait l'objet de recommandations de la HAS.

La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38% chez celles vivant en institution et de 30 à 70% chez les patients âgés hospitalisés.⁴ Un rapport indépendant estime la fréquence de dénutrition à 27% en moyenne dans les EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes).⁵

En France, 300 000 à 400 000 personnes âgées vivant à domicile sont dénutries.⁶

04.2.3. IMPACT

PROTIBIS répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques hyperénergétiques hyperprotidiques inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

La Commission considère que la galette PROTIBIS a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la dénutrition du sujet âgé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par PROTIBIS 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.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : patients dénutris ayant une fonction intestinale intacte, dans les situations de :

- carence d'apport en protéines inférieure à 0,9g/kg/jour ;**
- ou d'hypermétabolisme et / ou hypercatabolisme.**

05 ÉLÉMENTS 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

Sans objet.

⁴ Recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. HAS 2007. www.has-sante.fr

⁵ Desport J-C *et al.* Nutrition clinique et métabolisme, mai 2010

⁶ Raynaud-Simon A. Dénutrition et dépendance. Cah Année Gérontol. (2011) 3 : S61-S63

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

PROTIBIS répondant, en termes de composition, aux spécifications techniques relatives aux descriptions génériques de produits hyperénergétiques, hyperprotidiques, le compareur retenu est le suivant :

Mélanges polymériques hyperprotidiques, hyperénergétiques pour adultes, inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique de PROTIBIS par rapport aux autres produits polymériques hyperprotidiques et hyperénergétiques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux mélanges polymériques hyperprotidiques, hyperénergétiques pour adultes inscrits sur la LPPR.

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 correspond aux patients en situation de dénutrition. On considère que la dénutrition touche majoritairement les personnes âgées. A titre informatif, selon les données de l'INSEE⁷, la France compte environ 8 000 000 personnes âgées de plus de 70 ans au 1^{er} janvier 2016.

D'après le rapport de l'INSEE sur les personnes âgées dépendantes⁸, 9% des personnes de plus de 75 ans vivent en institution au 1^{er} janvier 2012, soit 720 483 personnes.

Le rapport de la HAS sur la dénutrition des personnes âgées⁴ indique que la prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38% chez celles vivant en institution et de 30 à 70% chez les patients âgés hospitalisés.

En France, 300 000 à 400 000 personnes âgées vivant à domicile sont dénutries.⁶

Concernant les personnes âgées vivant en institution, on estime entre 108 000 et 274 000, le nombre de sujets dénutris. Par ailleurs, des données de 2011 de l'agence régionale de santé

⁷ Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2016. INSEE. http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm [consulté le 09/02/2016]

⁸ Personnes âgées dépendantes. INSEE.TEF, édition 2014. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T14F096 [consulté le 11/02/2016]

(ARS-Centre)⁹ évaluent le nombre de personnes âgées dénutries à plus de 150 000 en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Ne disposant pas de donnée épidémiologique sur la proportion de personnes âgées hospitalisées, la population cible a été estimée avec la prévalence de la dénutrition chez les personnes vivant à domicile ou en institution.

Sur ces bases, la population cible est estimée à 450 000 patients au minimum.

⁹ http://www.ars.centre-val-de-loire.sante.fr/fileadmin/CENTRE/Internet_ARIS/Qualite_et_performance/Gestion_du_risque/region/Point_2_Recommandations_et_constats_denutrition_en_EHPAD.pdf

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	Pouyssegur V, Brocker P, Schneider SM, Philip JL, Barat P, Reichert E et al. An innovative solid oral nutritional supplement to fight weight loss and anorexia: open, randomised controlled trial of efficacy in institutionalised, malnourished older adults. <i>Age Ageing</i> . 2015 Mar;44(2):245-51
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Janvier 2010 à Mai 2013
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet d'une supplémentation nutritionnelle solide sur le gain de poids corporel chez des adultes dénutris de plus de 70 ans en institution
METHODE	
Critères de sélection	Age de + 70 ans et dénutrition
Cadre et lieu de l'étude	7 maisons de retraite des Alpes-Maritimes, France
Produits étudiés	Galette PROTIBIS <i>versus</i> régime standard de l'institution <i>Les patients sous supplémentation (quel que soit le groupe) le restaient durant l'étude</i>
Critère de jugement principal	Pourcentage de gain de poids corporel entre le début et la fin du traitement (semaine 0 à semaine 6, masse corporelle en kg)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Appétit, évalué selon une échelle numérique allant de 0 (aucun appétit) à 10 (appétit extrême)
Taille de l'échantillon	Taille théorique calculée de chaque groupe : 393 patients. Au motif que cette étude soit de type hédonique (test consommateur de ce nouveau produit alimentaire), le protocole prévoit l'inclusion de 100 patients au minimum par groupe. 108 patients ont été randomisés dans chaque groupe.
Méthode de randomisation	Patients alloués dans chaque groupe de manière informatique selon une randomisation 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Méthode d'analyse statistique non renseignée. Le choix de ne pas réaliser l'analyse en intention de traiter n'est pas argumenté.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	108 patients inclus par groupe. n= 82 patients analysés dans le groupe « PROTIBIS » n= 72 patients dans le groupe « contrôle »
Durée du suivi	Jusqu'à 3 mois après la fin du traitement (semaine 18)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques initiales des patients et comparabilité entre le groupe « PROTIBIS »

	Intervention group (n = 88)	Control group (n = 87)	T-test P value
Male [% (n)]	23.9 (21)	16.1 (14)	0.537
Age, year [mean (SD)]	85.4 ± 7.1	86.8 ± 7.1	0.751
Groupe Iso Ressource (GIR) [mean (SD)]	2.7 ± 1.4	2.8 ± 1.1	0.325
Mini Mental Score [mean (SD)]	18.1 ± 8.4	18.1 ± 8.3	0.976
Weight, kg [mean (SD)]	51.7 ± 1.5	50.9 ± 9.9	0.711
Weight loss >10% in 6 months [% (n)]	23.9 (21)	29.9 (26)	0.626
Weight loss >5% in 1 month [% (n)]	34.1 (30)	36.8 (32)	0.865
Body mass index, kg/m ² (size from ID card) [mean (SD)]	19.2 ± 2.9	19.2 ± 2.9	0.709
Mini Nutritional Assessment ^a (MNA [®]) [mean (SD)]	14.5 ± 3.9	14.7 ± 5.0	0.095
Albuminemia, g/L [mean (SD)]	34.3 ± 4.6	35.4 ± 4.4	0.938
Appetite, score 0–10 [mean (SD)]	4.27 ± 2.01	5.26 ± 2.22	0.770
Pressure ulcer, current episode [% (n)]	20.5 (18)	9.2 (8)	0.055
Diarrhea, current episode [% (n)]	15.9 (14)	12.6 (11)	0.667
Masticatory ability, ^b % [mean (SD)]	32.5 ± 36.8	35.6 ± 37.0	0.810
Prescription of dairy ONS [% (n)]	44.3 (39)	32.2 (28)	0.040
Oral pain complaint [% (n)]	10.2 (9)	9.2 (8)	0.592
Dry mouth complaint [% (n)]	36.4 (32)	37.9 (33)	0.597
Edentulousness with chewing difficulties [% (n)]	23.9 (21)	19.5 (17)	0.347
Maxillary removable denture [% (n)]	25.0 (22)	19.5 (17)	0.546
Mandible removable denture [% (n)]	21.6 (19)	17.2 (15)	0.704

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Pourcentage de gain de poids corporel à l'issue des 6 semaines de supplémentation des patients :

	PROTIBIS	CONTROLE	P value
Semaine 0-6	+1,6	-0,7	Non déterminée
Semaine 0-10	+3,0	-0,2	
Semaine 0-18	+3,9	-0,9	

	PROTIBIS	P value
Semaine (-4)-0	↘ poids	ns
Semaine 0-6	↗ poids	p=0,038
Semaine 0-10	↗ poids	p=0,025
Semaine 0-18	↗ poids	p=0,003

ns : non significatif

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Variation de l'appétit entre le début et 3 mois après la fin du traitement :

	Average appetite variation ± SD ^a	Paired T-Test: P-value
From w-4 to w0		
Intervention group (n=57)	-0.07 ± 0.651	0.419
Control group (n=60)	0.050 ± 0.502	0.443
From w0 to w6		
Intervention group (n=61)	0.443 ± 0.719	<0.001
Control group (n=51)	0.151 ± 0.601	0.073
From w0 to w10		
Intervention group (n=54)	0.611 ± 0.763	<0.001
Control group (n=50)	0.200 ± 0.639	0.032
From w0 to w18		
Intervention group (n=51)	0.784 ± 0.832	<0.001
Control group (n=47)	0.191 ± 0.741	0.830

^a SD: standard deviation; ^b w: week

Effets indésirables

Aucun événement indésirable rapporté