



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 septembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	NOVASOURCE GI FORTE , aliment diététique normoprotidique et hyperénergétique, destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale, enrichi en fibres (gomme guar partiellement hydrolysée)
Modèles et références retenus :	Poche de 500 ml
Fabricant :	NOVARTIS CONSUMER HEALTH GmbH (Allemagne)
Demandeur :	FRESENIUS KABI (France)
Données disponibles :	- Cinq études évaluant l'intérêt de la gomme guar partiellement hydrolysée ont été fournies : Trois études randomisées, en double-aveugle, chez 145 patients, ont comparé dans la réduction de l'incidence de la diarrhée ou sa durée l'intérêt de l'adjonction de la gomme de guar partiellement hydrolysée (GGPH), chez des patients hospitalisés en soins intensifs et alimentés par nutrition entérale pendant 4 à 21 jours selon les études, par rapport à un mélange polymérique conventionnel. Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, réalisée chez 150 enfants âgés de 4 à 18 mois ayant des diarrhées depuis au moins 48 heures, a comparé la durée de la diarrhée entre un groupe recevant une solution de réhydratation orale et un groupe recevant une solution de réhydratation enrichie en GGPH. Une étude ouverte chez 20 patients avait pour objectif d'évaluer pendant 7 semaines l'effet de l'adjonction de différents dosages de GGPH à une solution de nutrition entérale sur la diarrhée aiguë du sujet âgé. - Une méta-analyse incluant 51 études a évalué les effets de la supplémentation en fibres lors de nutrition entérale chez 1762 sujets recevant une nutrition entérale pendant au moins 3 jours. - La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) a proposé des modifications des conditions d'inscription et d'utilisation des produits pour nutrition à domicile et prestations associées dans l'avis du 27 septembre 2006.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition.
Indication :	Celles retenues par la CEPP dans l'avis du 27 septembre 2006 : Patients dont la fonction intestinale est normale et : - dénutris ou - ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels, du fait d'une pathologie sous-jacente. Les nutriments normoprotidiques sont particulièrement destinés aux patients ayant

des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés.

Chez l'adulte, les critères de dénutrition sont définis comme suit :

- pour les adultes de moins de 70 ans :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - Ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ (hors maigreur constitutionnelle)
- pour les adultes de plus de 70 ans :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - Ou IMC ≤ 21
 - Ou mini nutritional assessment (MNA) ≤ 17
 - Ou Albuminémie < 35 g/l.

Eléments

conditionnant le SA :

- Spécifications techniques :

Spécifications nutritionnelles minimales définies dans l'avis du 27 septembre 2006 pour les produits normoprotidiques et hyperénergétiques, soit :

Protéines : A base de protéines entières de lait et/ou de soja
 $12\% < \text{Apport} \leq 16\%$ des apports énergétiques totaux (AET) du mélange

Energie :

Hyper énergétique : $1,2 \text{ kcal/ml} \leq \text{valeur énergétique} \leq 1,6 \text{ kcal/ml}$

Lipides : A base d'huiles végétales ou animales

$30\% \leq \text{Apport} \leq 35\%$ des AET du mélange

La composition lipidique doit permettre de couvrir les besoins en acides gras essentiels pour une nutrition entérale exclusive apportant au moins 1500 kcal / jour.

Aucune recommandation n'est faite pour les teneurs en acides gras monoinsaturés, en acides gras saturés et en TCM.

Glucides : A base de polysaccharides

QSP 100 % des AET du mélange

Les produits doivent être sans lactose

Avec ou sans fibres, quel qu'en soit le type (solubles ou insolubles).

Conditionnement : 500 ml, 1000 ml et 1500 ml

Les modalités de prescription et d'utilisation sont celles précisées dans l'avis du 27 septembre 2006, soit :

La prescription initiale est effectuée, pour une période de 14 jours, par :

- un médecin hospitalier public ou privé, pour les adultes
- un pédiatre ou un anesthésiste exerçant en pédiatrie dans un établissement de soins public ou privé, pour les enfants.

Celui-ci détermine le niveau d'apport nutritionnel, informe le patient et son entourage du déroulement de la nutrition entérale à domicile et notamment des complications possibles.

- Modalités de prescription et d'utilisation :

La première prescription de suivi (le 1^{er} renouvellement) est effectuée pour une durée de 3 mois maximum par le service à l'origine de la prescription initiale.

A la fin de la première période de 3 mois une réévaluation est effectuée par le service à l'origine de la prescription initiale.

Les prescriptions de suivi ultérieures (renouvellements) ont lieu tous les 3 mois au cours de la première année et peuvent être effectués par le médecin traitant.

Après la première année, les renouvellements ont lieu tous les ans lors de la réévaluation annuelle effectuée, soit par le service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.

Amélioration du SA :

ASA de niveau V par rapport aux autres produits pour nutrition entérale, de même catégorie, déjà inscrits.

Type d'inscription :	Ligne générique intitulée « Mélanges polymériques normoprotidiques hyperénergétiques » , telle que définie dans l'avis du 27 septembre 2006. En attendant la création de la ligne générique, la CEPP recommande l'inscription sous nom de marque dans la catégorie « Nutriments hyperénergétiques, normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres. »
Durée d'inscription :	5 ans.
Conditions du renouvellement :	Sans objet.
Population cible :	La population cible de la nutrition entérale à domicile est comprise entre 10 000 et 13 000 patients adultes par an.

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

Poches de 500 ml.

■ Conditionnement

NOVASOURCE GI FORTE est conditionné en poche souple Flexibag de 500 ml.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Prise en charge des patients atteints de diarrhée lorsqu'ils sont alimentés par sonde de nutrition entérale.

Ne pas administrer aux patients de moins de un an. »

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Les Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale sont actuellement inscrits sur la LPPR en nom de marque, en 3 catégories :

- *Nutriments standards* (1 kcal/ml) normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres.
- *Nutriments hyperénergétiques* (supérieur ou égal à 1,2 kcal/ml) normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres.
- *Nutriments spécifiques*, élémentaires ou semi élémentaires (supérieur ou égal à 1 kcal/ml) avec ou sans fibres.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) a proposé des modifications des conditions d'inscription et d'utilisation de ces produits pour nutrition à domicile et prestations associées dans l'avis du 27 septembre 2006.

La CEPP propose notamment la création de la ligne générique suivante :

« LIGNE 1 : Mélanges polymériques normoprotidiques ayant les spécificités nutritionnelles suivantes :

Protéines : A base de protéines entières de lait et/ou de soja
12% < Apport ≤ 16 % des AET du mélange

Energie :
- ligne 1A - Hypoénergétique : 0,5 kcal/ml ≤ valeur énergétique ≤ 0,9 kcal/ml
- ligne 1B - Normoénergétique : 0,9 kcal/ml < valeur énergétique < 1,2 kcal/ml
- ligne 1C - Hyperénergétique : 1,2 kcal/ml ≤ valeur énergétique ≤ 1,6 kcal/ml

Lipides : A base d'huiles végétales ou animales
30% ≤ Apport ≤ 35 % des AET du mélange

La composition lipidique doit permettre de couvrir les besoins en acides gras essentiels pour une nutrition entérale exclusive apportant au moins 1500 kcal / jour.

Aucune recommandation n'est faite pour les teneurs en acides gras monoinsaturés, en acides gras saturés et en triglycérides à chaîne moyenne.

Glucides : A base de polysaccharides
QSP 100 % des AET du mélange
Les produits doivent être sans lactose

Avec ou sans fibres, quel qu'en soit le type (solubles ou insolubles). Aucune donnée scientifique actuelle ne permet de déterminer la limite de l'apport en fibres.

Conditionnement : 500 ml, 1000 ml et 1500 ml

La CEPP recommande également une modification des indications prises en charge :

Les produits de nutrition entérale sont indiqués chez des malades dont la fonction intestinale est normale et :

- dénutris ou
- ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels, du fait d'une pathologie sous-jacente.

Les produits de la ligne 1 sont particulièrement destinés aux malades définis ci-dessus et ayant des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés. »

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Déclaration

NOVASOURCE GI FORTE a été déclaré à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, le 3 octobre 2007.

■ Description

NOVASOURCE GI FORTE est un mélange polymérique **hyperénergétique** (1,5 kcal/ml), **normoprotidique** (16% de l'apport énergétique sous forme de protéines) et **enrichi en fibres** notamment en gomme guar partiellement hydrolysée (11 g/500ml). Il ne contient pas de gluten.

NOVASOURCE GI FORTE est conforme aux exigences de la directive 1999/21/CE relative aux ADDFMS.

NOVASOURCE GI FORTE correspond actuellement à la ligne « Nutriments hyperénergétiques (supérieur ou égal à 1,2 kcal/ml) normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres » – Code 101 D04.32.

Selon l'avis sur les produits pour nutrition à domicile et prestations associées du 27 septembre 2006¹, NOVASOURCE GI FORTE répond à la description générique « Mélanges polymériques normoprotidiques hyperénergétiques ».

■ Fonctions assurées

Maintien et restauration de l'état nutritionnel des patients dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale.

Les fibres permettraient de réduire l'incidence et la durée de la symptomatologie diarrhéique chez des patients sous nutrition entérale.

■ Acte ou prestation associée

Les actes associés sont inscrits à la CCAM.

Les prestations associées sont inscrites sur la LPPR.

¹ HAS. Avis de la CEPP sur les produits pour nutrition à domicile et prestations associées. 27 septembre 2006.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

- Aucune étude chez l'enfant alimenté par nutrition entérale n'a été fournie dans le dossier.
- Cinq études et une méta-analyse évaluant l'intérêt de la gomme guar partiellement hydrolysée ont été fournies :

- Trois études cliniques contrôlées, randomisées, en double-aveugle, ont comparé dans la réduction de l'incidence de la diarrhée ou sa durée, l'intérêt de l'adjonction de la gomme de guar partiellement hydrolysée (GGPH) chez des patients hospitalisés en soins intensifs et alimentés par nutrition entérale, par rapport à un mélange polymérique conventionnel.

Une étude² prospective a comparé l'incidence de la diarrhée pendant au moins 5 jours de nutrition entérale (NE) chez 100 patients ayant une nutrition entérale traditionnelle par rapport à une nutrition entérale enrichie en gomme guar partiellement hydrolysée (20g/L). Dans les sous groupes de patients avec une NE partielle ou totale, il n'a pas été observé de différence significative sur le nombre de diarrhée entre les patients sous NE traditionnelle par rapport aux patients sous NE enrichie en gomme guar. Cependant, l'analyse combinée a montré une diminution du nombre de patients avec des diarrhées dans le groupe sous NE enrichie en gomme guar (6) par rapport au groupe sous NE traditionnelle (15) ($p < 0,05$).

Cette étude est détaillée en annexe.

Une étude³ prospective, contrôlée versus nutrition entérale traditionnelle pendant au moins 6 jours de NE a évalué l'effet de l'administration précoce d'une nutrition entérale enrichie en gomme guar partiellement hydrolysée (22g/L) sur la survenue de la diarrhée chez 25 patients atteints d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. L'incidence de la diarrhée a été plus importante dans le groupe contrôle que dans le groupe enrichi en GGPH ($p \leq 0,001$), notamment le nombre de jours avec diarrhée a été plus élevé dans le groupe GGPH (16) que dans le groupe contrôle (11) ($p < 0,001$).

Cette étude est détaillée en annexe.

Une étude⁴ prospective contrôlée versus nutrition entérale traditionnelle a évalué l'utilisation de la gomme de guar (22g/L) en nutrition entérale pendant 4 jours consécutifs dans le contrôle de la diarrhée préexistante chez 20 patients en unités de soins intensifs. Le nombre de selles liquides a été significativement plus important dans le groupe contrôle (2,1) que dans le groupe GGPH (1,0) à J4 ($p < 0,01$).

Cette étude est détaillée en annexe.

- Une étude ouverte⁵, chez 20 patients avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'adjonction de différents dosages de GGPH à une solution de nutrition entérale sur la diarrhée aiguë du sujet âgé. Les patients étaient des sujets âgés hospitalisés et alités suite à une ischémie ou une hémorragie cérébrale et ayant une diarrhée sous NE. Les patients ont reçu la NE suivante :
Semaines 1-6 et 7 : NE standard sans fibre

² Homman HH, Kemen M, Fuessenich C, Senkal M, Zumbobel. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition. JPEN 1994;18:486-490.

³ Spapen H, Dilltoer M, Van Malderen C, Opdenacker G, Suys E, Huyghens L. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition : a prospective, double-blind, randomised, and controlled trial. Clin Nutr 2001;20:301-305 .

⁴ Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition : a prospective randomised controlled trial. Clin Nutr 2004;23:1344-1352.

⁵ Nakao M, Ogura Y, Satake S, Ito I, Iguchi A, Takagi K, Nabeshima T. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. Nutrition 2002;18:35-39.

Semaine 2 : NE standard enrichie avec 7 g de GGPH par jour

Semaine 3 : NE standard enrichie avec 14g de GGPH par jour

Semaine 4 : NE standard enrichie avec 21g de GGPH par jour

Semaine 5 : NE standard enrichie avec 28g de GGPH par jour

Le critère de jugement n'a pas été défini. Les critères secondaires étaient les suivants : taux de diamine oxydase sérique, qualité et quantité des selles, contenu en eau des selles⁶, pH fécal, analyse de la flore intestinale, poids, biologie sanguine, taux d'acides gras à chaîne courte.

Le contenu en eau de selles diminue entre l'administration de NE sans fibre et avec fibre. En effet, il diminue entre 2 et 4 semaines de traitement ($p<0,05$ et $p<0,01$ respectivement) puis augmente de manière significative à la semaine 6 ($p<0,05$). La consistance des selles se solidifie sous traitement et se re-liquéfie à l'arrêt du traitement. La fréquence des selles diminue : de $4,0\pm 2,0$ selles/jour avant traitement à $1,0\pm 0,5$ selles/jour après 4 semaines de traitement ($p<0,05$), puis remonte pour atteindre $3,8\pm 2,2$ selles/jour ($p<0,05$) après arrêt du traitement. Après 4 semaines de traitement, le pH fécal diminue significativement ($p<0,05$) puis retrouve ses valeurs initiales lors de l'arrêt du traitement. Le poids moyen n'a pas été modifié de manière significative au cours du traitement.

Cette étude a des limites méthodologiques ; c'est une étude en ouvert, le nombre de patients inclus dans l'étude est restreint et il n'y a pas de comparaison entre les différents dosages en GGPH sur l'incidence de la diarrhée.

- Une étude⁷ en double aveugle, randomisée, contrôlée a été réalisée chez 150 enfants âgés de 4 à 18 mois ayant des diarrhées depuis au moins 48 heures. Elle a comparé, pendant 7 jours, la durée de la diarrhée entre le groupe recevant une solution de réhydratation orale et le groupe recevant une solution de réhydratation orale enrichie en GGPH (20g/L). La durée de la diarrhée a été significativement diminuée dans le groupe enrichi en GGPH par rapport au groupe contrôle (74 ± 37 heures versus 90 ± 50 heures, $p=0,03$). Il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur l'émission de selles et d'urine, sur la quantité totale de solution de réhydratation et d'eau absorbées.

- Une méta-analyse⁸ incluant 51 études a évalué les effets de la supplémentation en fibres lors de nutrition entérale chez 1762 sujets (171 volontaires sains et 1591 patients hospitalisés ou à domicile) recevant une nutrition entérale pendant au moins 3 jours.

Les critères d'efficacité retenus étaient des critères subjectifs (incidence de la diarrhée ou de la constipation, consistance des selles et symptômes gastro-intestinaux) et des critères objectifs (temps de transit, poids des selles et fréquence de défécation).

Au total, l'incidence de la diarrhée a été significativement diminuée chez les patients ayant une nutrition entérale enrichie en fibres (odds ratio (OR) : 0,68 ; IC 95% [0,48-0,96] $p=0,03$). Sur 51 études retenues, seules 7 études concernaient des poches enrichies en gomme guar. Et sur les 2 études ayant retenu comme critère de jugement l'incidence de la diarrhée, seule une étude a montré un effet bénéfique de l'adjonction de la gomme guar sur ce critère.

- Avis de la CEPP du 27 septembre 2006

L'avis sur les produits pour nutrition à domicile et prestations associées du 27 septembre 2006¹ précise notamment que :

« Le Service Rendu par les différents mélanges polymériques est commun et connu. L'objectif est de corriger un désordre nutritionnel. Les produits ont le même intérêt thérapeutique et le même intérêt de santé publique. Il n'est pas justifié de maintenir leur inscription sur la LPP par nom de marque. Une inscription sous lignes génériques avec la détermination de spécifications nutritionnelles minimales est proposée. »

⁶ Des échantillons fécaux ont été prélevés avant administration et aux semaines 1, 2,3 et 4 après administration. Ils ont été mixés et mélangés. Environ 0,5 g ont été pesés, mis dans un tube à essai et placé à 105°C pendant 2 heures. Les échantillons ont été à nouveau pesés et le contenu en eau a été calculé.

⁷ Alam NH, Meier R, Schneider H, Sarker SA, Bardhan PK, Mahalanabis D, Fuchs GJ, Gyr N.I. Partially hydrolysed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:503-507.

⁸ Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(2):120-45.

Le contenu protéique des mélanges nutritifs constitue l'élément essentiel du support nutritionnel. En effet, l'objectif principal d'un support nutritionnel est d'apporter en priorité des protéines avec suffisamment d'énergie.

Il est décidé de baser la classification des produits sur le contenu protéique et non plus sur le contenu énergétique.

En fonction de l'apport en protéine, la création de deux lignes génériques est proposée pour les produits polymériques de nutrition entérale, destinés aux adultes :

- mélanges polymériques normoprotidiques

- mélanges polymériques hyperprotidiques

Dans chacune de ces lignes, respectivement trois et deux sous-groupes ont été créés en fonction de l'apport énergétique des mélanges : hypoénergétique, normoénergétique, hyperénergétique.

(...)

Les mélanges polymériques normoprotidiques et hyperprotidiques sont destinés à des populations de patients différents et ne sont pas comparables entre elles. »

Au vu des données fournies, l'intérêt des produits de nutrition entérale enrichis en GGPH n'a pas été démontré dans le traitement des diarrhées chez les patients sous nutrition entérale à domicile. En effet, les études ont été réalisées à l'hôpital en soins intensifs. Pour deux études de méthodologie correcte, les poches enrichies en GGPH ont été administrées en prévention de la diarrhée et pour une étude de méthodologie critiquable, en traitement de la diarrhée. La seule étude disponible chez l'enfant concerne une solution de réhydratation par voie orale enrichie en GGPH et non une nutrition entérale.

Au total, le rapport performances/risques de NOVASOURCE GI FORTE est similaire aux produits de la même catégorie et déjà admis au remboursement.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 calorique et protéique de la prise alimentaire spontanée.

2- Utilisation de nutriments pour supplémentation par voie orale pour compléter les ingestions spontanées.

3- Mise en œuvre d'une nutrition entérale.

4- Nutrition parentérale.

La nutrition entérale est la technique nutritive de choix en cas de dénutrition importante, d'impossibilité, d'échec ou d'insuffisance de la supplémentation orale chez un malade aux fonctions digestives normales ou peu altérées.

Suivant le mécanisme à l'origine de la dénutrition ou du risque de dénutrition, la classe de produits à utiliser est différente¹. En première intention, lorsque la fonction intestinale est normale, les mélanges polymériques suivants sont recommandés :

Mécanisme :	Produits recommandés
Apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés	Produits normoprotidiques
Hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme	Produits hyperprotidiques
Sujet âgé ayant une carence d'apport en protéine (<0,9 g/kg/jour)	Produits hyperprotidiques
Nécessité d'une restriction hydrique	Produits hyperprotidiques

Lors de la survenue d'une diarrhée sous nutrition entérale, sont disponibles :

- des traitements symptomatiques : modification de la NE (diminution du débit, changement de la solution nutritive, arrêt de la NE pendant quelques heures), rééquilibration hydro électrolytique ;
- des traitements médicamenteux ralentisseurs du transit.

Les poches enrichies en fibres font partie des alternatives disponibles chez les patients souffrant de diarrhée sous nutrition entérale.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques.

Elle retentit sur des grandes fonctions vitales et représente un facteur de morbidité et de 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, responsable d'un retentissement nutritionnel.

Les diarrhées sont fréquentes lors des premiers jours de nutrition entérale. Les conséquences de la diarrhée vont de l'inconfort et l'anxiété à des déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques potentiellement mortels⁹.

La diarrhée peut majorer des lésions cutanées, favorise la survenue d'escarres et peut aggraver la dénutrition.

La dénutrition est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle peut engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale sont peu nombreuses. Toutefois, une étude européenne récente rapporte une incidence médiane de la nutrition entérale à domicile de 163 patients par million d'habitants et par an¹⁰. Cette estimation est concordante avec celle de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) qui indique une incidence de 200 patients sous nutrition entérale par million d'habitants et par an.

La diarrhée est la complication la plus fréquente de la NE. Elle survient en moyenne chez 40 % des patients et varie selon les études de 2 à 70 %^{9, 11} et représente 15 à 20 % des jours de NE.

2.3 Impact

Il existe d'autres produits de la même catégorie inscrits sur la LPPR.

La nutrition entérale a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) estime que le service attendu par NOVASOURCE GI FORTE 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 selon la description générique intitulée « Mélanges polymériques normoprotidiques hyperénergétiques » et dans les conditions définies dans l'avis de la CEPP du 27 septembre 2006.

En attendant la création de la ligne générique, la CEPP recommande l'inscription sous nom de marque dans la catégorie « Nutriments hyperénergétiques, normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres. »

⁹ Schneider SM, Hébuterne X. Diarrhée en nutrition entérale. Presse Med. 2003;32:935-941

¹⁰ Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, et al. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr 2003; 22 : 261-266.

¹¹ Bleichner G, Dupont H. Surveillance et complications de la nutrition entérale. In : Traité de nutrition clinique de l'adulte. Basdevant A, Laville M, Lerebours E. Ed. Médecines sciences-Flammarion. 2001;473-484

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Spécifications nutritionnelles minimales définies dans l'avis du 27 septembre 2006 pour les produits normoprotidiques et hyperénergétiques, soit :

Protéines : A base de protéines entières de lait et/ou de soja
12% < Apport ≤ 16 % des AET du mélange

Energie :

Hyper énergétique : 1,2 kcal/ml ≤ valeur énergétique ≤ 1,6 kcal/ml

Lipides : A base d'huiles végétales ou animales
30% ≤ Apport ≤ 35 % des AET du mélange

La composition lipidique doit permettre de couvrir les besoins en acides gras essentiels pour une nutrition entérale exclusive apportant au moins 1500 kcal / jour.

Aucune recommandation n'est faite pour les teneurs en acides gras monoinsaturés, en acides gras saturés et en TCM.

Glucides : A base de polysaccharides
QSP 100 % des AET du mélange
Les produits doivent être sans lactose

Avec ou sans fibres, quel qu'en soit le type (solubles ou insolubles).

Conditionnement : 500 ml, 1000 ml et 1500 ml

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Les modalités de prescription et d'utilisation sont celles précisées dans l'avis sur les produits pour nutrition à domicile et prestations associées du 27 septembre 2006.

La prescription s'effectue en 2 temps :

- une prescription initiale pour une durée de 14 jours,
- une prescription de suivi pour 3 mois, renouvelable.

La prescription initiale est effectuée, pour une période de 14 jours, par :

- un médecin hospitalier public ou privé, pour les adultes
- un pédiatre ou un anesthésiste exerçant en pédiatrie dans un établissement de soins public ou privé, pour les enfants.

Celui-ci détermine le niveau d'apport nutritionnel, informe le patient et son entourage du déroulement de la nutrition entérale à domicile et notamment des complications possibles.

La première prescription de suivi (le 1^{er} renouvellement) est effectuée pour une durée de 3 mois maximum par le service à l'origine de la prescription initiale.

A la fin de la première période de 3 mois une réévaluation est effectuée par le service à l'origine de la prescription initiale.

Les prescriptions de suivi ultérieures (renouvellements) ont lieu tous les 3 mois au cours de la première année et peuvent être effectués par le médecin traitant.

Après la première année, les renouvellements ont lieu tous les ans lors de la réévaluation annuelle effectuée, soit par le service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.

Les réévaluations comprennent :

- le poids ainsi que, chez les enfants, la taille et la maturation pubertaire
- l'état nutritionnel
- l'évolution de la pathologie
- la tolérance de la nutrition entérale
- l'observance de la nutrition entérale
- l'évaluation des apports alimentaires oraux, le cas échéant.

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres ADDFMS pour nutrition entérale, de même catégorie, déjà inscrits.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Sans objet.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

Selon l'étude Hebuterne et al.¹⁰ l'incidence médiane de la nutrition entérale à domicile est de 163 patients par million d'habitants et par an, ce qui correspond environ à **10 200 patients** par an en France. Cette estimation est concordante avec celle de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) qui indique une incidence de 200 patients sous nutrition entérale par million d'habitants et par an, correspondant en France à environ **12 500 patients** par an.

La population cible de la nutrition entérale à domicile est comprise entre **10 000 et 13 000 patients** adultes par an¹.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	Homman HH, Kemen M HH, Kemen M, Fuessenich C, Senkal M, Zumtobel. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition. JPEN 1994;18:486-490						
Type de l'étude	Essai prospectif, monocentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus nutrition entérale traditionnelle						
Date et durée de l'étude	Au moins 5 jours de nutrition entérale avec un ingesta minimum de 1000 ml/jour						
Objectif de l'étude	Evaluer l'incidence de la diarrhée lors de la nutrition entérale enrichie gomme de guar partiellement hydrolysée comparativement à la nutrition entérale traditionnelle chez des patients adultes.						
Produits utilisés	Nutrition entérale (NE) traditionnelle (Nutrodrip Standard) versus nutrition entérale enrichie de 20g/l de gomme de guar partiellement hydrolysée (Sunfiber). Les 2 types de nutrition étaient sans lactose, avec un apport nutritionnel constitué de 52% de glucides, 14% de protéines et 34% de lipides.						
METHODE							
Critères d'inclusion	Patients médicaux ou chirurgicaux recevant une nutrition entérale totale ou partielle						
Critères de non inclusion	Diabète de type 1, ventilation assistée, complications septiques, médicaments avec des effets sur la fonction gastro-intestinale, utilisation d'antibiotiques, antécédent de trouble gastro-intestinal						
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie, Allemagne						
Critère de jugement principal	Non défini						
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance de la nutrition entérale évaluée sur les effets indésirables gastro-intestinaux, effets entrainant l'arrêt de la nutrition entérale, la diarrhée, la constipation, les flatulences, les vomissements et la prise quotidienne moyenne de nutrition entérale. La diarrhée était définie comme plus de 3 selles liquides en 12 heures.						
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pas de calcul a priori du nombre de patients nécessaire						
Méthode de randomisation	30 en nutrition entérale totale (15 dans groupe contrôle et 15 dans groupe GGPH) (NET) 70 en nutrition entérale partielle (35 dans groupe contrôle et 35 dans le groupe GGPH) (NEP) Analyse combinée : 100 (50 dans le groupe contrôle et 50 dans le groupe GGPH)						
Méthode d'analyse des résultats	Test X2 et test exact de Fischer pour la comparaison des effets secondaires gastro-intestinaux (p<0,05) Analyse de variance et test t pour les mesures du test de l'hydrogène (H2) expiré.						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	100 patients randomisés						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lors de la randomisation						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)		NET		NEP		Analyse combinée	
		Poche standard	Poche enrichie en guar	Poche standard	Poche enrichie en guar	Poche standard	Poche enrichie en guar
	Nombre de patients	15	15	35	35	50	50
	Nombre de patients avec EI gastro-intestinaux	6	7	11	10	17	17
	Survenue de diarrhée ayant entraîné l'arrêt de la NE	4	0*	4	2	8	2
	Patients avec des diarrhées	6	2	9	4	15	6*
	Patients avec des flatulences	1	6*	3	5	4	11*
NET : nutrition entérale totale ; NEP : nutrition entérale partielle *p<0,05 portant sur la comparaison poche standard/poche enrichie en guar							

Référence/ Nom de l'étude	Spapen H, Diltor M, Van Malderen C, Opdenacker G, Suys E, Huyghens L. Soluber fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition : a prospective, double-blind, randomised, and controlled trial. Clin Nutr 2001;20:301-305
Type de l'étude	Essai prospectif monocentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus nutrition entérale traditionnelle.
Date et durée de l'étude	Durée minimale de nutrition entérale d'au moins 6 jours et au maximum 21 jours
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet de l'administration précoce d'une nutrition entérale enrichie en gomme guar partiellement hydrolysée sur la survenue de la diarrhée chez des patients atteints d'un sepsis sévère ou d'un choc septique
Produits utilisés	Nutrition entérale (NE) traditionnelle normoprotéinée et isocalorique sans fibre soluble versus nutrition entérale standard enrichie de 22g/l de gomme guar partiellement hydrolysée GGPH (Benefiber). Les 2 types de nutrition étaient sans lactose, avec un apport nutritionnel constitué de 54% de glucides, 16% de protéines et 30% de lipides.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients chez lesquels un sepsis sévère ou un choc septique était diagnostiqué dans les quatre heures après son début. Le sepsis sévère était défini comme étant associé à une défaillance d'organe, une hypoperfusion ou une hypotension. Le score APACHE II (<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>) était utilisé pour déterminer la sévérité de la maladie à l'inclusion. Ce score, basé sur la valeur des constantes physiologiques aiguës et sur l'évaluation de l'état chronique, permet d'évaluer le risque de mortalité.
Critères de non inclusion	Condition médicale considérée comme létale ou impossibilité de stabiliser le patient dans les 24 h après son admission, impossibilité d'utiliser le tractus gastro-intestinal (hémorragie, obstruction, iléus sévère), pancréatite, maladie diarrhéique connue ou diarrhée survenant dans les 72 h avant l'inclusion, traitement modifiant le transit gastro-intestinal (hypocholestérolémiant, prokinétique, antidiarrhéique et laxatif), albuminémie < 2,0 g/L, diabète et état immunodéprimé (traitement par stéroïde, greffe de moelle osseuse ou d'organe, leuco- ou neutropénie, tumeur hématologique et SIDA).
Cadre et lieu de l'étude	Unité de soins intensifs à Bruxelles
Critère de jugement principal	NR
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Incidence de la diarrhée déterminée par le nombre de patients avec au moins un jour de diarrhée, la fréquence moyenne des jours avec diarrhée, le nombre de jours avec diarrhée par jour de NE, le score de la diarrhée selon Hart et Dobb*. *Chaque item relatif aux selles était coté par une évaluation semi-quantitative de leur volume et une évaluation qualitative de leur consistance. Un score journalier était obtenu en sommant les scores de chaque item sur une période de 24 heures. La diarrhée était définie comme un score journalier ≥ 12 .
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	NR
Méthode de randomisation	35 patients randomisés
Méthode d'analyse des résultats	Test U de Mann-Whitney pour les données non appariées; moyenne + /- dérivation standard ; $p < 0,05$.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	25 patients analysés : 13 dans le groupe sous GGPH et 12 dans le groupe NE traditionnelle (10 patients exclus en raison d'une durée inadéquate de la NE en raison de décès, vomissements réfractaires, stase gastrique avec régurgitation, chirurgie abdominale)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lors de la randomisation
Résultats inhérents au critère de jugement principal	NR

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Incidence de la diarrhée dans les 2 groupes			
		Groupe GGPH	Groupe contrôle	p
	Durée moyenne de la NE (en jours)	148	146	NS
	Nombre moyen de jours avec diarrhée par jour de NE (%)	8,8±10,0	32,0± 15,3	0,001
	Nombre de jours avec diarrhée	16	46	<0,001
	Nombre de patients avec au moins un jour de diarrhée	6	11	NR
	Score de diarrhée	4,8±6,4	9,4±10,2	<0,001
Effets secondaires	5 patients sont décédés : 1 dans le groupe GGPH et 4 dans le groupe contrôle			

Référence/ Nom de l'étude	Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition : a prospective randomised controlled trial. Clin Nutr 2004;23:1344-1352			
Type de l'étude	Essai monocentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus nutrition entérale traditionnelle.			
Date et durée de l'étude	4 jours consécutifs de nutrition entérale			
Objectif de l'étude	Evaluer l'utilisation de la gomme de guar, en nutrition entérale dans le contrôle de la diarrhée préexistante chez des patients en unités de soins intensifs.			
Produits utilisés	NE normoénergétique enrichie en gomme guar partiellement hydrolysée (Sandosource GI contrôle) 22g/L versus NE contrôle (Propeptide)			
METHODE				
Critères d'inclusion	Score APACHE II* compris entre 16 et 22, âge supérieur à 20 ans, sous nutrition entérale, avec trois selles liquides par jour ou plus ou un volume total de selles excédant 300 ml. *Acute physiology and chronic health evaluation			
Critères de non inclusion	Syndrome d'intestin court, infection bactérienne aiguë, incluant une infection à <i>Clostridium difficile</i> , obstruction intestinale mécanique, iléus paralytique ou une ischémie intestinale connue ; les patients septiques ou une hyperparathyroïdie.			
Cadre et lieu de l'étude	Suisse, unité de soins intensifs			
Critère de jugement principal	Non renseigné			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Nombre de selles liquides et les volumes des nutriments administrées au cours des jours 1, 2, 3 et 4. Tolérance gastro-intestinale notamment nausée, vomissement, flatulences, constipation. Paramètres biologiques mesurés le premier jour et quotidiennement les cinq jours suivants : hémoglobine, protéines totales, albumine, cholestérol, calcium, phosphore, magnésium, sodium, potassium, glucose, urée, créatinine, ASAT et ALAT.			
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	Non renseigné			
Méthode de randomisation	Enveloppes scellées numérotées pour la randomisation 30 patients randomisés			
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student non apparié pour les données paramétriques. Analyse de variance ANNOVA et test éventuels de Newman Keules pour des comparaisons multiples. Test exact de Fisher. Test U de Mann-Whitney ; p<0,05.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	20 analysés : 10 dans le groupe GGPH et 10 dans le groupe NE traditionnelle			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lors de la randomisation			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Nombre de selles liquides de J1 à J4 :			
		Groupe contrôle	Groupe GGPH	p
	J1	1,2 (0,7)	2,0 (0,9)	NS
	J2	1,0 (0,3)	2,0 (0,5)	NS
	J3	1,5 (0,5)	1,4 (0,4)	NS
	J4	2,1 (0,8)	1,0 (0,7)	<0,01
	Le volume de NE administré a été plus important dans le groupe GGPH que dans le groupe contrôle à J1, J2 et J4 (p<0,01). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur les symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement, flatulence et constipation).			