



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

08 décembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	MODULEN IBD , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et entérale
Modèles et références retenus :	Mélange polymérique, normoénergétique, normoprotidique Poudre, conditionnement de 400 g
Fabricant/demandeur :	NESTLE Clinical Nutrition France SAS
Données disponibles :	Onze études spécifiques de MODULEN IBD : - Six études rétrospectives chez 302 patients atteints de maladie de Crohn avec des durées de suivi comprises entre 8 semaines et 12 mois. - Cinq études prospectives avec administration de MODULEN par voie entérale chez des patients atteints de maladie de Crohn : une étude chez 29 patients adultes suivis pendant 4 semaines et quatre études chez 145 enfants suivis entre 8 et 10 semaines selon les études.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , compte tenu de - l'intérêt thérapeutique de MODULEN IBD chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition et atteints de maladie de Crohn - l'intérêt de santé publique de prise en charge de la dénutrition (gravité et fréquence de cette pathologie).
Indications :	Nutrition entérale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn. Les conditions de prise en charge des produits pour nutrition entérale à domicile destinés aux adultes sont précisées par arrêté du 9 novembre 2009: 1) Chez des malades dont la fonction intestinale est normale mais dénutris selon les critères de dénutrition suivants : a. 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). b. 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 (/30) ; – ou albuminémie < 35 g/l. 2) Chez des malades ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels, en raison de la présence d'un ou plusieurs des trois mécanismes suivants : – apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ; – hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme ; – syndrome de malabsorption. Les besoins en macronutriments sont déterminés pour un apport nutritionnel quotidien minimum de 1 500 kcal, la nutrition entérale pouvant être exclusive. Les conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale à domicile destinés aux adultes sont précisées par arrêté du 2 décembre 2009 :

	Elle est assurée chez des malades dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris selon les critères de dénutrition suivants : a. 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). b. 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 (/30) ; – ou albuminémie < 35 g/l. La composition protéique des produits pris en charge dans le cadre de la complémentation orale destinée aux adultes doit être la plus proche possible de la protéine de référence définie par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). L'ajout de peptides et/ou d'acides aminés n'est toléré que dans le but d'améliorer la valeur nutritionnelle et/ou les qualités organoleptiques du produit et uniquement dans les proportions nécessaires à l'obtention de ces effets. Aucune recommandation n'est émise sur la composition de l'apport lipidique dans la mesure où la notion de complémentation nutritionnelle implique le maintien d'un certain niveau d'alimentation orale spontanée. Il n'est donc pas indispensable que les valeurs en TCL, TCM, en acides gras polyinsaturés / mono-insaturés / saturés et en oméga 3 et 6 soient proches des apports nutritionnels conseillés (ANC) des sujets sains. Cependant, en cas d'alimentation exclusive par une complémentation nutritionnelle orale (situations rares chez l'adulte), les produits prescrits devront répondre aux exigences nutritionnelles qualitatives et quantitatives définies pour la nutrition entérale à domicile. Aucune teneur en fibres n'est fixée.
Eléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant Celles précisées : - dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'adulte. - dans l'arrêté du 2 décembre 2009 (journal officiel du 8 décembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale chez l'adulte.
Amélioration du SR :	Dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn : - ASR de niveau V chez l'adulte par rapport à la corticothérapie et aux mélanges polymériques standards ; - ASR de niveau IV chez l'enfant par rapport à la corticothérapie.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	1000 adultes et 500 enfants

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement 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

Poudre

■ Conditionnement

MODULEN IBD est conditionné en boîte métallique de 400 g de poudre.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« phase active de la maladie de Crohn ou dénutrition en période de rémission d'une maladie de Crohn. »

Historique du remboursement

L'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) prévoit deux types d'inscription des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale 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.

Cet arrêté fait suite à l'avis de la CEPP du 27 septembre 2006¹.

L'arrêté du 9 novembre 2009 (Journal Officiel du 17 novembre 2009) prévoit la prise en charge sous nom de marque jusqu'au 28 février 2010 pour les produits précédemment inscrits et ne répondant pas à la nouvelle description générique (dont le code 1155800 correspondant à MODULEN IBD).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

MODULEN IBD est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

■ Description

MODULEN IBD est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) contenant des facteurs de croissance anti-inflammatoires.

¹ HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_479172/produits-pour-nutrition-a-domicile-et-prestations-associees

MODULEN IBD est un mélange polymérique en poudre, **normoénergétique** (1kcal/ml) et **normoprotidique** (14 % des apports énergétiques totaux du mélange), enrichi en lipides (42% AET) sans lactose et sans gluten, présenté sous forme de poudre à reconstituer. L'osmolarité du produit est de 290 mOsm/l.

MODULEN IBD peut être administré par voie orale ou par voie entérale.

Composition nutritionnelle :

INFORMATION NUTRITIONNELLE	Poudre :	20 g	400 g (=1 boîte)
	Liquide reconstitué :	100 ml	2000 ml
Energie	kcal	100	2000
	kJ	420	8400
Protéines (14% AET*)	g	3,6	72
Glucides (44% AET)	g	11	220
Dont : monosaccharides	g	0,38	7,6
disaccharides	g	3,9	78
saccharose	g	3	60
lactose	mg	18	320
Lipides (42% AET)	g	4,7	94
acides gras saturés	g	2,7	54
acides gras mono-insaturés	g	0,8	160
acides gras essentiels	g	0,49	10
acide linoléique	g	0,47	9,4
acide α linolénique	g	0,04	0,80
TCM Triglycérides à Chaînes Moyennes	g	1,2	24
cholestérol	mg	6,7	134
Fibres	g	0	0
Vitamines A, D, E, K, C, B1, B2, B5, B6, B12, PP, Ac. folique, (Biotine)		5 à 14% des AJR**	
Minéraux K, Ca, P, Mg, Cl, Fe, Zn, Cu, Mn, F, Cr, Mo, Se, I		5 à 17% des AJR	
dont Sodium	mg	35	700
Autres nutriments			
Choline	mg	7	140
Inositol	mg	4	80

*AET : apport énergétique total

**AJR : apports journaliers recommandés

Durée de conservation : 24 mois

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir et de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de MODULEN IBD, enrichie en TGF- β 2 et en acides gras ω -3, vise à améliorer l'effet anti-inflammatoire et cicatrisant de cette nutrition.

■ Acte ou prestation associée

Les actes associés sont inscrits à la CCAM.

Les prestations associées sont inscrites sur la LPPR.

Au domicile du patient, la Nutrition Entérale A Domicile (NEAD) est assurée par des prestataires sur prescription hospitalière. La prise en charge se fera selon l'arrêté du 9 novembre 2009 (JO du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale.

Service rendu

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

Avis de l'AFSSA du 15 avril 2002

L'AFSSA a émis un avis favorable pour l'utilisation du produit chez les patients, enfants de plus de 5 ans et adultes, atteints de maladie de Crohn. Elle indique qu'il n'est pas justifié que le demandeur fasse état d'une spécificité d'action du produit en relation avec le TGF-beta 2 et souligne que le produit ne peut se prévaloir d'une supériorité par rapport aux autres produits polymériques utilisés pour la prise en charge de la maladie de Crohn.

Etudes fournies dans le dossier :

Le dossier repose sur 16 études spécifiques de MODULEN IBD. Parmi ces études, 5 études n'ont pas été retenues :

- 2 études de cas^{2,3}
- un résumé⁴
- une étude observationnelle en langue espagnole⁵
- une étude observationnelle non randomisée⁶ chez 9 enfants atteints de maladie de Crohn et 5 enfants sains : la rémission de la maladie de Crohn a été observée chez 8/9 enfants après 2 semaines de nutrition exclusive de MODULEN IBD et de 9/9 enfants après 4 semaines. La rémission s'est maintenue pendant la durée de suivi sous nutrition entérale partielle (2 à 8 mois). Les sujets sains ont montré une microflore fécale stable.

Onze études spécifiques de MODULEN IBD ont été retenues : 6 études rétrospectives et 5 études prospectives. Ces études sont détaillées en annexe.

Les 6 études rétrospectives^{7,8,9,10,11,12} ayant évalué MODULEN IBD chez 302 patients atteints de maladie de Crohn avec des durées de suivi comprises entre 8 semaines et 12 mois ont montré une amélioration de la maladie de Crohn, un gain pondéral après nutrition en comparaison avec JO.

² Triantafyllidis JK, Mantzaris G, Stamatakis A, Asvestis K, Malgarinos G, Gikas A. Complete remission of severe scleritis and psoriasis in a patient with active Crohn's disease using MODULEN IBD as an exclusive immunomodulating diet. J Clin Gastroenterol 2008;42:550-1.

³ Jones S, Shannon H, Srivastava E, Haboubi N. A novel approach to a patient with Crohn disease and a high stoma output: a missed opportunity? Scand J Gastroenterol 2004;39:398-400.

⁴ Demetriou T, Gawad C, Kok C, Harris AW. Two-year prospective audit of use of liquid diets as "bridge" therapy for active Crohn's disease. Gut 2008;57(suppl I):A18.

⁵ Navas L, V, Blasco AJ, Sierra SC, Barco GA, Vicioso Recio MI. Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease. An Pediatr (Barc) 2008;69:506-14.

⁶ Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, Cavicchi MC, Pozzi E, De MM, et al. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr 2005;29:S173-S175.

⁷ Ramirez S, Moreau J, Hébuterne X, Marteau P, Messing B, Arnaud-Battandier F, et al. Tolérance, modalité de prescription et efficacité d'une nutrition orale par un mélange spécifique polymérique dans la maladie de Crohn chez l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:A37.

⁸ Gavin J, Anderson CE, Bremner AR, Beattie RM. Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy. J Hum Nutr Diet 2005;18:337-42.

⁹ Russel RK, Buchanan E, Cardigan T, Hassan K, Young D, McGrogan P. Single-center experience of exclusive enteral nutrition for induction of remission in more than 100 children with Crohn's disease. Gut 2008;57(suppl I):A22.

¹⁰ Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1609-14.

¹¹ Berni CR, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. Dig Liver Dis 2006;38:381-7.

¹² Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. Isr Med Assoc J 2008;10:503-7.

Ces études étaient de type avant après avec de multiples critères de jugement secondaires ou de multiples comparateurs. Les résultats portent sur des critères secondaires (pas de critère de jugement principal défini) et ils sont rapportés de façon parcellaire.

Sur les 5 études prospectives évaluant MODULEN IBD par voie entérale : une étude chez des patients adultes et quatre études chez des enfants atteints de la maladie de Crohn.

- chez les adultes (une étude)

Une étude¹³ comparative avant- après chez 29 adultes en poussée aiguë de maladie de Crohn et traités par MODULEN IBD pendant 4 semaines.

Il a été observé une rémission clinique pour 11/29 patients (38%) après 4 semaines. L'indice d'activité de la maladie de Crohn a été significativement diminué par rapport à la valeur basale.

Les résultats portent sur des critères secondaires (pas de critère de jugement principal défini). L'analyse statistique est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests et de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.

- chez les enfants (quatre études)

Trois études^{14,15,16} prospectives avant-après chez 108 enfants atteints de maladie de Crohn et traités par MODULEN IBD pendant 8 semaines. L'indice pédiatrique de la maladie de Crohn a diminué significativement après 8 semaines de nutrition par rapport à la valeur basale.

Il s'agit d'études non contrôlées, portant sur un faible nombre de patients. Les résultats portent sur des critères secondaires (pas de critère de jugement principal défini). L'analyse statistique est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests, de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.

Une étude¹⁷ comparative, contrôlée, ouverte, randomisée chez 37 enfants atteints de maladie de Crohn et traités soit par MODULEN IBD, soit par corticothérapie pendant 10 semaines. Il n'a pas été observé de différence sur le taux de rémission entre les groupes sous MODULEN et sous corticothérapie. Il a été observé une cicatrisation au niveau de l'inflammation de la muqueuse intestinale plus importante sous MODULEN que sous corticothérapie.

Pour l'ensemble des études chez l'enfant, le taux de rémission à 8 semaines variait de 50 % à 92,8 % en fonction des études et de la localisation de la maladie de Crohn (iléon, iléocolon et colon).

Critique de ces études :

Ces études ont montré une amélioration de l'état général des patients atteints de maladie de Crohn sous nutrition entérale. Cependant, ces études présentent de nombreuses limites : études avec des comparaisons de type avant-après, certaines études étaient non contrôlées et incluaient un faible nombre de patients. L'analyse statistique de ces études est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests, de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. De plus, les résultats portent pour la plupart des études sur des critères secondaires (pas de critère de jugement principal défini) et sont rapportés de façon parcellaire. Les études prospectives ne concernent que la nutrition par voie entérale alors que MODULEN IBD peut être administré par voie orale également.

Au total, les données fournies dans la demande rapportent une évolution favorable des patients sous nutrition orale et entérale.

¹³ Triantafyllidis JK, Stamatakis A, Gikas A, Sklavaina M, Mylonaki M, Georgopoulos F, et al. Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF- β , on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. *Annals of Gastroenterology* 2006;19:66-71.

¹⁴ Fell JM, Paintin M, rnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281-9.

¹⁵ Phylactos AC, Fasoula IN, rnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Fell JM. Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in paediatric Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2001;90:883-8.

¹⁶ Afzal NA, Davies S, Paintin M, rnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50:1471-5.

¹⁷ Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53.

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 énergétique et protidique 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.

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 (intestin court, occlusion, etc)¹.

Chez les patients atteints de maladie de Crohn et dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux peut être nécessaire¹⁸. Chez l'adulte comme chez l'enfant, les traitements nutritionnels sont particulièrement utiles en remplacement ou en appoint de la corticothérapie lorsque celle-ci est insuffisamment efficace ou délétère¹⁸. L'alimentation entérale à débit continu a une efficacité démontrée dans le traitement des poussées de la maladie de Crohn et peut participer à la correction de la dénutrition. Il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges enrichis en lipides ou en TGFβ2 par rapport aux mélanges polymériques standards^{19,20}.

D'après les experts, MODULEN IBD par voie orale ou entérale pourrait présenter une alternative à la corticothérapie chez l'enfant. De plus, chez l'enfant le recours à la nutrition entérale, exclusive ou de complément, est plus fréquent que chez l'adulte, compte tenu des besoins spécifiques de la croissance et des effets délétères de la corticothérapie sur celle-ci¹⁸.

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que MODULEN IBD a un intérêt nutritionnel, chez les adultes dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et comme alternative à la corticothérapie chez l'enfant atteint de cette pathologie.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité 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 maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'étiologie inconnue. Elle est caractérisée par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif (liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif), source de lésions destructrices (ulcérations) et par

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée- Maladie de Crohn. 2007

¹⁹ Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebutterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2006;25:260-74.

²⁰ Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000542.

leur évolution chronique avec l'alternance de poussées évolutives. L'inflammation intestinale peut entraîner des complications : occlusions, perforations, hémorragies intestinales, fistulisation, abcédassions. La dénutrition est une complication fréquente de la maladie de Crohn et est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

La dénutrition, notamment chez les patients atteints de maladie de Crohn, est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle majore la morbi-mortalité.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant les patients nécessitant une nutrition orale ou entérale sont peu nombreuses.

Une étude européenne rapporte une incidence médiane de la nutrition entérale à domicile de 163 patients par million d'habitants et par an²¹. Ce chiffre correspond à environ 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 NE par million d'habitants et par an, correspondant en France à environ 12 500 patients par an.

L'incidence de la maladie de Crohn est de l'ordre de 6 nouveaux cas pour 100 000 personnes et sa prévalence d'environ 140 pour 100 000²². La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes. On estime à 60 000 le nombre de patients touchés en France en 2007²³.

2.3 Impact

MODULEN IBD répond à un besoin déjà couvert.

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) estime que le service rendu par MODULEN IBD est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Celles précisées :

- dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'adulte.
- dans l'arrêté du 2 décembre 2009 (journal officiel du 8 décembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale chez l'adulte.

²¹ Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, and all. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr. 2003 ;22(3):261-6.

²² Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.

²³ AMELI. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__20.pdf

Amélioration du Service Rendu

Au vu des données fournies, l'intérêt de MODULEN IBD par rapport aux mélanges polymériques standards n'a pas été démontré dans la prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte.

Une étude¹⁷ suggère que MODULEN IBD pourrait avoir un intérêt chez les enfants atteints de la maladie de Crohn par rapport à la corticothérapie. Dans cette étude, la nutrition entérale sous MODULEN était associée à une cicatrisation de la muqueuse intestinale plus fréquente, signe prédictif, selon les experts, d'une rémission plus prolongée.

La commission s'est prononcée :

- ***pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux mélanges polymériques standards et à la corticothérapie, dans la prise en charge de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition atteint de la maladie de Crohn ;***
- ***pour une amélioration du service rendu mineure (ASR IV) par rapport à la corticothérapie, dans la prise en charge de l'enfant dénutri ou à risque de dénutrition atteint de la maladie de Crohn .***

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

Selon l'étude Hebuterne et al.²¹, 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 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.

La population cible adulte de la complémentation nutritionnelle orale est comprise entre 446 000 et 744 000 patients¹.

Le nombre d'enfants concernés par une prise en charge nutritionnelle à domicile serait environ de 500 par an¹.

Il n'existe pas, dans la littérature, de données épidémiologiques permettant de déterminer le nombre de patients atteints de maladie de Crohn et pouvant bénéficier d'une nutrition entérale à domicile par des mélanges polymériques.

Selon les experts, la population de patients atteints de la maladie de Crohn et pouvant tirer un bénéfice de nutrition orale ou entérale par MODULEN IBD serait de l'ordre de 1000 patients adultes par an et de 500 enfants par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES¹.

Etude/ méthodologie	Pathologi e	Nombre de patients	Suivi	Critères de jugement	Résultats																								
Triantafillidis ¹³ 2006 / Etude pilote, comparative avant –après monocentrique	Maladie de Crohn chez l'adulte	29 patients MODULE N IBD comme nutrition exclusive	4 semaines de nutrition entérale exclusive puis 12 mois de suivi pour 10 patients	Critères secondaires : Evolution clinique à 4 semaines en utilisant l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), La réponse au traitement était considérée : - comme une rémission si CDAI <150, - comme satisfaisante s'il était observé une réduction du CDAI d'au moins 50 points, - comme sans changement, - ou comme mauvaise. Evolution de l'anthropométrie : poids, taille, pli cutané, circonférence brachiale Mesure de différents paramètres nutritionnels (albumine, ferritine, acide folique, HDL, LDL) et marqueurs de l'inflammation (CRP, taux de sédimentation érythrocytaire, fibrinogène, immunoglobulines A, G, M et complément 4). Critère principal non individualisé	Evolution clinique à 4 semaines : Rémission clinique : 11/29 patients(38 %) Réponse satisfaisante : 9/29 patients (31 %). Amélioration générale : 20 patients sur 29 (69 %). Pas de changement pour 6/29 patients (21 %). Détérioration de la maladie : 3/29 patients (10%). Evolution des différents paramètres : <table><tr><td></td><td>Avant nutrition</td><td>Après nutrition de 4 semaines</td><td></td></tr><tr><td>CDAI</td><td>266 ± 63</td><td>176 ± 43</td><td>p<0,05</td></tr><tr><td>Poids (kg)</td><td>61,7 ± 13,8</td><td>63,2 ± 13,6</td><td>p = 0,003</td></tr><tr><td>IMC (indice de masse corporelle)</td><td>21,2 ± 4,1</td><td>21,7 ± 3,9</td><td>p = 0,0001</td></tr><tr><td>pli cutané (cm)</td><td>14,8 ± 8,6</td><td>16,2 ± 8,8</td><td>p = 0,001</td></tr><tr><td>Circonférence brachiale (cm)</td><td>27,4 ± 5,0</td><td>28,4 ± 4,9</td><td>p = 0,001</td></tr></table> L'ensemble de ces paramètres ont été améliorés. Amélioration des paramètres nutritionnels tels que l'albumine (de 31,4 ± 6,2 à 36 ± 4,1 g/L, p = 0,05), la ferritine, l'acide folique, l'HDL (augmentation), la LDL (diminution), et des marqueurs de l'inflammation tels que la CRP (de 30,6 ± 26,2 à 11,3 ± 14,6 mg/L, p= 0,011), le taux de sédimentation érythrocytaire, le fibrinogène, les immunoglobulines A, G, M et le complément 4. Suivi à 12 mois : 10 patients ont continué à consommer 600 ml de MODULEN IBD avec 2 autres repas normaux pendant plus de 12 mois et se trouvaient en excellente condition clinique.		Avant nutrition	Après nutrition de 4 semaines		CDAI	266 ± 63	176 ± 43	p<0,05	Poids (kg)	61,7 ± 13,8	63,2 ± 13,6	p = 0,003	IMC (indice de masse corporelle)	21,2 ± 4,1	21,7 ± 3,9	p = 0,0001	pli cutané (cm)	14,8 ± 8,6	16,2 ± 8,8	p = 0,001	Circonférence brachiale (cm)	27,4 ± 5,0	28,4 ± 4,9	p = 0,001
	Avant nutrition	Après nutrition de 4 semaines																											
CDAI	266 ± 63	176 ± 43	p<0,05																										
Poids (kg)	61,7 ± 13,8	63,2 ± 13,6	p = 0,003																										
IMC (indice de masse corporelle)	21,2 ± 4,1	21,7 ± 3,9	p = 0,0001																										
pli cutané (cm)	14,8 ± 8,6	16,2 ± 8,8	p = 0,001																										
Circonférence brachiale (cm)	27,4 ± 5,0	28,4 ± 4,9	p = 0,001																										
Fell ¹⁴ 2000/ prospective, multicentrique de type avant après	Maladie de Crohn chez l'enfant	29 patients	8 semaines sous Nutrition Entérale Exclusive (NEE) puis 10 mois de suivi.	Critères secondaires : après 8 semaines de NEE exclusive, incidence de rémission, indice pédiatrique de la maladie de Crohn (PCDAI), C Réactive Protéine (CRP), poids, indice de masse corporelle (IMC). Observations endoscopiques et histologiques de la muqueuse de l'iléon terminal et du colon, incidence de cicatrisation, Tumor Necrosis Factor (TNFα) sérique, quantification des ARNm de l'interleukine 1, de l'interféron γ, du TGF-1bêta, de l'interleukine-8 et de l'interleukine 10 dans l'iléon et le colon. Incidence de rechute après 10 mois de suivi. Critère principal non individualisé	Réponse clinique après 8 semaines de NEE : <table><tr><td></td><td>Avant (moyennes)</td><td>Après NEE (moyennes)</td></tr><tr><td>indice pédiatrique de la maladie de Crohn</td><td>30</td><td>25 23/29 (79 %) des patients étaient en rémission (CDAI ≤10).</td></tr><tr><td>CRP en mg/L</td><td>19</td><td>13,5</td></tr><tr><td>Poids en kg</td><td>-</td><td>+3,2</td></tr><tr><td>IMC</td><td>-</td><td>+0,73</td></tr></table> Les données endoscopiques avant et après ces 8 semaines de NEE ont montré une amélioration de l'apparence de la muqueuse de l'iléon terminal dans 15 cas sur 22 observations disponibles (dont 8 cicatrisations et une stabilité pour 7/22) ainsi qu'une amélioration de l'apparence de la muqueuse du colon dans 13 cas sur 26 explorations disponibles dont 8 cicatrisations et une stabilité pour 13/26. Les données histologiques ont montré une amélioration de l'apparence de la muqueuse de l'iléon terminal dans 13 cas sur 20 observations disponibles dont 8 cicatrisations, une stabilité pour 5/20 et une détérioration pour 2/20, ainsi qu'une amélioration de l'apparence de la muqueuse du colon dans 12 cas sur 25 explorations disponibles dont 2 cicatrisations et une stabilité pour 13/25. Ces résultats sont parcellaires car ils ne concernaient que 20 patients au lieu des 29 inclus dans l'étude.		Avant (moyennes)	Après NEE (moyennes)	indice pédiatrique de la maladie de Crohn	30	25 23/29 (79 %) des patients étaient en rémission (CDAI ≤10).	CRP en mg/L	19	13,5	Poids en kg	-	+3,2	IMC	-	+0,73									
	Avant (moyennes)	Après NEE (moyennes)																											
indice pédiatrique de la maladie de Crohn	30	25 23/29 (79 %) des patients étaient en rémission (CDAI ≤10).																											
CRP en mg/L	19	13,5																											
Poids en kg	-	+3,2																											
IMC	-	+0,73																											

					<table><tr><td></td><td>Avant</td><td>Après NEE</td></tr><tr><td>TNFα sérique pg/ml</td><td>15,3</td><td>4,7</td></tr></table> Le rapport des ARNm de l'interleukine 1β avant et après le traitement était de 0,008 dans l'iléon et 0,06 dans le colon (p<0,006), celui de l'interféron γ de 0,15 dans l'iléon (p<0,001) et inchangé dans le colon, celui du TGF-1de 10 dans l'iléon (p<0,04) et inchangé dans le colon, et celui de l'interleukine-8 de 0,06 dans l'iléon (p = 0,02). Pas de changement dans les ARNm de l'interleukine 10 dans l'iléon et le colon. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence (multiplicité des tests). Après 10 mois de suivi, 9 patients sur 23 (39 %) ont rechuté (PCDAI supérieur à 10).		Avant	Après NEE	TNFα sérique pg/ml	15,3	4,7																																										
	Avant	Après NEE																																																			
TNFα sérique pg/ml	15,3	4,7																																																			
Phylactos ¹⁵ 2001/ prospective, multicentrique non contrôlée	Maladie de Crohn chez l'enfant	14 enfants	8 semaines sous nutrition entérale exclusive	Critères secondaires : prévalence de rémission, indice pédiatrique de la maladie de Crohn, CRP, TNF- α , zinc, cuivre plasmatique, hémoglobine, activités antioxydantes des métalloenzymes, activités de la glutathion peroxydase sélénium dépendante et de l'acétylcholinestérase.	<table><tr><td></td><td>Avant (moyennes)</td><td colspan="3">Après 8 semaines de NEE (moyennes)</td></tr><tr><td>indice pédiatrique de la maladie de Crohn</td><td>26</td><td colspan="3">0</td></tr><tr><td>CRP (mg/L)</td><td>20</td><td colspan="3">1</td></tr><tr><td>TNF- α (pg/ml)</td><td>12,8 ± 7,8</td><td colspan="3">9,6 ± 7,2</td></tr></table> 13 enfants sur 14 étaient en rémission Pas de différence en termes de zinc ou de cuivre plasmatique et augmentation de l'hémoglobine (de 122 à 131 g/L, p<0,05). La NEE n'a pas eu d'effet sur les activités antioxydantes des métalloenzymes, ni sur les activités de la glutathion peroxydase sélénium dépendante et de l'acétylcholinestérase.		Avant (moyennes)	Après 8 semaines de NEE (moyennes)			indice pédiatrique de la maladie de Crohn	26	0			CRP (mg/L)	20	1			TNF- α (pg/ml)	12,8 ± 7,8	9,6 ± 7,2																														
	Avant (moyennes)	Après 8 semaines de NEE (moyennes)																																																			
indice pédiatrique de la maladie de Crohn	26	0																																																			
CRP (mg/L)	20	1																																																			
TNF- α (pg/ml)	12,8 ± 7,8	9,6 ± 7,2																																																			
Afzal ¹⁶ 2005/ prospective, comparative avant et après	Maladie de Crohn chez l'enfant	65 patients	8 semaines sous nutrition entérale exclusive	Critères secondaires : taux de rémission clinique, indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn, scores endoscopique et histologique pour la mesure de l'inflammation colonique avant et après 8 semaines de nutrition entérale exclusive.	Résultats : <table><tr><td></td><td>Iléon N=12</td><td>Ileocolon N=39</td><td>Colon N=14</td><td>p comparaison des sous groupes</td></tr><tr><td>PCDAI à J0</td><td>34,2± 10,6</td><td>40,5 ± 12,2</td><td>40,7 ± 14</td><td>p=0,05</td></tr><tr><td>PCDAI à 8 semaines</td><td>30± 11,96</td><td>32,5± 11,44</td><td>25± 11,57</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Taux de rémission (%) PCDAI<20</td><td>11 (91,7%)</td><td>32 (82,1%)</td><td>7 (50 %)</td><td>0,021</td></tr></table> 6 patients ont eu leur maladie qui s'est aggravée 54 patients ont suivi la NEE pendant 8 semaines. Le taux de rémission clinique et la diminution du PCDAI ont été significativement moins importants chez les patients dont la localisation de la maladie était au niveau du colon. <table><tr><td></td><td>Score moyen à J0</td><td>Score moyen à la fin du traitement</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="4">Score endoscopique</td></tr><tr><td>Groupe iléocolon</td><td>1,67±0,86</td><td>0,74±0,65</td><td>0,010</td></tr><tr><td>Groupe colon</td><td>1,57±0,68</td><td>1,35 ± 1,0</td><td>0,322</td></tr><tr><td colspan="4">Score histologique</td></tr><tr><td>Groupe iléocolon</td><td>2 ± 0,86</td><td>1,28 ±0,75</td><td>0,008</td></tr><tr><td>Groupe colon</td><td>1,78±1,0</td><td>1,39±0,85</td><td>0,238</td></tr></table>		Iléon N=12	Ileocolon N=39	Colon N=14	p comparaison des sous groupes	PCDAI à J0	34,2± 10,6	40,5 ± 12,2	40,7 ± 14	p=0,05	PCDAI à 8 semaines	30± 11,96	32,5± 11,44	25± 11,57	0,03	Taux de rémission (%) PCDAI<20	11 (91,7%)	32 (82,1%)	7 (50 %)	0,021		Score moyen à J0	Score moyen à la fin du traitement	p	Score endoscopique				Groupe iléocolon	1,67±0,86	0,74±0,65	0,010	Groupe colon	1,57±0,68	1,35 ± 1,0	0,322	Score histologique				Groupe iléocolon	2 ± 0,86	1,28 ±0,75	0,008	Groupe colon	1,78±1,0	1,39±0,85	0,238
	Iléon N=12	Ileocolon N=39	Colon N=14	p comparaison des sous groupes																																																	
PCDAI à J0	34,2± 10,6	40,5 ± 12,2	40,7 ± 14	p=0,05																																																	
PCDAI à 8 semaines	30± 11,96	32,5± 11,44	25± 11,57	0,03																																																	
Taux de rémission (%) PCDAI<20	11 (91,7%)	32 (82,1%)	7 (50 %)	0,021																																																	
	Score moyen à J0	Score moyen à la fin du traitement	p																																																		
Score endoscopique																																																					
Groupe iléocolon	1,67±0,86	0,74±0,65	0,010																																																		
Groupe colon	1,57±0,68	1,35 ± 1,0	0,322																																																		
Score histologique																																																					
Groupe iléocolon	2 ± 0,86	1,28 ±0,75	0,008																																																		
Groupe colon	1,78±1,0	1,39±0,85	0,238																																																		

					Il a été observé pour les scores endoscopique et histologique pour la mesure de l'inflammation colonique avant et après 8 semaines de NEE : - une amélioration chez les patients dont la maladie est située au niveau iléocolonique. - pas d'amélioration chez les patients dont la maladie est située seulement au niveau du colon.			
Borrelli ¹⁷ 2006/ prospective, ouverte, contrôlée, randomisée, monocentrique	Maladie de Crohn chez l'enfant	37 patients MODULE N IBD par voie entérale versus méthylpre dnisolone pendant 10 semaines	10 semaines	Critère principal : rémission clinique, cicatrisation et amélioration de l'inflammation de la muqueuse intestinale en pourcentage de patients. La rémission clinique était définie par l'absence de symptômes de la maladie de Crohn et un PCDAI ≤ 10. La cicatrisation de la muqueuse intestinale était définie par une diminution des scores endoscopiques histologiques.	Résultats à 10 semaines (analyse en intention de traiter) :			
						MODULEN IBD	Corticothérapie	p
					cicatrisation au niveau de l'inflammation de la muqueuse intestinale (iléon et colon)	14/19 (74 % IC95 [51-89])	6/18 (33% IC95 [16-57])	<0,05
					Taux de rémission	15/19 (79 % IC95[56-92])	12/18 (67 % IC95[44-84])	0,4
					L'analyse per protocole a confirmé ces résultats. Moins d'effets indésirables (douleur abdominale, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, insomnie,...) sous MODULEN que sous corticothérapie : 4/17 (23 % IC 95[9-48]) versus 11/15 patients (67 % IC 95 % [41-85]), p<0,05.			

Etudes rétrospectives

Etude/ méthodologie	Pathologi e	Nombre de patients	Suivi	Critères de jugement	Résultats																								
Ramirez ⁷ 2005/ rétrospective multicentrique	Maladie de Crohn adulte sévère résistante aux traitemen s classiques	45 patients MODULEN IBD per os associé à des corticoïdes mmunosup presseurs ou à l'Infliximab	Non précisé	Critères secondaires : prévalence de rémission, indice de l'activité de la maladie, albuminémie Critère principal non individualisé	Rémission à court terme chez 23 patients L'Indice de l'activité de la maladie a diminué chez les 23 patients en rémission (130 ± 67 vs 313 ± 93, p<0,001) et augmentation de l'albuminémie (36,6 ± 4,6 vs 31 ,1 ± 6,1 g/L, p = 0,028) alors que ces paramètres n'étaient pas modifiés pour les 22 autres patients. Chez des patients adultes ayant une maladie de Crohn sévère résistante aux traitements classiques, un traitement adjuvant par MODULEN® IBD per os est bien toléré et permet d'obtenir une réponse symptomatique dans la moitié des cas de poussées aiguës sévères avec CRP élevées.																								
Russel ⁹ 2008/ étude rétrospective, monocentrique	Maladie de Crohn enfants	110 patients	8 semaines NEE	Critères secondaires : Incidence de rémission après 8 semaines de Nutrition Entérale Exclusive, taux de sédimentation érythrocytaire, CRP, poids. Critère principal non individualisé	88 enfants (80 %) étaient en rémission après 8 semaines de NEE avec : - une diminution du taux de sédimentation érythrocytaire (13 vs 38 %) - une diminution de la CRP (6 vs 21 mg/L) - une augmentation du poids de 4 kg en moyenne.																								
Gavin ⁸ 2005/ rétrospective, multicentrique, observationnelle	Maladie de Crohn enfants	40 patients	8 semaines NEE	Critères secondaires : évolution symptomatique, poids, CRP, consommation calorique, influence du site de la maladie. Critère principal non individualisé	Amélioration symptomatique pour tous les patients, gain pondéral de 3,8 kg (= médiane), diminution de la CRP de 32,4 à moins de 2 mg/L (= médianes, p<0,0001), sans corrélation avec le gain pondéral. La consommation calorique était supérieure aux besoins estimés (117,5 %) et sans corrélation avec le gain pondéral. Pas de différence en fonction du site de la maladie.																								
Day ¹⁰ 2006 / rétrospective	Maladie de Crohn enfants	27 patients Modulen Ibd versus Osmolite	8 semaines NEE	Critères secondaires : incidence de rémission, indice pédiatrique de la maladie de Crohn, poids, BMI, taux de sédimentation érythrocytaire, CRP, albuminémie. Critère principal non individualisé	<table><tr><td></td><td>J0</td><td>4 semaines</td><td>8 semaines</td></tr><tr><td>indice pédiatrique de la maladie de Crohn</td><td>37,1 ± 10,8</td><td>7,1 ± 6,1</td><td>6,7 ± 5,1</td></tr><tr><td>Poids kg</td><td>44,66 ± 11,15</td><td>48,6 ± 10,67</td><td>50,94 ± 11,75</td></tr><tr><td>BMI</td><td>17,4 ± 3,2</td><td>17,4 ± 3,2</td><td>18,8 ± 2,7</td></tr><tr><td>taux de sédimentation érythrocytaire (m/h)</td><td>17,9 ± 12,84</td><td>-</td><td>34,16 ± 24,16</td></tr><tr><td>Abuminémie (g/L)</td><td>35,75 ± 4,1</td><td>-</td><td>30,08 ± 5,7</td></tr></table> Pas de distinction des résultats en fonction de la nutrition entérale reçue (Modulen Ibd ou Osmolite).		J0	4 semaines	8 semaines	indice pédiatrique de la maladie de Crohn	37,1 ± 10,8	7,1 ± 6,1	6,7 ± 5,1	Poids kg	44,66 ± 11,15	48,6 ± 10,67	50,94 ± 11,75	BMI	17,4 ± 3,2	17,4 ± 3,2	18,8 ± 2,7	taux de sédimentation érythrocytaire (m/h)	17,9 ± 12,84	-	34,16 ± 24,16	Abuminémie (g/L)	35,75 ± 4,1	-	30,08 ± 5,7
	J0	4 semaines	8 semaines																										
indice pédiatrique de la maladie de Crohn	37,1 ± 10,8	7,1 ± 6,1	6,7 ± 5,1																										
Poids kg	44,66 ± 11,15	48,6 ± 10,67	50,94 ± 11,75																										
BMI	17,4 ± 3,2	17,4 ± 3,2	18,8 ± 2,7																										
taux de sédimentation érythrocytaire (m/h)	17,9 ± 12,84	-	34,16 ± 24,16																										
Abuminémie (g/L)	35,75 ± 4,1	-	30,08 ± 5,7																										
Berni ¹¹ 2006/ rétrospective, monocentrique	Maladie de Crohn enfants	52 patients traités par Modulen, Pregomin, Neocate ou corticothéra pie	12 mois	Critères secondaires : indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn, taux de rémission, scores endoscopiques et histologiques, inflammation de la muqueuse intestinale, statut nutritionnel (fer sérique et albumine), croissance, poids.	Multiplicité des tests statistiques et des comparaisons <table><tr><td></td><td>J0</td><td>8 semaines de traitement</td></tr><tr><td>l'indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn tous groupes confondus</td><td>30</td><td>5</td></tr></table> 86,5 % d'enfants en rémission après 8 semaines de prise en charge nutritionnelle et 90 % après une corticothérapie.		J0	8 semaines de traitement	l'indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn tous groupes confondus	30	5																		
	J0	8 semaines de traitement																											
l'indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn tous groupes confondus	30	5																											

				Critère principal non individualisé	<table><tr><td></td><td>Neocate élémentaire</td><td>Pregomin semi-élémentaire</td><td>Modulen polymérique</td><td>Méthylprednisolone corticothérapie</td></tr><tr><td>score endoscopique</td><td>0,75 ± 0,62</td><td>0,82 ± 0,64</td><td>0,83 ± 0,72</td><td>1,70 ± 0,82</td></tr><tr><td>score histologique</td><td>1,08 ± 0,67</td><td>1,38 ± 1,04</td><td>1,42 ± 1,16</td><td>2,70 ± 0,53</td></tr><tr><td>Albumine g/L</td><td>39,8 ± 3,6</td><td>38,8 ± 2,6</td><td>38,6 ± 3,8</td><td>34,0 ± 2,2</td></tr><tr><td>fer sérique mg/l</td><td>721,7 ± 204,0</td><td>666,9 ± 198,0</td><td>692,5 ± 296,0</td><td>358,0 ± 160,0</td></tr></table>		Neocate élémentaire	Pregomin semi-élémentaire	Modulen polymérique	Méthylprednisolone corticothérapie	score endoscopique	0,75 ± 0,62	0,82 ± 0,64	0,83 ± 0,72	1,70 ± 0,82	score histologique	1,08 ± 0,67	1,38 ± 1,04	1,42 ± 1,16	2,70 ± 0,53	Albumine g/L	39,8 ± 3,6	38,8 ± 2,6	38,6 ± 3,8	34,0 ± 2,2	fer sérique mg/l	721,7 ± 204,0	666,9 ± 198,0	692,5 ± 296,0	358,0 ± 160,0
	Neocate élémentaire	Pregomin semi-élémentaire	Modulen polymérique	Méthylprednisolone corticothérapie																										
score endoscopique	0,75 ± 0,62	0,82 ± 0,64	0,83 ± 0,72	1,70 ± 0,82																										
score histologique	1,08 ± 0,67	1,38 ± 1,04	1,42 ± 1,16	2,70 ± 0,53																										
Albumine g/L	39,8 ± 3,6	38,8 ± 2,6	38,6 ± 3,8	34,0 ± 2,2																										
fer sérique mg/l	721,7 ± 204,0	666,9 ± 198,0	692,5 ± 296,0	358,0 ± 160,0																										
					Pas de différence au niveau du poids entre les groupes.																									
Hartman ¹² 2008/ rétrospective, multicentrique	Maladie de Crohn enfants	28 patients Modulen versus Ensure (mélange nutritionnel standard)	5 mois	Critères secondaires : indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn, IMC et taux de sédimentation érythrocytaire. Critère principal non individualisé	<table><tr><td colspan="3">Indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn</td></tr><tr><td></td><td>Avant</td><td>Après</td></tr><tr><td>Modulen</td><td>35 ± 17</td><td>15 ± 13</td></tr><tr><td>Ensure</td><td>31 ± 11</td><td>22 ± 7</td></tr><tr><td>Patients sans complémentation nutritionnelle</td><td colspan="2">Inchangé (résultats non rapportés)</td></tr></table> A la fin du suivi, chez les patients ayant reçu MODULEN® IBD, 4/28 ont une activité sévère de la maladie contre 14/28 au départ (p<0,009) et 16/28 sont en rémission contre 2/28 au début de l'étude (p<0,0001) et contre 4/18 dans les 2 autres groupes (p<0,03).	Indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn				Avant	Après	Modulen	35 ± 17	15 ± 13	Ensure	31 ± 11	22 ± 7	Patients sans complémentation nutritionnelle	Inchangé (résultats non rapportés)											
Indice pédiatrique de l'activité de la maladie de Crohn																														
	Avant	Après																												
Modulen	35 ± 17	15 ± 13																												
Ensure	31 ± 11	22 ± 7																												
Patients sans complémentation nutritionnelle	Inchangé (résultats non rapportés)																													