



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

09 février 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	SONDALIS G , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale
Modèles et références retenus :	Mélange liquide polymérique, normonergétique, normoprotidique 2 conditionnements : Poches Diprac-flex 500 ml et 1000 ml
Fabricant/demandeur :	Nestle Clinical Nutrition France SAS
Indications :	Nutrition entérale à domicile de patients diabétiques dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale
Données disponibles :	• Données spécifiques : Un rapport d'étude spécifique non publié (2007), comparant l'effet de SONDALIS G et de SONDALIS ISO (formule alimentation standard) sur l'index glycémique (IG) chez 9 volontaires sains. • Données non spécifiques - Une méta-analyse contenant 23 études - Les recommandations nutritionnelles de l'American Diabetes Association (ADA) concernant la prévention et le traitement du diabète
Service Rendu (SR) :	Insuffisant , en raison de l'absence d'étude clinique démontrant l'efficacité de SONDALIS G chez le patient diabétique dénutri ou à risque de dénutrition.

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

Mélange liquide en poches

■ Conditionnement

2 Conditionnements : Poches Diprac-flex 500 ml et 1000 ml

■ Applications

La demande concerne les indications suivantes : Patients diabétiques dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale.

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 Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) du 27 septembre 2006¹. Une inscription sous nom de marque a été proposée pour les produits spécifiques notamment les mélanges indiqués dans les troubles de la glycémie.

L'arrêté du 9 Novembre 2009 prévoit la prise en charge de SONDALIS G jusqu'au 28 février 2010 sous nom de marque.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

SONDALIS G 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

Mélange liquide pour nutrition entérale, polymérique, normoénergétique (1 kcal / ml), normoprotidique enrichi en fibres.

¹ HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées <<http://www.has-sante.fr>>

Tableau 1 : Composition nutritionnelle de SONDALIS G

	SONDALIS G
Protéines (% AET)	15%
Nombre de g	19
Provenance	50% caséines / 50% soja
Glucides (% AET)	45%
Nombre de g	56
Dont sucres totaux g	<0,50
Dont amidon g	56
Fructose g	0
Lipides (% AET)	40%
Nombre de g	22
Monoinsaturés g	16
Fibres	
Nombre de g	7,5
Solubles/insolubles	75% / 25%
MINÉRAUX	
Sodium mg	375
Potassium mg	350
Calcium mg	250
Phosphore mg	265
Fer mg	5,5
VITAMINES	
A µg	420
D µg	5
E mg	10
C mg	50

* AET : Apport Energétique Total

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. SONDALIS G est enrichi en fibres, dans l'objectif d'aider à la normalisation de la glycémie.

■ 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 à 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

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

1.1.1 Analyse des données spécifiques

Un rapport d'étude non publié comparant l'effet de SONDALIS G et de SONDALIS ISO (formule nutritionnelle standard) sur l'index glycémique chez 9 volontaires sains a été retenu². Dans cette étude, le critère principal est l'Index Glycémique (IG) défini comme étant le rapport de l'aire sous courbe de la glycémie en réponse au produit étudié (SONDALIS G ou SONDALIS ISO) et de l'aire sous la courbe de la glycémie du produit de référence (glucose + eau). L'Index Glycémique (IG) de SONDALIS G (23% ; $p < 0,001$) est significativement inférieur à l'IG de l'aliment de référence (glucose + eau) et à l'IG de SONDALIS ISO (nutrition standard - 54% ; $p < 0,001$). Cette étude a été réalisée en aigu, sur un petit nombre de patients, non diabétiques (9 volontaires sains).

1.1.2 Analyse des données non spécifiques

Deux rapports d'études non publiés concernant des produits Nestlé destinés à la nutrition entérale pour patients présentant un défaut du métabolisme glucidique ont été portés au dossier. Ces rapports concernent MODULEN DIABETES et n'ont pas été retenus. En effet, SONDALIS G est une évolution de MODULEN DIABETES en termes de formule. MODULEN DIABETES contient des pourcentages de fibres solubles/insolubles différents de MODULEN G et des maltodextrines. Le pourcentage en fibres solubles a été démontré comme étant un élément important dans l'alimentation des diabétiques pour contrôler la glycémie (ADA⁴).

Deux études publiées, réalisées chez le patient atteint de diabète ont été présentées dans le dossier. Ces 2 études n'ont pas été retenues car elles concernent des solutions nutritionnelles, spécifiquement destinées aux diabétiques, dont la composition est différente de celle de SONDALIS G.

Une méta-analyse³ regroupe 23 études (784 patients) dont 7 études de nutrition entérale. Elle comprend 19 études contrôlées randomisées, 3 études contrôlées non randomisées et 1 étude non contrôlée avant-après.

Cette étude a montré que l'utilisation de formules spécifiquement adaptées à la nutrition entérale ou orale des patients diabétiques améliore le contrôle de la glycémie à court et long terme. Cependant, cette méta-analyse est basée majoritairement sur des études de méthodologie faible. Par ailleurs, le manque de données concernant la nutrition entérale ne permet pas de conclure sur l'apport des solutions entérales spécifiquement adaptées aux diabétiques, en termes de qualité de vie, de gestion du diabète et des complications chez les patients dénutris.

Les recommandations nutritionnelles de l'ADA⁴ concernent la prévention et le traitement du diabète fondées sur des données bibliographiques (données cliniques ou issues de la recherche) et un consensus d'experts. Ces recommandations se déclinent en trois points :

- 1) prévention du diabète, notamment pour les patients obèses et présentant un pré-diabète,
- 2) prévention des complications par le contrôle du diabète,
- 3) prévention de la morbidité et de la mortalité.

Ces recommandations sont une actualisation de recommandations antérieures de 2002⁵ et 2004⁶. Elles ont été reprises par l'EASD⁷ (European Association for the Study of Diabetes).

² Nestlé healthcare Nutrition. Glycemic Index Research Report : glycemic indexes of SONDALIS G and SONDALIS ISO – Rapport non publié Juillet 2007

³ Elia M, Cieriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2267-79.

⁴ American Diabetes Association (ADA) Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. Diabetes Care. 2008 January. 31:S61-S78

Concernant la nutrition entérale, l'ADA insiste essentiellement sur l'apport glucidique quotidien qui ne doit pas dépasser environ 200 g par jour.

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.

Dans le cadre du traitement de la dénutrition au cours d'un diabète, quelle que soit son étiologie (diabète de type I ou II, diabète gestationnel, insulino-résistance consécutive à un stress métabolique), les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'apport de l'utilisation des solutions entérales spécifiquement adaptées aux diabétiques, en terme de qualité de vie, de gestion du diabète et des complications⁸.

Au total, le dossier ne rapporte aucune donnée relative à l'évaluation de SONDALIS G dans la population des patients diabétiques dénutris ou à risque de dénutrition faisant l'objet de la demande. Son intérêt thérapeutique ne peut être déterminé dans ces indications.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et/ou de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable de l'allongement des durées d'hospitalisation, des complications et de la dégradation des conditions de vie. La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

Le diabète correspond à une altération du métabolisme glucidique. Sa conséquence directe est l'hyperglycémie qui, si elle n'est pas traitée, induit des complications à court et à long terme. Ces complications aggravent le diabète et diminuent la qualité et l'espérance de vie des personnes atteintes par cette pathologie.

⁵ Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25: 148–198, 2002

⁶ American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27(Suppl. 1):S36–S46, 2004

⁷ Mann J, Hermansen K, Vessby B, Toeller M; Diabetes Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes Evidence-based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications: a European perspective. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1256-8;

⁸ Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2267-79. Review.

Le diabète est une pathologie grave. Les complications qui lui sont associées entraînent une dégradation marquée de la qualité et de l'espérance de vie. La dénutrition représente un facteur majorant la morbi-mortalité.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale sont peu nombreuses. Toutefois, une étude européenne rapporte une incidence médiane de la nutrition entérale à domicile de 163 patients par million d'habitants et par an⁹. 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 nutrition entérale par million d'habitants et par an, correspondant en France à environ 12 500 patients par an.

Le diabète est un problème majeur de santé en France. En 2007, le taux de prévalence du diabète traité était de 3,95%, correspondant à 2,5 millions de personnes. La progression de l'obésité, le vieillissement de la population et l'intensification du dépistage ont conduit à estimer qu'en 2016 la population des personnes diabétiques serait de 2,8 millions, soit une prévalence du diabète traité d'environ 4,5%^{10 11}. Aucune donnée spécifique aux patients dénutris ou à risque de dénutrition dans cette population n'a été identifiée.

2.3 Impact

La nutrition entérale présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition. Le diabète est considéré comme l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde en particulier dans les pays développés (Organisation Mondiale de la Santé).

En conclusion, compte tenu de l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients diabétiques dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de santé estime que le service rendu de SONDALIS G est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁹ 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.

¹⁰ Bonaldi C, Ramon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. BEH 10, Mars 2006. http://www.sante.fr/b_eh/2006/10/index.han

¹¹ Kusnik-Joinville O. Diabète traité en France en 2007: un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. BEH 43, Novembre 2008.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Nestlé healthcare Nutrition. Glycemic Index Research Report : glycemic indexes of SONDALIS G and SONDALIS ISO – Rapport non publié Juillet 2007
Type de l'étude	Etude prospective randomisée croisée chez le volontaire sain
Date et durée de l'étude	Non renseignées
Objectif de l'étude	Mesurer l'index glycémique de SONDALIS G & SONDALIS ISO
METHODE	
Critères d'inclusion	Volontaires sains non-fumeurs, âgés de 18 à 45 ans, sans surpoids ni sous-poids, sans régime particulier, ni maladie, ni intolérance au glucose, ni allergie alimentaire ou traitement (autre que contraceptif standard)
Cadre et lieu de l'étude	Université de Sydney, Australie
Produits étudiés	Administration orale de l'Aliment de référence, de SONDALIS G & de SONDALIS ISO
Critère de jugement principal	Index glycémique (IG) $IG = \frac{\text{AUC Glucose Plasmatique produit testé}}{\text{Moyenne AUC de la portion glucidique équivalente de l'aliment de référence}} \times 100$ (AUC : Aire sous courbe)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non décrit
Taille de l'échantillon	* Calcul du nombre de sujets nécessaires pour puissance de 90 % → 8 sujets * Patients recrutés → 11 sujets
Méthode de randomisation	Non décrite
Méthode d'analyse des résultats	ANOVA suivie d'un test de Fisher
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Effectifs : * Patients ayant reçu 1 traitement + référence → 10 sujets * Patients ayant reçu 2 traitements + référence → 9 sujets
Durée du suivi	Chaque sujet est suivi pendant 5 épreuves de 2 heures : - 3 épreuves avec l'aliment de référence (51,4 g de sucre blanc dans 250 ml d'eau) - 1 épreuve avec SONDALIS G (464,3 g soit 50 g de glucides) - 1 épreuve avec SONDALIS ISO (423,8 g soit 50 g de glucides)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	8 Hommes et 3 Femmes Age moyen = 27,2 ans [19,1 – 44,3 ans] IMC moyen = 22,0 kg/m ² [19,1 - 24,8 kg/m ²]
Résultats inhérents au critère principal	Indice Glycémique (IG %) - Aliment de référence 100% (n=11) - SONDALIS G 23% (n=9) - SONDALIS ISO 54% (n=10) L'analyse ANOVA (n=9) ne montre pas de différence significative entre les sujets mais une différence significative entre les 3 traitements (p=0,0001). L'IG de l'aliment de référence est significativement plus élevé que celui de SONDALIS G ou de SONDALIS ISO (p<0,001) L'IG de SONDALIS ISO est significativement plus élevé que celui de SONDALIS G (p<0,001)
Effets indésirables	Non décrits

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Revue	Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> . 2005 Sep ; 28(9):2267-79. Review.
Critères de sélection	Type d'étude : Etudes randomisées, contrôlées (priorité), non-randomisées contrôlées et comparant l'effet avant-après traitement comparant un support nutritionnel spécifique pour diabétiques et l'utilisation d'une nutrition standard. Les études observationnelles ont été exclues Formules nutritionnelles retenues : formules orales ou entérales, administrées par voie orale ou par sonde gastrique contenant au minimum 2 macronutriments et 2 micronutriments, quelle que soit la part énergétique apportée par l'aliment artificiel (totale ou partielle). Les études comportant une nutrition parentérale ou un régime additionnel ont été incluses. Type de patients : Age>18 ans présentant un diabète de type I ou II ou un diabète suite à un stress aigu, quel que soit le statut nutritionnel (bien nourri ou malnutrition) et quel que soit le lieu de séjour (hôpital, domicile...). Exclusion des études utilisant des régimes hypo-énergétiques en vue de pertes pondérales chez des patients obèses. Définition et composition des formules nutritionnelles : Les formules contenant une proportion élevée de lipides (>60%), d'acides gras polyinsaturés, de fructose et de fibres ont été désignées comme « formules spéciales pour diabétiques », les autres comme « formules standards ». Critères de jugement : - glycémie - lipidémie - statut nutritionnel - complications - mortalité
Méthode	Bases de données interrogées : PubMed, Cochrane, Turning Research into practice, Clinical Evidence, National Electronic Library for Health Guidelines Finder (UK), National Service Framework (UK), Période de recherche : actualisation jusqu'à 10 Août 2004 Sélection des articles : 2 lecteurs indépendants Qualité des études : 2 échelles sont utilisées - « Quality of Evidence & Quality Assessment Scale » échelle à 6 points - « Jadad scale » qualité méthodologique estimée uniquement pour les études contrôlées randomisées selon 3 items : randomisation, double aveugle, nombre de sujets supprimés (Scores de 5 à 0)
Résultat	23 études sélectionnées (784 patients) dont 19 études randomisées, contrôlées - 3 études non –randomisées contrôlées - 1 étude comparative avant-après traitement Type de pathologie des sujets : Diabète de type II (16 études), Diabète de type I (4 études), Diabète de type I ou II ou lié au stress (1 étude), Diabète lié au stress (1 étude) Durée des études : long terme - suivi de 6 jours à 3 mois (11 études) Qualité des études : 2 échelles sont utilisées - « Quality of Evidence & Quality Assessment Scale » : Score 1, le plus élevé (19/23) – Score 2 (3/23) – Score 4 (1/23) - « Jadad scale » : Score 5, le plus élevé (3/19) – Score 4 (2/19) – Score 3 (2/19) Score 2 (6/19) – Score 1 (2/19) Type de nutrition : entérale (7 études) – orale (16 études)
Conclusions	Cette étude a montré que l'utilisation de formules orales ou entérales spécifiquement adaptées à la nutrition des patients diabétiques améliore le contrôle de la glycémie à court et long terme. D'un point de vue global, la méthodologie est assez faible (peu d'information concernant la randomisation, l'aveugle, les exclusions - peu d'études avec « jadad score » élevé). Le nombre de données est insuffisant pour pouvoir conclure en fonction des différents types de diabètes. Il existe un manque de données concernant la nutrition entérale pour pouvoir conclure sur l'apport des solutions entérales spécifiquement adaptées aux diabétiques, en terme de qualité de vie, de gestion du diabète et des complications chez les patients dénutris.

