



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 :	CLINUTREN G , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition orale
Modèles et références retenus :	Complément nutritionnel oral normoénergétique (1 kcal/ml) et normoprotidique, avec un apport restreint en glucides, compensé par un enrichissement en lipides Carton de 24 récipients unitaires de 200 ml 2 Arômes : Vanille & Chocolat
Fabricant/demandeur :	Nestle Clinical Nutrition France SAS
Indications :	Patients dénutris ou à risque de dénutrition, présentant des troubles de la glycémie
Données disponibles :	- Données spécifiques : Un rapport d'étude non publié, comparant l'effet de CLINUTREN G et de CLINUTREN ISO (formule alimentation standard) sur l'index glycémique(IG) chez 9 volontaires sains - Données non spécifiques Une méta-analyse contenant 23 études
Service Rendu (SR) :	Insuffisant , en raison de l' absence d'étude clinique démontrant l'efficacité de CLINUTREN G chez le patient diabétique dénutri ou à risque de dénutrition.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions 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**

- 2 Arômes : Vanille ou Chocolat

■ **Conditionnement**

- Carton de 24 récipients unitaires en plastique de 200 ml

■ **Applications**

La demande concerne les indications suivantes : Patients dénutris ou à risque de dénutrition, présentant des troubles de la glycémie.

Historique du remboursement

Par avis du 27 septembre 2006¹, la CEPP a proposé deux possibilités d'inscription pour les ADDFMS sur la LPPR

- Descriptions génériques pour les produits « standards » avec spécificités nutritionnelles définies pour chaque ligne (protéines, calories, lipides, glucides, conditionnement etc...). Des lignes ont ainsi été définies pour la nutrition entérale et orale de l'adulte.
- Nom de marque pour les produits ayant une composition spécifique ou des indications ciblées notamment :
 - les mélanges à base de protéines hydrolysées destinés aux adultes ;
 - les mélanges enrichis en nutriments particuliers (glutamine, arginine, acides gras ω -3, etc.);
 - les mélanges indiqués dans les troubles de la glycémie ;
 - les mélanges d'acides aminés

L'avis de projet de modification des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique (paru au journal officiel du 8 août 2008) reprend ces propositions.

L'arrêté du 2 décembre 2009, paru au journal officiel du 8 décembre 2009, reprend cet avis et prévoit la prise en charge de CLINUTREN G, inscrit sous la ligne générique 1136842 Chapitre 1^{er} - section 5 - sous-section 1 - Paragraphe 2, Nutriments pour supplémentation orale, A. Nutriments du groupe I : ration supérieure ou égale à 200 kcal et inférieure à 250 kcal, 4 rations, jusqu'au 28 février 2010.

Dans cette nouvelle nomenclature (arrêté du 2 décembre 2009, paru au journal officiel du 8 décembre 2009), il n'existe pas de ligne générique correspondant à CLINUTREN G.

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

CLINUTREN 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

CLINUTREN G est un complément nutritionnel oral normoénergétique (1 kcal/ml) et normoprotidique (15 % de l'Apport Energétique Total – AET), avec un apport restreint en glucides (45 % de l'AET), compensé par un enrichissement en lipides (40 % de l'AET).

Tableau 1 : Composition nutritionnelle de CLINUTREN G

	Pour 200 ml
Energie totale	
kcal	200
kJ	828
Proteines <i>g</i>	7,6
Azote <i>g</i>	1,216
Lipides <i>g</i>	8,8
Glucides <i>g</i>	22
Fibres <i>g</i>	3
fibres solubles	2,24
fibres insolubles	0,76

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de CLINUTREN G (pauvre en glucides, riche en acides gras mono insaturés et riche en fibres) vise à aider à la normalisation du métabolisme glucidique.

■ Acte ou prestation associée

Néant

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 seul rapport d'étude non publié, comparant l'effet de CLINUTREN G et de CLINUTREN ISO (formule alimentation 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 (CLINUTREN G ou CLINUTREN ISO) et de l'aire sous courbe de la glycémie en réponse au produit de référence (glucose + eau). L'Index Glycémique (IG) de CLINUTREN G ($25 \pm 6\%$; $p < 0,001$) est

² Nestlé Clinical Nutrition. Glycemic Index Research Report : glycemic indexes of CLINUTREN G and CLINUTREN ISO. 2006. Rapport non publié.

significativement inférieur à l'aliment de référence (glucose + eau) et de CLINUTREN ISO (nutrition standard - $44\pm 6\%$; $p < 0,001$). Cette étude a été réalisée en aigu, sur un petit nombre de patients, non diabétiques (9 volontaires sains). Cette étude a donc un faible niveau de preuve.

1.1.2 Analyse des données non spécifiques

Deux rapports d'études non publiées concernant des produits de la gamme Nestlé destinés à la nutrition pour patients ayant un défaut du métabolisme glucidique ont été portés au dossier. Ces rapports concernent MODULEN DIABETES qui est une solution destinée à la nutrition entérale et n'ont pas été retenus.

Deux études publiées, réalisées chez le diabétique 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 CLINUTREN 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 ayant une méthodologie faible.

Au total, le dossier ne repose sur aucune donnée clinique spécifique de CLINUTREN G chez les patients diabétiques dénutris ou à risque de dénutrition.

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.

Compte tenu de l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt thérapeutique de CLINUTREN G ne peut être déterminé pour le traitement de la dénutrition ou du risque de dénutrition, chez les patients diabétiques.

2. Intérêt de santé publique attendu

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

³Elia 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.

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.

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

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%^{4 5}.

Aucune donnée spécifique aux patients dénutris ou à risque de dénutrition dans cette population n'a été identifiée.

2.3 Impact

Il existe des compléments nutritionnels oraux pouvant être utilisés chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition, ayant des troubles de la glycémie.

En conclusion, compte tenu de l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients diabétiques, dénutris ou à risque de dénutrition, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de CLINUTREN 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.

⁴ 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.htm

⁵ 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 Clinical Nutrition. Glycemic Index Research Report : glycemic indexes of CLINUTREN G and CLINUTREN ISO. 2006. Rapport non publié.
Type de l'étude	Etude prospective randomisée croisée chez le volontaire sain
Date et durée de l'étude	Etude en aigu – Date d'inclusion non précisée
Objectif de l'étude	Mesurer l'index glycémique de CLINUTREN G & CLINUTREN ISO
METHODE	
Critères d'inclusion	Volontaires sains non-fumeurs, âgés de 18 à 45 ans, sans surpoids ni sous-poids, sans régime particulier, ni pathologie, ni intolérance au glucose, ni allergie alimentaire ou traitement (autre que contraceptif)
Cadre et lieu de l'étude	Université de Sydney, Australie
Produits étudiés	CLINUTREN G & CLINUTREN 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 nécessaire pour puissance de 90 % → 8 sujets * Patients recrutés → 10 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 2 traitements + référence → 10 sujets * Indice Glycémique = valeur extrême - sujet non analysé → 1 sujet * Nombre de sujets analysés → 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 ^{ère} , 3 ^{ème} et 5 ^{ème} épreuve) - 1 épreuve avec CLINUTREN G (417,1 g soit 50 g de glucides) - 1 épreuve avec CLINUTREN ISO (478,4 g soit 50 g de glucides)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	4 Hommes et 6 Femmes Age moyen = 24,8 ans [20,7 – 28,4 ans] IMC moyen = 21,8 kg/m ² [20,2 - 24,4 kg/m ²]
Résultats inhérents au critère principal	Indice Glycémique (IG %) - Aliment de référence 100% - CLINUTREN G 25±6% - CLINUTREN ISO 44±6% (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 CLINUTREN G ou de CLINUTREN ISO (p<0,001) L'IG de CLINUTREN ISO est significativement plus élevé que celui de CLINUTREN G (p<0,01)
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. Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2267-79. Review.
Critères de sélection	Type d'étude : 1) Etudes randomisées, contrôlées (priorité), 2) Etudes non-randomisées contrôlées, 3) Etudes non-contrôlées 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 nutritionnel (totale ou partielle). Les études comportant une nutrition parentérale ou un régime additionnel ont été incluses. Type de patients : Age>18 ans ayant 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 hypocaloriques en vue de pertes pondérales chez des patients obèses. Définition et composition des formules nutritionnelles : Les formules contenant une proportion élevée de lipides (>60%) des acides gras polyinsaturés, du fructose et des fibres ont été désignées comme « formules spéciales pour diabétiques », les autres formules 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 non contrôlée 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) - « Score de Jadad » : 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, les exclusions - peu d'études avec un « Score de Jadad » 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.