



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

04 mai 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	REALDIET PEPTIDE , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale
Modèles et références retenus :	Mélange semi-élémentaire, normoénergétique, normoprotidique Poche de 500 ml
Fabricant et demandeur :	Lactalis Nutrition Santé (France)
Indications :	Restauration et maintien de l'état nutritionnel en cas de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit la cause (résection, fistules, pancréatite, maladies inflammatoires, chirurgie digestive, traitement par radiothérapie ou jéjunostomie...).
Données disponibles :	Aucune étude spécifique de REALDIET PEPTIDE
Service Rendu (SR) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique de REALDIET PEPTIDE ne peut être établi en l'absence d'étude clinique spécifique démontrant l'intérêt de REALDIET PEPTIDE et compte tenu d'informations parcellaires sur de la composition, qualitative et quantitative, protéique et lipidique, de REALDIET PEPTIDE pour permettre l'évaluation d'une équivalence par rapport à d'autres produits semi-élémentaires.

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.

■ Conditionnement

REALDIET PEPTIDE est conditionné en poches de 500 ml.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

La restauration et le maintien de l'état nutritionnel en cas de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit la cause (résection, fistules, pancréatite, maladies inflammatoires, chirurgie digestive, traitement par radiothérapie ou jéjunostomie....).

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.

Certains produits sont présentés comme disposant de propriétés spécifiques (notamment une meilleure absorption intestinale) du fait de leur teneur en protéines hydrolysées ou en oligopeptides. La CEPP a considéré que leurs indications restreintes, patients ayant un syndrome de malabsorption sévère, quelle qu'en soit l'origine, le faible nombre de patients concernés par cette indication, le profil peptidique varié des produits actuellement commercialisés et l'absence de consensus scientifique sur le niveau d'hydrolyse souhaitable (pourcentage de di- et tri-peptides, pourcentage maximum d'acides aminés libres, etc.), justifiaient l'inscription sous nom de marque. La prise en charge sous nom de marque est assurée jusqu'au 28 février 2010 pour les produits précédemment inscrits et ne répondant pas à la nouvelle description générique (dont le code 1163709 correspondant à REALDIET PEPTIDE).

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS

REALDIET PEPTIDE 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

REALDIET PEPTIDE est un mélange semi-élémentaire, normoénergétique, normoprotidique, sans fibres, formulé à partir de peptides issus du lait, enrichi en acides gras à chaîne moyenne, en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA)). Il est sans lactose et sans gluten.

Tableau 1 : Composition nutritionnelle de REALDIET PEPTIDE pour 100 ml et 1 poche (500 ml)

		100 ml	500 ml
Valeur énergétique	kJ	420	2102
	kcal	100	500
Protéines (15% des AET*)	(g)	3,8	19
Azote	(g)	0,6	3,04
Glucides (55% AET*)	(g)	13,8	68,8
dont sucres	(g)	1,5	7,5
Lipides (30% AET*)	(g)	3,3	16,5
Saturés	(g)	1,5	7,4
dont TCM**	(g)	0,6	3
Monoinsaturés	(g)	0,93	4,7
Polyinsaturés	(g)	0,89	4,5
Omegas 6	(g)	0,60	3
Omegas 3	(g)	0,12	0,6
EPA+DHA	(g)	0,13	0,7
Fibres	(g)	0	0,0
Eau	(g)	84,5	422,5

* AET : apport énergétique total

**TCM : triglycérides à chaîne moyenne

Durée de conservation : 12 mois

■ Fonctions assurées

REALDIET PEPTIDE vise à apporter des nutriments dont l'absorption intestinale est facilitée (peptides et triglycérides à chaîne moyenne), permettant une meilleure biodisponibilité des acides aminés périphériques.

■ 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 (journal officiel du 17 novembre 2009), modifié le 19 février 2010 (journal officiel du 24 février 2010), 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

Le dossier repose sur 17 études. Ces études n'ont pas été retenues, car en l'absence d'information sur leur composition exacte, l'équivalence des produits étudiés et de REALDIET PEPTIDE n'a pu être établie.

- 8 études concernent la composition en protéines de différents mélanges destinés à la nutrition entérale :

- 1 étude dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de formules de nutrition entérale à base de peptides ou de protéines entières versus des corticoïdes chez des patients en soins intensifs (Heimburger & al 1997²) ;
- 2 méta-analyses dont l'objectif est notamment de comparer l'importance de la composition de différentes formules de nutrition entérale en terme d'efficacité, chez des patients atteints de la maladie de Crohn (Griffith & al 1995³; Zachos & al 2007⁴) ;
- 1 étude compare la pharmacocinétique de l'apport azoté sous forme de peptides hydrolysés par rapport à des protéines entières chez des patients en situation post opératoire (Ziegler & al 1998⁵) ;
- 1 étude compare l'effet d'une formule entérale à base d'hydrolysats de protéines par rapport à une formule à base de protéines totales chez des patients ayant une jéjunostomie (Cosnes & al 1992⁶) ;
- 1 étude compare l'absorption au niveau de l'intestin grêle chez des patients sous nutrition entérale semi-élémentaire ou polymérique, après une chirurgie colorectale (Anderson & al 1984⁷) ;
- 1 étude compare le métabolisme protéique de patients sous nutrition entérale avec une formule contenant des peptides hydrolysés ou des protéines entières, après une chirurgie abdominale (Ziegler & al 1989⁸) ;
- 1 étude compare la tolérance et les taux de préalbumine et de transferrine chez des patients avec un traumatisme recevant une formule entérale soit à base de protéines intactes, soit à base de peptides hydrolysés (Meredith & al 1990⁹).

- 3 études concernent l'effet de l'utilisation de formules entérales ayant des compositions différentes en acides gras, chez des patients atteints de la maladie de Crohn

- 1 étude compare l'efficacité de formules entérales contenant différents taux d'acides gras à chaîne moyenne (Sakurai & al 1996¹⁰) ;
- 2 études comparent l'effet de 2 formules entérales contenant des taux d'acides gras différents (Khoshoo & al 1996¹¹ ; Royall & al 1994¹²).

² Heimburger DC, Geels VJ, Bilbrey J, Redden DT, Keeney C. Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. JPEN.1997; 21(3):162-7

³ Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Metaanalysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995;108: 1056-67.

⁴ Zachos M, Tondeur M, Griffiths A. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD000542

⁵ Ziegler F, Nitenberg G, Coudray-Lucas C, Lasser P, Giboudeau J, Cynober L. Pharmacokinetic assessment of an oligopeptide-based enteral formula in abdominal surgery patients. Am J Clin Nutr. 1998 Jan;67(1):124-8.

⁶ Cosnes J, Evard D, Beaugier L, Gendre JP, Le Quintrec Y. Improvement in protein absorption with a small-peptide-based diet in patients with high jejunostomy. Nutrition. 1992;8(6): 406-11.

⁷ Andersson H, Hultén L, Magnusson O, Sandström B. Energy and mineral utilization from a peptide-based elemental diet and a polymeric enteral diet given to ileostomists in the early postoperative course. JPEN 1984;8(5) 497-500.

⁸ Ziegler F, Ollivier JM, Cynober L, Masini JP, Coudray-Lucas C, Levy E, Giboudeau J. Efficiency of enteral nitrogen support in surgical patients: small peptides v non-degraded proteins.1: Gut. 1990;31(11) 1277-83

⁹ Meredith JW, Ditesheim JA, Zaloga GP. Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. J Trauma. 1990; 30(7):825-8.

¹⁰ Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K, Okada M Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. JPEN . 2002;26: 98-103.

¹¹ Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, Griffiths A, Pencharz PB. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. JPEN 1996;20:401-5.

- 6 études concernant la supplémentation en oméga 3

- 2 études en cross-over ont testé l'efficacité d'une supplémentation en huile de poisson riche en oméga 3, l'une a été réalisée chez des patients atteints de la maladie de Crohn (Lorenz & al 1989¹³), l'autre chez des patients ayant des colites ulcéraives (Stenson & al 1992¹⁴) ;
- 1 étude a testé l'efficacité d'une préparation à base d'huile de poisson dans la rémission de la pathologie de Crohn (Belluzzi & al 1996¹⁵) ;
- 1 étude vise à déterminer le mécanisme d'inhibition de l'activité cytotoxique des lymphocytes par les oméga 3 contenus dans l'huile de poisson chez des patients ayant des procto-colites distales actives (Almallah & al 1999¹⁶) ;
- 1 étude évalue l'effet de l'apport en lipides contenus dans un produit de nutrition entérale (IMPACT) chez des patients atteints de la maladie de Crohn (Nielsen & al 2005¹⁷) ;
- 1 étude évalue les effets d'une nutrition entérale supplémentée en oméga 3 sur la réponse inflammatoire en phase précoce lors de pancréatites aiguës (Lasztity & al 2005¹⁸).

Au total, le dossier ne rapporte aucune étude clinique spécifique de REALDIET PEPTIDE.

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.

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 de pancréatite aiguë ayant des fonctions digestives altérées et dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux peut être nécessaire^{19,20}. L'alimentation entérale à débit continu a une efficacité démontrée dans le traitement des poussées de la maladie de Crohn

¹² Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, Greenberg GR. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. Gut. 1994;35(6): 783-7

¹³ Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease--a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. J Intern Med Suppl. 1989;225-32

¹⁴ Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, DeSchryver-Kecsckemeti K, Gramlich TL, Beeken W. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. Ann Intern Med. 1992; 116(2):609-14.

¹⁵ Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. N Engl J Med. 1996 :1557-60.

¹⁶ Almallah YZ, El-Tahir A, Heys SD, Richardson S, Eremin O. Distal procto-colitis and n-3 polyunsaturated fatty acids: the mechanism(s) of natural cytotoxicity inhibition. Eur J Clin Invest. 1999 :58-65

¹⁷ Nielsen AA, Jørgensen LG, Nielsen JN, Eivindson M, Grønbaek H, Vind I, Hougaard DM, Skogstrand K, Jensen S, Munkholm P, Brandslund I, Hey H. Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids. Aliment Pharmacol Ther. 2005 . 1121-8.

¹⁸ Lasztity N, Hamvas J, Biró L, Németh E, Marosvölgyi T, Decsi T, Pap A, Antal M. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis--a prospective randomized clinical trial. Clin Nutr. 2005 Apr;24(2):198-205

¹⁹ Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006;25:275-84.

²⁰ Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée- Maladie de Crohn. 2007

et dans la pancréatite aiguë et peut participer à la correction de la dénutrition. Cependant il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques^{21,22,23}.

D'après les experts, les mélanges nutritifs semi-élémentaires ont un intérêt potentiel dans les situations de malabsorption et/ou de maldigestion sévères ainsi qu'en cas d'intolérance à la nutrition entérale polymérique.

Compte tenu de l'absence de données cliniques spécifiques chez des patients dénutris ou à risque de dénutrition ayant une malabsorption digestive sévère, l'intérêt thérapeutique de REALDIET PEPTIDE ne peut être déterminé dans cette indication.

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. La dénutrition retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majeur 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, responsables d'un retentissement nutritionnel.

La maladie de Crohn, la pancréatite aiguë et les syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court....) peuvent aggraver la dénutrition.

La dénutrition, notamment chez les patients ayant un hypermétabolisme ou hypercatabolisme ou un syndrome de malabsorption, 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 les patients nécessitant 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 an²⁴. 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 an¹.

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature sur la prévalence et l'incidence de malabsorption digestive^{25,26}.

²¹ Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2006 ; 25:260-74.

²² Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg. 2009 ; 96:1243-52.

²³ 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.

²⁴ 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(3):261-6.

²⁵ O'keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4:6-10.

²⁶ Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003 ; 17:879-93.

2.3 Impact

REALDIET PEPTIDE répond à un besoin déjà couvert.

La nutrition entérale a un intérêt de santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition. Néanmoins, en l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt de santé publique spécifique de REALDIET PEPTIDE ne peut être déterminé.

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