



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

8 Décembre 2009

Modifié le 12 octobre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	FRESUBIN DB CONTROL , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale
Modèles et références retenus :	Mélange polymérique, hyper protidique, normo énergétique, sous forme liquide Poche de 500 ml
Fabricant :	FRESENIUS KABI (Allemagne)
Demandeur :	FRESENIUS KABI (France)
Données disponibles :	• Données spécifiques - Deux études cliniques prospectives, contrôlées, randomisées, réalisées chez 72 et 97 patients diabétiques de type 2, suivis pendant 12 semaines. • Données non spécifiques - Une méta-analyse contenant 23 études et 784 patients. - Les recommandations nutritionnelles de l'American Diabetes Association (ADA) concernant la prévention et le traitement du diabète
Service Attendu (SA) :	- Suffisant, en raison de l'intérêt thérapeutique de ce mélange spécifique pour nutrition entérale destiné à des patients diabétiques de type 2, dénutris ou à risque de dénutrition - Insuffisant, en raison de l'absence de données chez les patients intolérants au glucose, dénutris ou à risque de dénutrition.
Indications :	Nutrition entérale à domicile des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de diabète de type 2. 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. c. Pour les enfants de moins de seize ans : – un rapport poids/taille $< 90\%$ ou un rapport taille/âge $< 95\%$; – une stagnation pondérale par classe d'âge selon les critères suivants : Classe d'âge. Critères quantitatifs de stagnation pondérale : 0 à 6 mois : Prise de poids < 500 g/mois pendant ≥ 1 mois 6 à 12 mois : Prise de poids < 300 g/mois pendant ≥ 2 mois 12 à 36 mois : Prise de poids < 150 g/mois pendant ≥ 3 mois

	3 à 6 ans : Poids bloqué pendant ≥ 3 mois ou perte de poids pendant ≥ 2 mois 6 à 16 ans : Poids bloqué pendant ≥ 6 mois ou perte de poids pendant ≥ 2 mois. 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.
Eléments conditionnant le SA : - 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.
Amélioration du SA :	Dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dénutris ou à risque de dénutrition : ASA de niveau IV par rapport aux mélanges polymériques standards
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 300 et 500 patients

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification administrative. La firme a changé le nom de son produit. DIBEN devient FRESUBIN DB CONTROL

■ Modèles et références

Poche de 500 ml

■ Conditionnement

Carton de 15 poches de 500 ml

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : patients dénutris ou à risque de dénutrition présentant soit un diabète de type 2, soit une diminution de la tolérance au glucose.

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.

Ce produit a fait l'objet d'un avis de la commission le 8 décembre 2009 sous le nom de DIBEN. Il n'est pas inscrit sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

FRESUBIN DB CONTROL 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

FRESUBIN DB CONTROL est un mélange liquide pour nutrition entérale, polymérique, hyperprotidique (18% de l'Apport Énergétique Total – AET), normo énergétique (1kcal/ml), enrichi en fibres solubles et ayant une teneur en lipides plus élevée que dans les formules standards.

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 FRESUBIN DB CONTROL

	FRESUBIN DB CONTROL
Conditionnement en ml	500
Valeur énergétique kcal kcal/ml	500 1
Protéines (% AET)	18%
Nombre de g	22,5
Provenance	100% protéines de lait
Glucides (% AET)	37%
Nombre de g	46,25
Dont sucres totaux g	1 1,8
Dont amidon g	32,5
Fructose g	11
Lipides (% AET)	45%
Nombre de g	25%
Monoinsaturés g	18,35
Polyinsaturés g	4,35
Saturés g	2,3
Cholestérol g	<25mg
Fibres	
Nombre de g	12
Solubles/insolubles	50% / 50%
MINERAUX	
Sodium mg	425
Potassium mg	715
Calcium mg	440
Phosphore mg	295
Fer mg	7,4
Chrome µg	148
VITAMINES	
A µg	390
D µg	5,5
E mg	37
C mg	92,5

■ **Fonctions assurées**

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de FRESUBIN DB CONTROL (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**

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 attendu

1. Intérêt du produit

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

- Données spécifiques

Trois études spécifiques de FRESUBIN DB CONTROL ont été fournies dans le dossier. Une de ces études n'est pas retenue (étude pilote non comparative). Deux études cliniques, prospectives, contrôlées randomisées^{2, 3} d'une durée de 12 semaines ont été retenues. Ces études sont détaillées en annexe.

Dans l'étude Pohl et al. (2005)², l'objectif a été d'évaluer l'effet de FRESUBIN DB CONTROL *versus* une formule de nutrition standard à long terme chez des patients diabétiques de type 2. Soixante-douze patients diabétiques de type 2 ont reçu pendant 84 jours soit FRESUBIN DB CONTROL (n=35), soit une formule de nutrition standard (n=37). Quatre critères principaux ont été utilisés. Pour deux d'entre eux, une différence significative en faveur de FRESUBIN DB CONTROL est mise en évidence. L'utilisation de FRESUBIN DB CONTROL a permis de diminuer significativement entre J2/J4 et J84 la glycémie à jeun (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (-1.59 mmol/L) *versus* le groupe formule standard (-0,08 mmol/L ; p=0,0068) et les besoins journaliers en insuline (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (-6 UI) *versus* le groupe formule standard (0,0 UI ; p=0.0024). En revanche, entre J2/J4 et J84, le ratio HDL/LDL cholestérol n'a pas été modifié significativement par utilisation de FRESUBIN DB CONTROL (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (0,06) *versus* Groupe formule standard (0,1) (p=0,6363)). Les différences de glycémie postprandiale, après arrêt de l'alimentation entérale, ne sont pas significatives entre J2/J4 et J84 dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL (-1.23 mmol/L) et dans le groupe formule standard (0,02 mmol/L) (p=0,1846).

Concernant les critères secondaires, le pourcentage de baisse d'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été significativement plus important dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL (-0,8%) que dans le groupe formule standard (0%) (p=0.0016). En revanche, les paramètres lipidiques (cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, HDL cholestérol) et la quantité de peptide C ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes.

Dans l'étude Pohl et al. (2009)³, l'objectif a été de confirmer les résultats de l'étude précédente. Quatre-vingt-dix-sept patients diabétiques de type 2 ont reçu pendant 84 jours soit FRESUBIN DB CONTROL, soit une formule de nutrition standard. Cette étude a confirmé que l'utilisation de FRESUBIN DB CONTROL par rapport à la formule de nutrition standard a permis de diminuer significativement les besoins journaliers totaux en insuline entre J2/J4 et J84 (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (- 8UI) *versus* Groupe nutrition standard (+2 UI) ; p<0,0001) et la glycémie à jeun (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (-2,17 mmol/L) *versus* Groupe nutrition standard (-0,67 mmol/L) ; p<0.0001). En revanche, dans cette étude, le pourcentage d'HbA1c n'est pas significativement modifié entre le groupe FRESUBIN DB CONTROL et le groupe nutrition standard entre J2/J4 et J84 (-1,3% *versus* -1,20% ; p=0,56).

La durée des études est de 84 jours, alors que la durée de vie de l'hémoglobine est de 120 jours. Cet essai clinique est considéré comme une étude court terme pour ce type de pathologie ce qui peut expliquer la différence de conclusions obtenue pour l'HbA1c entre les 2 études. Par ailleurs, le schéma de prise en charge de l'insulinothérapie n'est pas décrit, les chiffres des critères de

² Pohl M., Mayr P., Mertl-Roetzer M., Lauster F., Lerch M., Eriksen J., et al. Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2005 Nov; 59(11):1221-32.

³ Pohl M., Mayr P., Mertl-Roetzer M., Lauster F., Haslbeck M., Hipper B. et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease-specific enteral formula: stage II of a randomized, controlled multicenter trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 Jan-Feb; 33(1):37-49.

jugement ne sont pas publiés, les critères de dénutrition (notamment le poids) ne sont pas mesurés et la posologie d'administration des produits n'est pas documentée, ce qui limite l'interprétation des résultats.

- Données non spécifiques

Trois autres études publiées, réalisées chez le diabétique ont été fournies dans le dossier. Ces 3 études n'ont pas été retenues car elles concernent des solutions nutritionnelles spécifiquement destinées aux diabétiques dont la composition est différente de celle de FRESUBIN DB CONTROL.

Une méta-analyse⁴ 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 terme de qualité de vie, de gestion du diabète et des complications chez les patients dénutris.

Les recommandations nutritionnelles de l'ADA⁵ (American Diabetes Association) concernant la prévention et le traitement du diabète sont 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 par le métabolisme 3) Prévention de la morbidité et de la mortalité par la gestion du diabète et l'allongement du délai de son apparition. Ces recommandations sont une actualisation de recommandations antérieures de 2002⁶ et 2004⁷. Elles ont été reprises par l'EASD⁸ (European Association for the Study of Diabetes).

Ces recommandations préconisent un régime pauvre en sucres, riche en protéines, ayant un index glycémique faible et/ou riche en fibres.

Concernant la nutrition entérale, l'ADA insiste essentiellement sur l'apport protidique quotidien qui ne doit pas dépasser environ 200g par jour pour les patients présentant des troubles du métabolisme.

Au total, des recommandations internationales, pour les diabétiques de type 2, sont favorables à un régime pauvre en sucre, riche en protéines, ayant un index glycémique faible et/ou riche en fibres.

FRESUBIN DB CONTROL a fait l'objet de 2 études comparatives ayant des limites d'interprétation mais rapportant un effet favorable sur les paramètres glycémiques chez les patients ayant un diabète de type 2.

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 :

⁴ 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.

⁵ American Diabetes Association (ADA) Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 . 31:S61-S78.

⁶ 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* 2002 ; 25: 148–198.

⁷ American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27(Suppl. 1):S36–S46, 2004.

⁸ 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 ;25(7):1256-8.

- 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 de type 2, il est recommandé d'utiliser des mélanges à teneur réduite en glucides et enrichis en acides gras mono-insaturés, en protéines et en fibres solubles⁵. La formulation de FRESUBIN DB CONTROL, mélange normoénergétique, hyperprotidique, riche en fibres solubles, pauvre en sucre répond à ces recommandations.

Compte tenu des données fournies portant sur des patients ayant un diabète de type 2, la Commission estime que FRESUBIN DB CONTROL a un intérêt pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 dénutris ou à risque de dénutrition. En l'absence de données, son intérêt ne peut être déterminé chez les patients intolérants au glucose.

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 d'hospitalisation, des complications et de la dégradation des conditions de vie. La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsable 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

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.

⁹ Hebutterne 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.

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. Par ailleurs, 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, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu de FRESUBIN DB CONTROL est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour les patients dénutris ou à risque de dénutrition ayant un diabète de type 2.

En revanche, en l'absence de données, elle estime que son service attendu 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 pour les patients dénutris ou à risque de dénutrition ayant une intolérance au glucose.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- 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.

Amélioration du Service Attendu

Les recommandations internationales sont favorables à l'utilisation d'aliments hyperprotidiques, ayant un index glycémique faible et/ou riches en fibre. FRESUBIN DB CONTROL est conforme à ces recommandations.

La commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASR IV) de FRESUBIN DB CONTROL par rapport aux mélanges polymériques standards, patients diabétiques de type 2, dénutris ou à risque de dénutrition.

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.htm

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.

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

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

La prévalence du diabète en France en 2009 est estimée à 4% et la proportion de diabétiques de type 2, parmi l'ensemble des diabétiques, à 91%.

En supposant un recours à la nutrition entérale identique dans la population des patients diabétiques que dans la population générale, l'estimation de la population cible pour FRESUBIN DB CONTROL serait comprise entre 300 et 500 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION		
Référence	Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Lerch M, Eriksen J, Haslbeck M, Rahlfs VW. « Glycaemic control in type 2 diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial » Eur J Clin Nutr. 2005 Nov;59(11):1221-32.		
Type de l'étude	Randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique (5 centres)		
Date et durée de l'étude	Recrutement : Octobre 2001 – Mai 2003		
Objectif de l'étude	Evaluer les effets à long terme d'une nouvelle formule de nutrition entérale comparativement à une formule standard, sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2, alimentés par sonde. Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance des 2 formules		
METHODE			
Critères d'inclusion	Patients âgés de 40 ans et plus, atteints de diabète de type 2 traités par insuline avec un taux d'HbA1c >7 % ou une glycémie à jeun >6,66 mmol/l, sous nutrition entérale (par sonde) en raison d'une dysphagie d'origine neurologique. Critères de non inclusion : Diabète de type I, allergie connue à l'un des constituants des mélanges nutritionnels étudiés, prise de nutrition orale ou entérale ou parentérale autre, maladies rénale, hépatique ou cardiaque sévère, prise de glucocorticoïdes par voie générale deux semaines avant ou après l'inclusion dans l'étude.		
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne et Danemark 4 centres de rééducation, une maison de repos et un service de médecine interne		
Produits étudiés	Groupe 1 : FRESUBIN DB CONTROL — nouvelle formule de nutrition entérale Groupe 2 : Groupe contrôle — formule standard		
Critère de jugement principal	• Besoins totaux journaliers en insuline • Glycémie à jeun • Glycémie postprandiale • Ratio HDL/LDL cholestérol		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	• Paramètres lipidiques : concentrations plasmatiques du cholestérol total, des triglycérides, du LDL cholestérol et HDL cholestérol • Taux plasmatique du peptide C • Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) • Tolérance digestive et sécurité d'emploi		
Taille de l'échantillon	Calculée 184 patients suivis pendant 84 jours (Risque $\alpha=0,025$ et $\beta=0,1$) 78 patients randomisés 6 perdus de vue (groupe FRESUBIN DB CONTROL (n=4) groupe témoin (n=2))		
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc		
Méthode d'analyse des résultats	Le plan d'analyse statistique des résultats a été réalisé avant la levée de l'aveugle. Test utilisé : Test multivarié de Wilcoxon-Mann-Whitney unilatéral $\alpha=0,025$ Les analyses en ITT (Intention de traiter) ont été réalisées pour les valeurs manquantes avec la méthode LOCF (dernière valeur disponible reconduite)		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Effectifs : - 78 patients randomisés (39 patients par groupe) - 72 patients Analysés pour la performance (ITT)		
Durée du suivi	12 semaines		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		FRESUBIN DB CONTROL (n=39)	Témoins (n=39)
	Age (Années) (Médiane - Intervalle)	71 (42-86)	72,0 (51-87)
	Sexe (H/F)	22/17	20/19
	Poids (kg) (Médiane - Intervalle)	74,8 (55-107)	77,7 (51-104)
	IMC (kg/m ²) (Médiane - Intervalle)	25,6 (19-39)	26,5 (19-35)
Résultats inhérents aux critères principaux	- Besoins journaliers totaux en insuline La différence des besoins en insuline entre les 2 groupes est significative entre J2/J4 et J84 (Groupe FRESUBIN DB CONTROL (-6 UI) / Groupe formule standard (0,0 UI) ; p=0.0024). - Glycémie à jeun La baisse de glycémie a été significativement plus importante entre J2/J4 et J84 dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL (-1.59 mmol/L) par rapport au groupe formule standard (-0,08 mmol/L) (p=-0,0068). - Glycémie postprandiale Les différences de glycémie postprandiale après arrêt de l'alimentation entérale ne sont pas		

	significatives entre J2/J4 et J84 dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL (-1.23 mmol/L) que dans le groupe formule standard (0,02 mmol/L) (p=0,1846). - Ratio HDL/LDL Cholestérol Le ratio HDL/LDL cholestérol entre J2/J4 et J84 n'est pas significativement modifié entre le groupe FRESUBIN DB CONTROL (0,06) et le groupe formule standard (0,1) (p=0,6363).
Résultats inhérents aux critères secondaires	- Paramètres lipidiques Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes FRESUBIN DB CONTROL et formule standard concernant les concentrations plasmatiques des lipides (cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, HDL cholestérol) - Peptide C Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes - Hémoglobine glyquée (HbA1c) Entre J2/J4 et J84, le pourcentage de baisse d'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été significativement plus important dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL (-0,8%) que dans le groupe formule standard (0%) (p=0.0016). - La sécurité d'emploi et la tolérance digestive des 2 solutions de nutrition entérale sont comparables.

RUBRIQUE	DESCRIPTION																								
Référence	Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Haslbeck M, Hipper B, Steube D, Tietjen M, Eriksen J, Rahlfs VW. « Glycaemic control in type 2 diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids : a randomised controlled trial » JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 Jan-Feb; 33(1):37-49.																								
Type de l'étude	Randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique (4 centres)																								
Date et durée de l'étude	Recrutement : Juin 2004 - Juin 2006																								
Objectif de l'étude	Confirmer les résultats de l'étude menée en 2005 par l'équipe de Pohl M et coll. Evaluer les effets à long terme d'une nouvelle formule de nutrition entérale comparativement à une formule standard, sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2, alimentés par sonde . Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance des 2 formules																								
METHODE																									
Critères d'inclusion	Patients âgés de 40 ans et plus, atteints de diabète de type 2 traités par insuline avec un taux d'HbA1c > 7 % ou une glycémie à jeun > 6,66 mmol/l, sous nutrition entérale (par sonde) en raison d'une dysphagie d'origine neurologique. Critères de non-inclusion : Diabète de type I, allergie connue à l'un des constituants des mélanges nutritionnels étudiés, prise de nutrition orale ou entérale ou parentérale autre, maladies rénale, hépatique ou cardiaque sévère, prise de glucocorticoïdes par voie générale deux semaines avant ou après l'inclusion dans l'étude.																								
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne 4 services de rééducation neurologique et une maison de repos																								
Produits étudiés	Groupe 1 : FRESUBIN DB CONTROL — nouvelle formule de nutrition entérale Groupe 2 : Groupe contrôle — formule standard																								
Critère de jugement principal	- Besoins totaux journaliers en insuline - Glycémie à jeun - Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)																								
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Paramètres lipidiques : concentrations plasmatiques du cholestérol total, des triglycérides, du LDL cholestérol et HDL cholestérol - Glycémie postprandiale - Tolérance digestive et sécurité d'emploi																								
Taille de l'échantillon	Calculée 108 patients suivis pendant 84 jours (Risque α=0,0309 et β=0,1) 104 patients randomisés 7 perdus de vues (groupe FRESUBIN DB CONTROL (n=4) – groupe témoin (n=3))																								
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc																								
Méthode d'analyse des résultats	Le plan d'analyse statistique des résultats a été réalisé avant la levée de l'aveugle. Test de supériorité utilisé : Test multivarié de Wilcoxon-Mann-Whitney unilatéral α=0,025 Les analyses en ITT ont été réalisées sans remplacement des données manquantes																								
RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	Effectifs : - 104 patients randomisés - 97 patients analysés pour la performance (ITT) <table><tr><td></td><td>FRESUBIN DB CONTROL</td><td>Témoins</td></tr><tr><td>Calculé a priori</td><td>59</td><td>59</td></tr><tr><td>Randomisé</td><td>52</td><td>52</td></tr><tr><td>Retrait de consentement</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Analysé en ITT</td><td>48</td><td>49</td></tr><tr><td>Pas de données efficacité</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>Per protocole – Population 1*</td><td>45</td><td>45</td></tr><tr><td>Analyse sécurité d'emploi /tolérance</td><td>52</td><td>52</td></tr></table> * Exclusion majoritairement pour violation de protocole		FRESUBIN DB CONTROL	Témoins	Calculé a priori	59	59	Randomisé	52	52	Retrait de consentement	1	1	Analysé en ITT	48	49	Pas de données efficacité	4	3	Per protocole – Population 1*	45	45	Analyse sécurité d'emploi /tolérance	52	52
	FRESUBIN DB CONTROL	Témoins																							
Calculé a priori	59	59																							
Randomisé	52	52																							
Retrait de consentement	1	1																							
Analysé en ITT	48	49																							
Pas de données efficacité	4	3																							
Per protocole – Population 1*	45	45																							
Analyse sécurité d'emploi /tolérance	52	52																							
Durée du suivi	12 semaines																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>FRESUBIN DB CONTROL (n=39)</td><td>Témoins (n=39)</td></tr><tr><td>Age (Années) (Médiane - Intervalle)</td><td>74 (44-91)</td><td>69 (53-86)</td></tr><tr><td>Sexe (H/F)</td><td>22/26</td><td>28/21</td></tr><tr><td>Poids (kg) (Médiane - Intervalle)</td><td>80 (48,5-120)</td><td>80,5 (44-112)</td></tr><tr><td>IMC (kg/m²) (Médiane - Intervalle)</td><td>27,7 (18,5-40,2)</td><td>28 (17,4-40,8)</td></tr></table>		FRESUBIN DB CONTROL (n=39)	Témoins (n=39)	Age (Années) (Médiane - Intervalle)	74 (44-91)	69 (53-86)	Sexe (H/F)	22/26	28/21	Poids (kg) (Médiane - Intervalle)	80 (48,5-120)	80,5 (44-112)	IMC (kg/m²) (Médiane - Intervalle)	27,7 (18,5-40,2)	28 (17,4-40,8)									
	FRESUBIN DB CONTROL (n=39)	Témoins (n=39)																							
Age (Années) (Médiane - Intervalle)	74 (44-91)	69 (53-86)																							
Sexe (H/F)	22/26	28/21																							
Poids (kg) (Médiane - Intervalle)	80 (48,5-120)	80,5 (44-112)																							
IMC (kg/m²) (Médiane - Intervalle)	27,7 (18,5-40,2)	28 (17,4-40,8)																							
Résultats inhérents aux critères principaux	- Besoins totaux journaliers en insuline Les besoins journaliers totaux en insuline (UI) ont diminué significativement entre le groupe FRESUBIN DB CONTROL et le groupe nutrition standard entre J2/J4 et J56 (-4,0 U <i>versus</i> 0 U ; p<0.0001) et entre J2/J4 et J84 (- 8UI <i>versus</i> +2 UI ; p<0 .0001).																								

	- Glycémie à jeun La glycémie à jeun a diminué significativement entre le groupe FRESUBIN DB CONTROL et le groupe nutrition standard entre J2/J4 et J56 (-1.41 mmol/l <i>versus</i> -0.46 mmol/l ; p=0.0021) et entre J2/J4 et J84 (-2,17 <i>versus</i> -0,67 mmol/L ; p<0.0001). - Hémoglobine glyquée (HbA1c) Le pourcentage d'HbA1c n'est pas significativement modifié entre le groupe FRESUBIN DB CONTROL et le groupe nutrition standard entre J2/J4 et J84 (-1,3% <i>versus</i> -1,20% ; p=0,56).
Résultats inhérents aux critères secondaires	- Glycémie postprandiale, 2 heures et demi après l'arrêt de l'alimentation entérale (mmol/l) La glycémie postprandiale est significativement inférieure dans le groupe recevant FRESUBIN DB CONTROL par rapport au groupe recevant l'alimentation standard (-2.36 <i>versus</i> -0.49 mmol/L (p<0,0001)). - Paramètres lipidiques Les concentrations plasmatiques des lipides (cholestérol total, des triglycérides, du LDL Cholestérol, du HDL cholestérol, du ratio HDL/ LDL-cholestérol) ne sont pas significativement différentes entre les 2 groupes. - La tolérance digestive est identique dans les 2 groupes. - Le pourcentage de patients souffrant d'épisodes d'hypoglycémie est de 9.6% dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL <i>versus</i> 26.9% dans le groupe témoin. Le pourcentage de patients souffrant d'épisodes d'hyperglycémie est de 2.1% dans le groupe FRESUBIN DB CONTROL <i>versus</i> 10.2% dans le groupe témoin.

<i>Revue</i>	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.
<i>Critères de sélection</i>	Type d'étude : 1) Etudes randomisées, contrôlées (priorité), 2) Etudes non-randomisées contrôlées, 3) Etude non-contrôlée 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, quel 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 2 ou un diabète suite à un stress aigu, quelque soit le statut nutritionnel (bien nourri ou malnutrition) et quelque soit le lieu de séjour (hôpital, domicile...). Exclusion des études utilisant des régimes hypoénergétiques en vue de pertes pondérales chez des patients obèses. Définition et composition des formules nutritionnelles : Les formules contenant une proportion élevée de lipides (>60%) et des acides gras polyinsaturés et du fructose et des fibres ont été désignées comme « formules spéciales pour diabétiques », les autres formules comme « formule standard ». Critères de jugement : - glycémie - lipidémie - statut nutritionnel - complications - mortalité
<i>Méthode</i>	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)
<i>Résultat</i>	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 2 (16 études), Diabète de type I (4 études), Diabète de type 1 ou 2 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)
<i>Conclusions</i>	D'un point de vue global, la méthodologie est assez faible (peu d'information concernant la randomisation, les exclusions - peu d'études avec un « 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. 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.