



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

17 avril 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	NUTRI-ENERGIE , produit pour nutrition orale
Modèles et références retenus :	NUTRI-ENERGIE chocolat (4806355) NUTRI ENERGIE chocolat-framboise (4806361) NUTRI-ENERGIE abricot (4806378)
Fabricant :	SAVANE BROSSARD SA (France)
Demandeur :	ALISCIENCE (France)
Indications revendiquées:	Tous patients dénutris adultes et enfants, dont la fonction intestinale est normale. NUTRI-ENERGIE est disponible pour les enfants de plus de 3 ans. NUTRI-ENERGIE est adapté aux patients dénutris de plus de 16 ans, dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris selon les critères définis dans les conditions de l'arrêté du 2 décembre 2009 : - 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). - Pour les adultes de plus de 70 ans : · Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ; · Ou indice de masse corporelle (IMC) ≤ 21 ; · Ou mini nutritional assessment (MNA) ≤ 17 (/30) ; · Ou albuminémie $< 35\text{g/l}$. - Pour les enfants de 3 à 16 ans : · Un rapport poids/taille $< 90\%$ ou un rapport taille/âge $< 95\%$; · Une stagnation pondérale par classe d'âge selon les critères suivants : 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.
Données disponibles :	- Aucune donnée spécifique de NUTRI-ENERGIE. - Absence d'éléments démontrant l'intérêt de la composition selon l'Afssa.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant , en raison de l' absence d'étude clinique spécifique démontrant l'intérêt de NUTRI-ENERGIE chez les patients dénutris.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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

NUTRI-ENERGIE se présente sous la forme d'un gâteau pour une nutrition orale, aux saveurs diverses :

- chocolat (4806355, code ACL : 3401048063557)
- chocolat-framboise (4806361, code ACL : 3401048063618)
- abricot (4806378, code ACL : 3401048063786)

■ Conditionnement

Chaque portion de 56 g est emballée individuellement sous film aluminisé, regroupée par 4 sous un film transparent, puis conditionnées dans une boîte carton.

■ Applications

Tous patients dénutris adultes et enfants, dont la fonction intestinale est normale. NUTRI-ENERGIE est disponible pour les enfants de plus de 3 ans.

NUTRI-ENERGIE est adapté aux patients dénutris de plus de 16 ans, dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris selon les critères définis dans les conditions de l'arrêté du 2 décembre 2009 :

- 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).
- Pour les adultes de plus de 70 ans :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ;
 - Ou indice de masse corporelle (IMC) ≤ 21 ;
 - Ou mini nutritional assessment (MNA) ≤ 17 (/30) ;
 - Ou albuminémie $< 35\text{g/l}$.
- Pour les enfants de 3 à 16 ans :
 - Un rapport poids/taille $< 90\%$ ou un rapport taille/âge $< 95\%$;
 - Une stagnation pondérale par classe d'âge selon les critères suivants :
 - 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.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

NUTRI-ENERGIE ne correspond à aucune description générique.

L'arrêté du 2 décembre 2009 (journal officiel du 8 décembre 2009) prévoit deux possibilités d'inscription des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour supplémentation orale 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.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

Le demandeur positionne NUTRI-ENERGIE comme un ADDFMS.

La DGCCRF lui attribue le statut d'ADDFMS pouvant servir de complément oral.

▪ Description

Le demandeur positionne NUTRI-ENERGIE comme un complément nutritionnel oral hyper-énergétique (5,1kcal/g), hyperprotidique (11,5g/100g) avec un apport lipidique de 61% de l'apport énergétique total.

Il se présente sous forme de gâteau moelleux, enrichi en leucine (6g/100g), en acides gras essentiels, en acides gras mono-insaturés et poly-insaturés (oméga-3), en oligo-éléments (zinc, sélénium) et en vitamines E et B12 (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Composition nutritionnelle des produits NUTRI-ENERGIE pour 100g et par portion de 56g

		NUTRI-ENERGIE chocolat 100g	NUTRI-ENERGIE chocolat 56g	NUTRI-ENERGIE chocolat- framboise 100g	NUTRI-ENERGIE chocolat- framboise 56g	NUTRI-ENERGIE abricot 100g	NUTRI-ENERGIE abricot 56g
NUTRIMENTS							
Energie	kcal	510	285	510	285	510	285
	kJ	2123	1188	2123	1188	2123	1188
Protéines	g	11,5	6,4	11,5	6,4	11,5	6,4
Dont leucine	g	6	3,4	6	3,4	6	3,4
Glucides	g	37,1	20,8	38,3	21,4	39,1	21,9
Dont sucres	g	24,1	13,5	27,4	15,3	20,8	11,6
Lipides	g	34,5	19,3	34	19	34	19
Dont saturés	g	5,4	3	5,3	3	4,1	2,3
Mono insaturés	g	20,5	11,5	20,1	11,2	21,3	11,9
Poly insaturés	g	8,6	4,8	8,6	4,8	8,6	4,8
Oméga 3	g	2,6	1,5	2,6	1,5	2,6	1,5
Oméga 6	g	5,8	3,2	5,8	3,2	5,8	3,2
Oméga 6/Oméga 3		2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Fibres	g	2,3	1,3	2,2	1,2	1,2	0,7
Minéraux							
Na	mg	227	127	227	127	123	69
Ca	mg	390	218	390	218	390	218
P	mg	170	95	170	95	102	57
K	mg	175	98	175	98		
Mg	mg	60	33,6	53,6	30	50	28
Oligo-éléments							
Fe	mg	4	2,2	3,2	1,8	3	1,7
Zn	mg	6,3	3,5	6,3	3,5	6,3	3,5
Se	µg	42,5	23,8	42,5	23,8	42,5	23,8
Vitamines							
Vit D	µg	-	-	-	-	-	-
Vit E	mg EαT	7,5	4,2	7,5	4,2	7,5	4,2
Vit B1 (thiamine)	mg	-	-	-	-	-	-
Vit B6 (pyridoxine)	mg	-	-	-	-	-	-
Vit B9 (ac. folique)	µg	-	-	-	-	-	-
Vit B12	µg	0,9	0,5	0,9	0,5	0,9	0,5

▪ **Fonctions assurées**

Selon le demandeur, NUTRI-ENERGIE est destiné à la complémentation nutritionnelle orale.

▪ **Acte ou prestation associée**

Néant

Service Attendu

1. Intérêt du produit

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

- L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a émis 3 avis concernant les préparations NUTRI-ENERGIE :
 - Saisine n°2007-SA-0215 du 16 mai 2008 (transmise par l'ANSES le 06/02/2012)
 - Saisine n°2008-SA-0222 du 19 janvier 2009 (transmise par l'ANSES le 06/02/2012)
 - Saisine n°2009-SA-0100 du 21 octobre 2009 (présente dans le dossier de la demande)

Le demandeur revendique différentes fonctions assurées par NUTRI-ENERGIE à savoir :

- Une densité énergétique très élevée, de 3 à 4 fois plus élevée que celle des compléments nutritionnels oraux usuels
- Une composition protéino énergétique de 6,4 g de protéine par portion de 56 g soit 11,5 g de protéines pour 100 g

Réponse de l'Afssa extraite de l'avis du 21 octobre 2009 (Saisine n°2009-SA-0100) :

« L'Afssa relevait dans ses précédents avis que sur la base d'une portion, le rapport teneur en protéines/densité énergétique des produits proposés était inférieur aux rapports teneur en protéines/densité énergétique des autres CNO actuellement utilisés.

L'Afssa estime que les produits proposés permettent d'augmenter l'apport énergétique des patients. Ils présentent une texture innovante qui permet de diversifier la supplémentation des patients dénutris. »

- Une teneur élevée en leucine 6g/100g, un acide aminé connu pour son effet signal sur la synthèse protéique musculaire

Réponse de l'Afssa extraite de l'avis du 21 octobre 2009 (Saisine n°2009-SA-0100) :

« L'Afssa rappelle qu'il n'existe aucune donnée sur l'effet de la leucine chez le patient dénutri et que les résultats obtenus chez le sujet sain sont contradictoires¹ (Verhoeven, 2009). De plus, les effets bénéfiques potentiels de la leucine ne sont observés que si l'apport nutritionnel, et en particulier protéique, est satisfaisant, ce qui n'est généralement pas le cas chez le patient dénutri.

L'Afssa relève par ailleurs que la teneur des produits en leucine correspond à environ 2 fois les apports nutritionnels conseillés (39 mg/kg/j, soit 2,3 g/j pour un sujet de 60 kg). De plus, cet apport de leucine représente la moitié de l'apport protéique total des produits. Or un apport de 50 % de l'azote sous forme d'un unique acide aminé n'est pas optimal dans le cadre de la nutrition du sujet dénutri. En effet, ingéré sous forme d'acide aminé libre, la leucine sera préférentiellement oxydée et participera peu à la synthèse de protéines.

L'Afssa estime que les éléments apportés par le pétitionnaire ne sont pas de nature à modifier les avis antérieurs de l'Afssa à ce sujet. »

- Une teneur élevée en acides gras essentiels, en acides gras mono-insaturés et polyinsaturés (oméga-3)

Réponse de l'Afssa extraite de l'avis du 21 octobre 2009 (Saisine n°2009-SA-0100) :

« La littérature montre que l'ALA [acide α -linoléique] ne présente pas d'effet anti-inflammatoire direct^{2 3 4} (Calder, 2006 ; Plat, 2005 ; Grimm, 2002). Par ailleurs, l'apport d'ALA du produit (2,4 g/100 g) entraînerait, selon les taux de conversion de l'ALA en EPA [acide

¹Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, et al. Long term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. Am J Clin Nutr 2009;89:1468-75.

²Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006;83(6):1505S-1519S.

³Plat J, Mensink RP. Food components and immune function. Curr Opin Lipidol 2005;16:31-7.

⁴Grimm H, Mayer K, Mayser P, Eigenbrodt E. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. Br J Nutr 2002;87(1):559-67.

eicosapentaénoïque] et DHA [acide docosahexaénoïque] reconnus dans la littérature^{5 6} (Williams, 2006 ; Plourde, 2007), des apports de l'ordre de 200 mg d'EPA et 25 mg de DHA pour 100 g de produit. Or, à ces niveaux d'apport, l'effet anti-inflammatoire n'a pas été démontré.

L'Afssa estime que les éléments apportés par le pétitionnaire ne sont pas de nature à modifier les avis antérieurs de l'Afssa à ce sujet. »

En conclusion de l'avis du 21 octobre 2009 (Saisine n°2009-SA-0100), l'Afssa estime :

« [...] aucune donnée ne permet de démontrer d'éventuels bénéfices nutritionnels supplémentaires apportés par ces produits par rapport à des aliments similaires de consommation courante. L'intérêt de l'enrichissement en leucine et en micronutriments antioxydants n'est pas démontré chez les patients dénutris. De plus, l'effet anti-inflammatoire qui serait du à l'enrichissement en ALA n'est pas non plus démontré. »

➤ Le demandeur a fourni 2 études cliniques :

- 1 étude observationnelle rétrospective non retenue
- 1 étude multicentrique, randomisée, comparative, ouverte - non publiée (rapport d'étude transmis) sur le produit NUTRI-ENERGIE + présentée ci-après.

L'étude multicentrique, randomisée, comparative, ouverte a pour objectif d'évaluer l'efficacité du complément nutritionnel oral NUTRI-ENERGIE +, chocolat-framboise, sur la masse maigre chez des patients hospitalisés dénutris.

Ce produit a été comparé à Clinutren1.5 qui est normoprotidique et hypercalorique mais isocalorique par rapport à NUTRI-ENERGIE +.

▪ Critères d'inclusion :

60≤âge≤95 ans

Dénutrition modérée définie par au moins l'un des critères suivants :

- o 18<IMC<21
- o perte de poids des 6 derniers mois comprise entre 5 et 10% du poids habituel
- o Indice de risque nutritionnel ou indice de Buzby, calculé à partir de la perte de poids et de l'albuminémie compris entre 97,5 et 83.
- o une ou des pathologies aiguës ou chroniques ayant justifié une hospitalisation en court séjour et nécessitant une poursuite d'hospitalisation en soins de suite.
- o possibilité d'un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires de dénutrition (psychosociaux et environnementaux, troubles bucco-dentaires, régimes inadaptés, perte d'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne, traitements médicamenteux au long cours)

2 groupes : 21 patients dans le groupe NUTRI-ENERGIE +, 22 patients dans le groupe contrôle avec Clinutren1.5.

43 patients inclus d'âge moyen 81,5 ans (ET 8,2) pour le groupe NUTRI-ENERGIE + et 81,1 ans (ET 8,9) pour le groupe contrôle avec Clinutren1.5.

▪ Calcul de l'effectif :

Le résultat principal attendu était un gain supplémentaire de 30% de masse maigre par rapport au gain de masse maigre dans le groupe contrôle. Pour démontrer un gain de 30% sur le critère principal (augmentation de la masse maigre) par rapport au groupe contrôle, dans lequel le gain moyen est estimé à 1,5 kg en 4 semaines de renutrition, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, 32 sujets évaluable par groupe étaient nécessaires. Tenant compte des éventuels perdus de vue, 40 patients devaient être inclus par groupe soit un effectif total de 80.

⁵ Williams CM, Burdge G. Long chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. Proc Nutr Soc 2006;65:42-50.

⁶ Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:619-34.

- Posologie en vue de l'objectif :

Chaque patient reçoit 2 compléments nutritionnels oraux par jour pendant 28 jours proposés entre les repas - matinée, après-midi, soirée - à consommer avec une boisson chaude ou froide non calorifique de son goût (thé, café, eau).

- Critère de jugement principal d'après le protocole :

Amélioration de la masse maigre évaluée par pesée et impédancemétrie multifréquence.

- Critères de jugement secondaires multiples :

- Evolution des critères cliniques suivants : incidence et sévérité des escarres et incidence des infections nosocomiales.

- Evolution des marqueurs biologiques suivants entre l'inclusion et le bilan à 4 semaines: albuminémie, transthyrétinémie, sélénémie, C-Réactive Protéine (CRP), acides aminés plasmatiques, vitamines (B1, B6, B9, B12, C, E), oligoéléments (zinc, sélénium), chromatographie des acides gras plasmatiques et tolérance du produit à l'essai (survenue de complications médicales éventuelles).

- Résultats :

- Pour la population en Intention de Traiter, la durée moyenne de traitement a été de 18 jours (15,2 (ET 11,6) pour le groupe NUTRI-ENERGIE + et 20,7 (ET 10,2) pour le groupe contrôle avec Clinutren1.5). Le nombre de patients sortis avant la fin du traitement était de 12 (57,1%) dont 8 pour retrait du consentement pour le groupe NUTRI-ENERGIE + et de 8 (36,4%) dont 5 pour le même motif dans le groupe contrôle. Pour la population « per protocole », 23 patients ont reçu 28 jours de traitement à la posologie prévue de 2 unités par jour.

- Pour la population en Intention de Traiter, la dose moyenne consommée était de 1,6 unités pour le groupe NUTRI-ENERGIE + vs 1,8 unités pour le groupe contrôle. Pour la population « per protocole », la dose moyenne consommée était de 1,71 unités dans le groupe NUTRI-ENERGIE + vs 1,86 unités pour le groupe contrôle.

- Critère de jugement principal :

- o Augmentation de la masse maigre par pesée et impédancemétrie multifréquence (cf. Tableau 2)

Tableau 2 : Masse maigre (kg) évaluée à J0, J28 et J0-J28 pour le groupe NUTRI-ENERGIE + et le groupe contrôle (moyenne (ET), médiane (extrême) et p).

	NUTRI-ENERGIE +		Contrôle		p
	Moyenne (ET)	Médiane (extrême)	Moyenne (ET)	Médiane (extrême)	
J0	45,3 (14,7)	38,4 (26,3-71,3)	42,9 (12,2)	42,9 (19,4-62,1)	0,67
J28	44,2 (15,8)	42,4 (23,2-70,9)	43,2 (13,8)	42,5 (18,9-65,4)	0,86
J0-J28	-1,14 (4,8)	0,489 (-7,0-8,1)	0,212 (3,2)	-0,631 (-5,8-6,8)	0,43

- Les résultats sur les critères de jugements secondaires ne sont pas rapportés dans l'avis.

- Analyse critique :

L'étude a été réalisée avec un effectif inférieur à celui calculé en amont (40 patients devaient être inclus par groupe soit un effectif total de 80 au lieu de 43 ici dans l'étude pour démontrer un gain de 30% sur le critère principal -augmentation de la masse maigre-par rapport au groupe contrôle avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%).

Les différences rapportées entre les deux groupes selon les différents critères ne sont pas significatives.

L'étude ne permet aucune conclusion. Par ailleurs, les patients ont arrêté de consommer ce produit avant la fin de l'étude.

La composition du produit NUTRI-ENERGIE + testé pour l'essai clinique diffère de celle du produit présent dans la demande actuelle. Cette étude est donc non spécifique au produit de la demande.

L'absence de données cliniques spécifiques pour NUTRI-ENERGIE et d'arguments pertinents sur la composition de ce même produit, au vu de l'avis du 21 octobre 2009 (Saisine n° 2009-SA-0100) émis par l'Afssa, ne permet pas d'établir l'intérêt de ce produit dans la prise en charge des patients atteints 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 compléments nutritionnels oraux 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.

La place dans la stratégie thérapeutique de NUTRI-ENERGIE ne peut être déterminée pour le traitement des patients atteints de dénutrition. En l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt thérapeutique de NUTRI-ENERGIE ne peut être déterminé pour le traitement des patients atteints de dénutrition.

2. Intérêt de santé publique attendu

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 dénutrition 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

La population susceptible de recevoir une complémentation nutritionnelle orale (CNO) a été définie par l'avis de la CEPP du 27 septembre 2006.

Dans cet avis de la HAS, le nombre de personnes souffrant de dénutrition est estimé à :

- âge > 70 ans entre 370 000 et 540 000 personnes
- âge < 70 ans entre 76 000 et 214 000 personnes.

Soit, en France, l'estimation de population totale de personnes souffrant de dénutrition est comprise entre 446 000 et 744 000 personnes.

Entre 446 000 et 744 000 personnes souffriraient de dénutrition et seraient susceptibles de bénéficier d'une complémentation nutritionnelle.

2.3 Impact

Il existe des compléments nutritionnels oraux pouvant être utilisés chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition.

L'intérêt de santé publique spécifique de NUTRI-ENERGIE ne peut être établi.

En conclusion, compte tenu de l'absence de données cliniques spécifiques, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de NUTRI-ENERGIE 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.