

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2020

*Faisant suite à l'examen du 08/09/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22/09/2020.***CONCLUSIONS****MODULEN IBD**, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et entérale

Demandeur : NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

Fabricant: NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

MODULEN IBD, poudre en boîte de 400g

Indications retenues :	Ajustée par rapport à celle définie à la LPPR comme suit : Nutrition entérale ou orale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn.
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Corticothérapie et mélanges polymériques standards
Amélioration du SA/SR :	- chez l'adulte : ASR de niveau V par rapport à la corticothérapie et aux mélanges polymériques standards ; - chez l'enfant : - o ASR de niveau IV par rapport à la corticothérapie ; - o ASR de niveau V par rapport aux mélanges polymériques standards
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données fournies lors des dernières demandes de renouvellement d'inscription : - 6 études rétrospectives chez 302 patients suivis entre 8 semaines et 12 mois ; - 7 études prospectives dont une étude chez 29 patients adultes suivis 4 semaines et 6 études chez 172 enfants suivis entre 6 semaines et 1 an selon les études. Nouvelles données cliniques : - 4 études prospectives dont trois études chez 163 enfants suivis entre 8 et 12 semaines et une étude chez 38 patients adultes suivis 3 mois.
Éléments conditionnant le SA/SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles précisées par arrêtés : - du 19 février 2010 rectifiant l'arrêté du 09 novembre 2009 (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 ; - du 07 mai 2019 (journal officiel du 10 mai 2019) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale ; - du 23 février 2010 (journal officiel du 02 mars 2010) relatif à l'inscription de produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients dénutris ayant une maladie de Crohn, la population cible ne peut être estimée avec précision. Elle serait de l'ordre de 2 860 patients dont 1 910 adultes et 960 enfants de plus de 5 ans, en progression depuis 2015 du fait de l'augmentation de la prévalence de la maladie.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

La demande de modification porte sur 2 points :

- L'ajout du comparateur « mélanges polymériques standards » chez l'enfant dans l'indication revendiquée ;
- L'explicitation d'une possibilité d'administration par voie orale dans l'indication.

01.1. MODELES ET REFERENCES

MODULEN IBD, poudre.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionné en boîte métallique de 400g

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante : « nutrition entérale ou orale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn. »

Par rapport à l'indication définie sur la LPPR, le mode d'administration orale est précisé.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Chez l'enfant et l'adulte : corticothérapie et mélanges polymériques standards.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Troisième demande de renouvellement d'inscription.

MODULEN IBD a été évalué pour la première fois par la Commission en 2009, suite à l'arrêté du 09 novembre 2009¹ relatif à la modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition par voie entérale, notamment. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 24 novembre 2010² (JO du 30 novembre 2010).

¹ Arrêté du 9 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 et au changement de distributeur des produits de nutrition entérale de la société Celia Clinical Nutrition et des Laboratoires DHN inscrits à la section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/08/2020]

² Arrêté du 24 novembre 2010 relatif à l'inscription de l'aliment diététique MODULEN IBD de la société Nestlé Clinical Nutrition SAS au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/08/2020]

Des descriptions génériques ont été créées chez l'adulte et l'enfant respectivement par arrêtés du 09 novembre 2009¹ et du 23 février 2010³ pour les mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques, destinés et adaptés à la nutrition entérale. Les spécifications techniques minimales définies pour ces descriptions génériques mentionnent notamment un apport en lipides inférieur ou égal à 35% des AET (apports énergétiques totaux) du mélange chez l'adulte et inférieur ou égal à 40% des AET du mélange chez l'enfant.

Le pourcentage de lipides étant de 42% des AET dans la formulation MODULEN IBD, ce dernier ne peut être inscrit sous description générique.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet, s'agissant d'une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS), anciennement ADDFMS (Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales).

MODULEN IBD répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales.

Le Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n°609/2013 portant sur les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales est entré en application le 22 février 2019 pour les produits destinés aux plus de 1 an, enfants ou adultes. Ce texte valide notamment le changement de dénomination légale des produits en DADFMS.

03.2. DESCRIPTION

MODULEN IBD est une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) complète à base de caséinate contenant des facteurs de croissance anti-inflammatoires *transforming Growth-Factor-β2* (TGF-β2), pour la nutrition des patients adultes ou enfants âgés de plus de 5 ans souffrant d'une maladie de Crohn.

Après reconstitution, les apports énergétiques totaux (AET) sont répartis ainsi :

- Protéines : 14% AET ;
- Lipides : 42% AET ;
- Glucides : 44% AET.

MODULEN IBD peut être administré par voie orale ou par voie entérale.

³ Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription de produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants à la section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/08/2020]

Composition nutritionnelle pour une reconstitution isoénergétique, (1kcal/ml) :

	Unités	/ 20 g de poudre, soit 100ml de produit reconstitué	/ 200 g de poudre, soit 1 litre de produit reconstitué
Energie	Kcal	100	1 000
Energie	kJ	414	4 140
Lipides	g	4,6	46
Saturés	g	2,6	26
Mono insaturés	g	0,78	7,8
Poly insaturés	g	0,48	4,8
Glucides	g	11	108
Sucres	g	4,2	42
Lactose	g	< 0,10	< 1,0
Fibre	g	0	0
Protéines	g	3,6	36
MCT / TCM	g	1,2	12
Acide α -linoléique	g	0,040	0,40
Acide Linoléique	g	0,42	4,2
Choline	mg	7,0	70
Inositol			
Cholestérol	mg	6,6	66

TCM : Triglycérides à Chaîne Moyenne

Minéraux et vitamines pour une reconstitution isoénergétique, (1kcal/ml) :

Minéraux	Unités	/ 20 g de poudre, soit 100ml de produit reconstitué	/ 200 g de poudre, soit 1 litre de produit reconstitué
Sel (=Na(g)x 2.5)	g	0,085	
Sodium	mg	34	340
Chlore	mg	73	730
Potassium	mg	120	1 200
Calcium	mg	89	890
Phosphore	mg	60	600
Magnésium	mg	20	200
Fer	mg	1,1	11
Zinc	mg	0,94	9,4
Cuivre	mg	0,10	1,0
Iode	μ g	10	98
Sélénium	μ g	3,4	34
Manganèse	mg	0,20	2,0
Chrome	μ g	5,0	50
Molybdène	μ g	7,4	74
Fluore	mg	< 0,002	

Vitamines	Unités	/100 ml (20 g)	/ 200 g (1 litre)
A	µg	82	820
D	µg	1,0	9,8
K	µg	5,4	54
C	mg	9,4	94
B1	mg	0,12	1,2
B2	mg	0,13	1,3
B6	mg	0,17	1,7
Niacine	mg	1,2	12
Niacine	mg NE	2,0	20
Acide folique	µg	24	240
B12	µg	0,32	3,2
Acide pantothénique	mg	0,48	4,8
Biotine	µg	3,2	32
E	mg TE	1,3	13

Durée de conservation :

- 24 mois si boîte non ouverte ;
- 4 semaines si boîte entamée, à conserver bien fermé dans un endroit sec ;
- 24 heures pour le liquide reconstitué, dans un récipient propre et bien fermé au réfrigérateur.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source exclusive ou complémentaire de nutrition orale ou entérale.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 08 décembre 2009⁴, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant de MODULEN IBD pour une inscription sous nom de marque sur la base des éléments suivants :

- l'avis favorable de l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) du 15 avril 2002 pour une utilisation du produit ;
- 5 études prospectives évaluant MODULEN IBD par voie entérale chez 29 patients adultes suivis 4 semaines et 145 enfants suivis entre 8 et 10 semaines, selon les études ;
- 6 études rétrospectives chez 302 patients suivis entre 8 et 12 mois selon les études.

⁴ Avis de la Commission du 08 décembre 2009 relatif à MODULEN IBD, HAS ; 2009. <http://www.has-sante.fr>

La Commission avait rendu un avis favorable dans le cadre de la nutrition entérale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn.

Elle s'était prononcée :

- chez l'adulte, pour une absence d'amélioration de service rendu (ASR de niveau V) par rapport à la corticothérapie et aux mélanges polymériques standards ;
- chez l'enfant, pour une amélioration du service rendu mineure (ASR de niveau IV) par rapport à la corticothérapie.

Dans son avis du 01 décembre 2015⁵, suite à la première demande de renouvellement d'inscription, la Commission s'est prononcée à nouveau pour un service rendu suffisant de MODULEN IBD pour une inscription sous nom de marque sur la base des nouveaux éléments suivants :

- 2 études prospectives non comparatives chez 27 enfants suivis entre 6 semaines et 1 an, selon les études.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur a transmis 8 nouvelles études publiées depuis la précédente évaluation, dont 4 séries^{6,7,8,9} de cas, non retenues du fait de leur caractère rétrospectif.

Parmi les études prospectives décrites ci-après, 3 ont été réalisées sur des populations pédiatriques et 1 sur une population adulte.

Les résultats des études contrôlées randomisées sont détaillés dans des résumés tabulés en annexe I. Les événements indésirables rapportés dans les études non retenues sont décrits à titre informatif dans la partie 04.1.1.3.

▪ Données nouvelles chez l'enfant :

Etude Levine et al. 2019¹⁰ :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (centres non renseignés), contrôlée, randomisée, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'acceptabilité d'un régime d'exclusion (*Crohn Disease Exclusion Diet* (CDED)) associé à une nutrition partielle (NP) avec MODULEN IBD par rapport au traitement standard de nutrition entérale exclusive (NE) avec le même produit dans l'induction de la rémission et dans l'induction et le maintien de la

⁵ Avis de la Commission du 01 décembre 2015 relatif à MODULEN IBD, HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

⁶ Heerasing N, Thompson B, Hendy P, Heap G, Walker G, Bethune R et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):660-669

⁷ Harris R, Duncan H, Buchanau E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L et al. Prehabilitation – The impact of pre-operative exclusive enteral nutrition on paediatric patients with crohn's disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019 December;70(4):1

⁸ Agin M, Yucel A, Gumus M, Yuksekkaya H, Tumgo G. The Effect of Enteral Nutrition Support Rich in TGF- β in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 22;55(10):620

⁹ Beupel N, Brouquet A, Abdalla S, Carbonnel F, Penna C, Benoist S. Preoperative oral polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 (MODULEN) could decrease postoperative morbidity after surgery for complicated ileocolonic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Jan;52(1):5-10

¹⁰ Levine A, Wine E, Assa A, Boneh R, Shaoul R, Kori M et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):440-450

décharge cortisonique chez des enfants atteints de maladie de Crohn (MC) luminale légère à modérée.

Le critère principal de jugement de l'étude était l'acceptabilité du traitement nutritionnel à 6 semaines, définie par un arrêt de l'étude en raison du refus du patient à continuer son traitement nutritionnel.

Les patients étaient âgés en moyenne entre 13,8 ($\pm 2,8$) et 14,5 ($\pm 2,6$) ans. Au total, 78 patients ont été randomisés pour recevoir le régime CDED + NP (n=40) et le régime NE (n=38). La durée de l'étude était de 12 semaines. Parmi les patients du groupe NE, 4 patients ont arrêté l'étude dans les premières 48h en raison de leur refus de prendre MODULEN IBD par voie orale entre 24 et 48h.

Les résultats d'analyse du critère de jugement principal ont montré une meilleure acceptabilité à 6 semaines chez les patients du groupe CDED + NP par rapport à ceux du groupe NE avec 97,5% de patients dans le groupe CDED + NP vs. 73,7% dans le groupe NE ($p=0,002$, OR = 13,92 (IC95% : 1,68 ; 115,14)), soit une différence absolue de 23,8% (IC95% : 9,0 ; 38,6).

D'un point de vue méthodologique, l'étude est multicentrique mais les centres ne sont pas renseignés. Bien que la dénutrition ou le risque de dénutrition fassent partie de l'indication du MODULEN IBD, l'état nutritionnel des patients n'était pas pris en compte ni lors de leur inclusion dans l'étude, ni dans le suivi de l'étude.

L'indication de MODULEN IBD est revendiquée chez les enfants de plus de 5 ans. Cependant, certains patients inclus avaient déjà 4 ans lors de la réalisation de l'étude (effectif non renseigné).

Etude Pigneur *et al.* 2019¹¹ :

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, monocentrique en groupes parallèles qui a pour objectif d'évaluer l'effet de MODULEN administré dans le cadre d'une nutrition exclusive (NE) par rapport aux corticoïdes (CS) chez des enfants atteints de la maladie de Crohn.

Le critère de jugement principal était la **cicatrisation des lésions intestinales** définie par un score *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS)¹² ≤ 3 points ou ayant une augmentation du CDEIS $> 70\%$ au cours de l'endoscopie de suivi à 8 semaines par rapport à l'endoscopie initiale.

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude pendant 36 mois. 13 patients étaient dans le groupe NE et 6 patients dans le groupe CS. L'âge médian des patients était de 12,3 (7,5-15,8) ans.

Les principaux résultats à 8 semaines rapportent un bénéfice statistiquement significatif chez les patients traités par MODULEN IBD par rapport au traitement par CS en termes d'**inflammation** avec un taux de cicatrisation des lésions intestinales plus important (89% vs. 17%, $p<0,005$) ;

¹¹ Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2019 Jul 25;13(7):846-855

¹² Le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) est un indice de sévérité des lésions intestinales provoquées par la maladie de Crohn. Le CDEIS représente le standard de référence pour une évaluation endoscopique de l'activité. Le CDEIS varie de 0 à 44. 0 : absence de lésion. 44 : lésions les plus sévères. Rémission endoscopique définie par un CDEIS ≤ 7

Variables	Groupe NE (n=13)	Groupe CS (n=6)	p
CDEIS			
≤3, n (%)	8/9 (89%)	1/6 (17%)	<0.05
Médiane (min-max)	1 (0–21)	7 (3–14)	

D'un point de vue méthodologique, le caractère monocentrique et le faible nombre de patients sont les principales limites de l'étude. Par ailleurs, cette étude présente un taux de cicatrisation chez le patient traité par corticoides plus faible que dans les autres études. Bien que la dénutrition ou le risque de dénutrition fassent partie de l'indication du MODULEN IBD, l'état nutritionnel des patients n'était pas pris en compte lors de leur inclusion dans l'étude.

Etude Logan al. 2019¹³ :

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique menée en Ecosse chez des patients pédiatriques atteints de MC. Elle a pour objectif de :

- déterminer la variation à court et long termes du taux de calprotectine fécale au cours de la réintroduction alimentaire après un traitement d'induction de la rémission par nutrition exclusive (NE) avec MODULEN,
- explorer l'efficacité de la nutrition partielle de maintenance (NPM) sur la variation de taux de calprotectine fécale et sur le risque de rechute clinique.

Le produit est administré par voie orale ou nasogastrique. Au total, 66 patients atteints de MC ont été recrutés entre octobre 2014 et mai 2017 et ont reçu le traitement. Parmi les 66 patients, 13 ont dû arrêter le traitement par NE en raison d'une intolérance ou d'une aggravation des symptômes.

Les critères d'évaluation étaient multiples, sans critère principal individualisé :

- La rémission clinique, définie par une diminution du score weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI) < 12,5)¹⁴ ;
- Les marqueurs de l'inflammation systémique évalués au moment de l'initiation et à la fin du traitement par NE et au cours d'examens cliniques de routine après la NE ;
- La variation des concentrations de calprotectine fécale par rapport à l'initiation du traitement par NE ;
- La variation du profil de cytokines au cours de la NE ;
- L'apport énergétique au cours de la phase post-NE, à J15 et à J56 déterminé à partir du poids estimé d'aliments pendant 3 jours. Il était demandé aux patients de noter leur adhésion à la NPM et la quantité exacte de NPM consommée ;
- Le taux de rémission et de rechute au cours de l'année post-NE.

Les principaux résultats rapportés par l'étude montrent le bénéfice de l'utilisation de MODULEN IBD en pédiatrie :

- dans le cadre d'un traitement d'induction de la rémission par NE :

- sur l'obtention de la rémission clinique avec un taux de 62% des patients (41/66). Parmi les 25 autres patients, 3 ont présenté une réponse clinique (wPCDAI >12 et <17,5),

¹³ Logan M, Clark C, Ijaz U, Gervais L, Duncan H, Garrick V et al. The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Sep;50(6):664-674

¹⁴ Le score wPCDAI (weighted Paediatric Crohn's disease activity index) est un score développé pour les enfants atteints de la maladie de Crohn afin d'estimer l'activité de la maladie sur la base de facteurs cliniques et de tests sanguins courants. Le résultat du test donne un score entre 0 et 125 points. De 0 à 12,5 points on parle de rémission. Il est plus discriminant et maniable que le score PCDAI standard utilisé pour évaluer la gravité de la maladie de Crohn.

9 n'ont eu aucune réponse et 13 ont dû arrêter le traitement par MODULEN IBD en raison d'une intolérance ou d'une aggravation des symptômes.

- sur la diminution de l'inflammation avec une diminution de la proportion de patients présentant des valeurs anormales pour au moins un marqueur de l'inflammation à S8 par rapport à l'initiation de la NE (65% vs. 30%) ;
 - sur l'activité de la maladie avec une diminution du taux de calprotectine fécale de 33% à 4 semaines et de 59% à 8 semaines par rapport à l'initiation du traitement ;
- dans le cadre du maintien de la rémission avec une nutrition entérale de maintenance pendant la période de réintroduction alimentaire :
- sur l'activité de la maladie à court terme (J17 de la phase post NE) avec un taux de calprotectine fécale significativement plus faible chez les patients recevant une NPM pendant la période de réintroduction alimentaire par rapport aux patients n'en recevant pas ($p < 0,05$).

D'un point de vue méthodologique, le caractère monocentrique et observationnel sont les principales limites de l'étude. Bien que la dénutrition ou le risque de dénutrition fassent partie de l'indication du MODULEN IBD, l'état nutritionnel des patients n'était pas un critère d'inclusion des patients dans l'étude et la prise de poids n'était pas un critère de jugement en relation avec l'objectif principal.

▪ Données nouvelles chez l'adulte :

Etude Ferreira *et al.* 2019¹⁵ :

Il s'agit d'une étude observationnelle contrôlée prospective menée au Brésil. L'objectif était d'évaluer chez des patients adultes atteints de MC active, les effets d'une supplémentation nutritionnelle orale avec ou sans TGF- β 2 sur les paramètres inflammatoires, endoscopiques, histopathologiques et nutritionnels. Les 38 patients, âgés de 18 à 69 ans, ont été suivis 3 mois et étaient divisés en 3 groupes :

- Groupe 1 : un conseil nutritionnel uniquement (CN) ; $n=12$;
- Groupe 2 : un CN + une supplémentation orale normoprotéique et normoénergétique (NUTREN, Nestlé Nutrition) ajustée pour satisfaire 50% des besoins énergétiques quotidiens ; $n=13$;
- Groupe 3 : un CN + une supplémentation orale normoprotéique et normoénergétique avec TGF- β 2 (MODULEN IBD) pour satisfaire 50% des besoins énergétiques quotidiens ; $n=13$.

La méthode de constitution des groupes n'est pas renseignée. Leur comparabilité n'est pas décrite.

Parmi les 38 patients, 6 ont arrêté l'étude :

- 2 patients dans le groupe 1 (1 patient décédé non lié à la MC et 1 patient perdu de vue) ;
- 4 patients dans le groupe 3 (2 patients perdus de vue et 2 patients exclus pour intolérance à l'ingestion de la formule malgré la prise de mesures spécifiques pour

¹⁵ Ferreira T, Albuquerque A, Cancela Penna F, Rosa R, Correia M *et al.* Effect of Oral Nutrition Supplements and TGF- β 2 on Nutrition and Inflammatory Patterns in Patients With Active Crohn's Disease. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019 Dec ; 00(0)

améliorer les symptômes ; l'intolérance s'était manifestée par une satiété précoce et une distension abdominale).

Aucune comparaison intergroupe n'était prévue.

Les critères de jugement de l'étude étaient :

- l'activité de la maladie avec l'évaluation avant le début de l'intervention (T0) et 90 jours après (T90) :

- du score Clinical Disease Activity Index (CDAI)¹⁶. Une réduction du score CDAI ≥ 70 était considérée comme cliniquement significative ;
- du score Simplified Endoscopic Score For Crohn's Disease (SES-CD)¹⁷. Le SES-CD était utilisé pour noter les lésions observées à la colonoscopie des patients n'ayant pas encore subi d'intervention chirurgicale.
- du taux de protéine C réactive (CRP) ;

- les paramètres anthropométriques avec l'évaluation à T0 et T90 :

- du poids ;
- de la taille ;
- de l'IMC. Les valeurs d'IMC étaient classées selon les normes de l'OMS³¹ ;
- de la circonférence abdominale ;
- de la circonférence brachiale ;
- de la circonférence musculaire du bras ;
- la mesure de la force de la poignée de la main non dominante déterminée par dynamométrie à T0 et T90 ;

- le statut nutritionnel à T0 et T90 déterminé par

- le Subjective Global Assessment (SGA) ;
- catégorie : normal ou dénutris. Les patients suspectés de dénutrition ou modérément dénutris étaient rassemblés dans la catégorie des patients dénutris pour l'analyse statistique.

- l'évaluation de l'apport nutritionnel oral (énergie, glucides, protéines, lipides et fibres) à T0 et T90. Les patients renseignaient dans un journal les données relatives à l'apport nutritionnel pendant 3 jours non consécutifs, incluant 1 jour de week-end. Pour les patients qui ne tenaient pas de journal, un historique précis des apports nutritionnels était obtenu ;

- l'adhésion au traitement prescrit évaluée tous les mois ;

- la tolérance.

La publication rapporte des tests statistiques pour les différents critères et les différents groupes, non repris ici compte tenu de l'absence de maîtrise du risque alpha.

¹⁶ Le Crohn's Disease Activity Index (CDAI) est le score d'activité de la Maladie de Crohn le plus utilisé dans les essais cliniques. Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

¹⁷ Le Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD) est un score simplifié utilisé pour noter les lésions observées à la colonoscopie des patients. Les points sont attribués en fonction des observations résultant de l'examen de chacun des segments et doivent ensuite être additionnés (taille des ulcérations, étendue des ulcérations, étendue des lésions, sténoses). La MC est considérée active lorsque le score SES-CD est ≥ 3 .

Les résultats de l'étude rapportent que l'utilisation d'une supplémentation orale polymérique normoénergétique et normoprotidique (NUTREN ou MODULEN IBD) chez des patients adultes ayant une MC active permet notamment :

- une diminution de l'activité de la maladie avec une réduction du score CDAI moyen à T90 par rapport à T0 pour les patients traités par NUTREN et par MODULEN IBD ainsi qu'une amélioration histologique à T90 par rapport à T0 chez les patients traités par MODULEN IBD et une diminution de la concentration moyenne en CRP à T90 par rapport à T0 chez les patients traités par MODULEN IBD (groupe 3).
- une amélioration des paramètres anthropométriques avec une augmentation significative du poids moyen à T90 par rapport à T0 des patients traités par NUTREN et par MODULEN IBD.

D'un point de vue méthodologique, le faible nombre de patients observés ainsi que le caractère monocentrique et observationnel de l'étude sont les principales limites. De plus, les critères de jugement étaient non hiérarchisés.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Des événements indésirables sont décrits dans 3 des 8 études fournies. Les autres études ne donnent aucune information quant à la survenue d'événements indésirables.

Etude Harris *et al*, 2019 :

Les événements indésirables suivants ont été observés :

- Dans le groupe NE, dans les 6 mois suivant l'opération, 2/8 patients ont été admis pour observation suite à une douleur abdominale résolue spontanément ;
- Des selles molles ont été rapportées chez 1/8 patient du groupe NE.

Etude Levine *et al*, 2019 :

Les événements indésirables rapportés par les patients sont décrits dans le tableau suivant :

	Groupe CDDE + NP n=12	Groupe NE n=10
Nombre d'EI	12	13
Elévation transitoire du taux d'ALAT	1	1
Infection virale	1	
Exacerbation		1
Hospitalisation (EIG) – Fièvre et gastroentérite	1	
Nausée		2
Poussée	1	3
Hospitalisation liée à une poussée	1	1
Diarrhée		2
Elévation des taux d'amylase/lipase	1	
Infection des voies respiratoires supérieures	1	
Hypophosphatémie	1	
Herpès	1	
Gastroentérite aiguë	1	
Vomissements d'origine médicamenteuses (Inhibiteur de la pompe à proton)	1	
Toux		1
Abcès cutané		1
Hématémèse	1	
Céphalée		1

El : Evènement indésirable : EIG : Evènement indésirable grave

Etude Agin *et al.* 2019 :

Peu après avoir initié le traitement par MODULEN IBD, 3 patients sur 16 du groupe MC-M (patients avec maladie de Crohn et ayant reçu MODULEN IBD) ont rapporté des douleurs abdominales et des distensions abdominales légères. 2 patients du groupe RCH-M (patients avec rectocolite hémorragique et ayant reçu MODULEN IBD) ont rapporté des nausées. Ces évènements qualifiés par les auteurs de mineurs ont été résolus spontanément. Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté.

4.1.1.3.2. NUTRIVIGILANCE

Les données de nutrivigilance rapportées par le demandeur relatives à MODULEN IBD recueillies sur la période 2015-2019 rapportent un taux d'évènements de 1,30E-06.

Les évènements observés sont : vomissement et autres évènements non graves (non précisés).

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études prospectives spécifiques ont été fournies. Elles portent sur de faibles effectifs (19, 66, 78 et 38 patients). Deux d'entre elles sont de nature descriptive. Des

évènements indésirables et cas d'intolérance sont rapportés dans certaines études fournies. La plupart étant résolutifs à l'arrêt du traitement. (vérifier la nature avec les anciennes études pris en compte).

Ces nouvelles études, ainsi que les données de tolérance ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission quant à l'intérêt de MODULEN IBD. Les études fournies utilisaient la voie orale ainsi que la voie entérale comme voie d'administration.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 (CNO) 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 (NEAD) 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.).

Chez les patients atteints de maladie de Crohn et dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des CNO peut être nécessaire¹⁸. Chez l'adulte comme chez l'enfant, les traitements nutritionnels sont particulièrement utiles en remplacement ou en appoint de la corticothérapie lorsque celle-ci est insuffisamment efficace ou délétère. L'alimentation entérale à débit continu a une efficacité démontrée dans le traitement des poussées de la maladie de Crohn et peut participer à la correction de la dénutrition. Il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges enrichis en lipides ou en TGFβ2 par rapport aux mélanges polymériques standards^{19 20}.

D'après les experts, MODULEN IBD par voie orale ou entérale pourrait présenter une alternative à la corticothérapie chez l'enfant. De plus, chez l'enfant le recours à la nutrition

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée- Maladie de Crohn. 2008

¹⁹ Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebutterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2006;25:260-74.

²⁰ 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.

entérale, exclusive ou de complément, est plus fréquent que chez l'adulte, compte tenu des besoins spécifiques de la croissance et des effets délétères ci²¹.

MODULEN IBD est utilisé dans la prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant dénutris ou à risque de dénutrition.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission confirme l'intérêt thérapeutique de MODULEN IBD dans l'indication de nutrition entérale et orale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans, atteints de la maladie de Crohn.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la 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 est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'étiologie inconnue. Elle est caractérisée par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif (liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif), source de lésions destructrices (ulcérations) et par leur évolution chronique avec l'alternance de poussées évolutives. L'inflammation intestinale peut entraîner des complications : occlusions, perforations, hémorragies intestinales, fistulisation, abcédassions.

La dénutrition est une complication fréquente de la maladie de Crohn et est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale à domicile (NEAD) correspondent à des estimations peu précises. En France, l'incidence et la prévalence de la NEAD ont été estimées sur la base des données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie pour les années 2011 et 2012. L'incidence moyenne de la NEAD est de 24,9 / 100 000 habitants / an et la prévalence moyenne est de 57,3 / 100 000 habitants / an. Au total, 37 500 personnes / an ont été prises en charge en NEAD en France en 2011 et 2012.

La prévalence de la NEAD pédiatrique est estimée dans la classe d'âge 0 à 4 ans à 65,5 enfants / 100 000 habitants pour les filles et 0,5 enfants / 100 000 habitants pour les

²¹ Lescut D, Dauchet L, Ieroy M, Danel N, Alix E, Bertin E et al. Incidence et prévalence de la nutrition entérale à domicile en France. Nutrition clinique et métabolique ; 27 (2013) 171-177

garçons. Dans la classe d'âge 5 à 19 ans, elle est de 37,4 enfants / 100 000 habitants et 35,8 enfants / 100 000 habitants pour les filles et les garçons, respectivement.

Selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la France compte 67 millions d'habitants dont 52 641 954 adultes et 10 750 030 enfants de plus de 5 ans au 1er janvier 2020²².

L'incidence²³ de la maladie de Crohn est de l'ordre de 8 nouveaux cas pour 100 000 personnes, soit environ 5360 nouveaux cas par an.

Au 31 décembre 2017, la prévalence²⁴ était d'environ 149 pour 100 000, soit 92 000 personnes en ALD pour la maladie de Crohn²⁵. La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes²⁶.

En extrapolant à l'année 2020, les données de prévalence disponibles, on estime que la maladie de Crohn touche environ 78 500 adultes et 16 000 enfants de plus de 5 ans.

04.2.3. IMPACT

MODULEN IBD répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence, du caractère de gravité de la dénutrition, et de l'action du MODULEN IBD sur la restauration d'un bon état nutritionnel, la Commission estime que ce produit a un intérêt de santé publique chez l'adulte et l'enfant.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu par MODULEN IBD est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission propose un ajustement sur libellé d'indication défini à la LPPR pour prendre en compte la possibilité d'une administration par voie orale. Elle retient les indications suivantes : nutrition entérale ou orale à domicile du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez les adultes et enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn.

²² Institut national de la statistique et des études économiques - Bilan démographique 2019. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/1892086/pop-totale-france.xls> [consulté le 10/08/2020]

²³ AMELI. La maladie de Crohn. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn> [consulté le 10/08/2020]

²⁴ AMELI. Personnes en ALD en 2017, par pathologie. Effectif, prévalence, caractéristiques d'âge et de sexe, taux de décès, selon la pathologie (code CIM-10) - Données de prévalence. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php> [consulté le 10/08/2020]

²⁵ AMELI. Personnes en ALD en 2017. Effectif, prévalence, caractéristiques d'âge et de sexe, taux de décès - Données de prévalence <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php> [consulté le 10/08/2020]

²⁶ Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):28-62

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies par arrêtés :

- du 19 février 2010²⁷ rectifiant l'arrêté du 09 novembre 2009¹ (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 ;
- du 23 février 2010³ (journal officiel du 02 mars 2010) relatif à l'inscription de produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants ;
- du 07 mai 2019²⁸ (journal officiel du 10 mai 2019) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Corticothérapie et mélanges polymériques standards ;

06.2. NIVEAU(x) D'ASR

La Commission s'est prononcée :

- chez l'adulte, pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR de niveau V) par rapport à la corticothérapie et aux mélanges polymériques standards ;
- chez l'enfant, pour une amélioration du service rendu mineure (ASR de niveau IV) par rapport à la corticothérapie et pour une absence d'amélioration du service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux mélanges polymériques standards.

²⁷ Arrêté du 19 février 2010 rectifiant l'arrêté du 9 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 et au changement de distributeur des produits de nutrition entérale de la société Celia Clinical Nutrition et des Laboratoires DHN inscrits à la section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/08/2020]

²⁸ Arrêté du 7 mai 2019 portant modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/08/2020]

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible de MODULEN IBD est définie comme la population de patients de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn, dénutris ou à risque de dénutrition.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients dénutris ayant une maladie de Crohn, la population cible ne peut être estimée avec précision. En 2015, la Commission avait estimé que 1400 patients adultes et 700 enfants par an étaient susceptibles de recevoir MODULEN IBD⁵.

Entre 2015 et 2017 (dernière année disponible), le nombre de patients ayant une maladie de Crohn a augmenté d'environ 6,4% par an en moyenne^{29,30}. En appliquant ce coefficient d'augmentation de la maladie de Crohn à la sous-population de patients dénutris et en le considérant homogène entre 2015 et 2020, on estime la population cible à environ 1 910 patients adultes et 950 enfants de plus de 5 ans en 2020, soit au total 2 860 patients.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients dénutris ayant une maladie de Crohn, la population cible ne peut être estimée avec précision. Elle serait de l'ordre de 2 860 patients dont 1 910 adultes et 950 enfants de plus de 5 ans, en progression depuis 2015 du fait de l'augmentation de la prévalence de la maladie.

²⁹Personnes en ALD en 2015, par pathologie. Effectif, prévalence, caractéristiques d'âge et de sexe, taux de décès, selon la pathologie (code CIM-10) - Données de prévalence. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php> [consulté le 10/08/2020]

³⁰ Personnes en ALD en 2017, par pathologie. Effectif, prévalence, caractéristiques d'âge et de sexe, taux de décès, selon la pathologie (code CIM-10) - Données de prévalence. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2019.php> [consulté le 10/08/2020]

Référence	Levine A, Wine E, Assa A, Boneh R, Shaoul R, Kori M et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):440-450.e8.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée
Date et durée de l'étude	Recrutement : de septembre 2013 à mai 2018
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et l'acceptabilité d'un régime d'exclusion (<i>Crohn Disease Exclusion Diet</i> (CDED)) associé à une nutrition partielle (NP) par rapport au traitement standard de nutrition exclusive (NE) dans l'induction de la rémission et dans l'induction et le maintien de la décharge cortisonique chez des enfants atteints de MC luminale légère à modérée.
METHODE	
Critères de sélection	La sélection des patients était basée sur les principales caractéristiques suivantes : - Enfants âgés de 4 à 18 ans ; - MC luminale légère à modérée définie par un score PCDAI ≥ 10 et ≤ 40 et l'évidence d'une inflammation à l'inclusion telle qu'une concentration en CRP > 5 g/L, un taux de sédimentation des érythrocytes > 20 mm/h ou une concentration en calprotectine > 200 $\mu\text{g/g}$ dans les 36 mois suivant le diagnostic. Les critères de non inclusion étaient les suivants : - Utilisation récente de corticoïdes ; - Initiation récente ou ajustement de dose d'immunomodulateurs ; - Utilisation passée ou présente de biothérapies ; Maladie principalement du colon avec atteinte rectale importante ou maladie péri-anale active.
Cadre et lieu de l'étude	Etude internationale : 10 centres en Israël, 2 centres au Canada
Produits étudiés	MODULEN, Nestlé Health Science
Critère de jugement principal	Le critère principal de jugement de l'étude était l'acceptabilité au traitement nutritionnel à 6 semaines, définie par un arrêt de l'étude en raison du refus du patient à continuer son traitement nutritionnel.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Réponse au traitement nutritionnel à la semaine 6 : réduction de 12,5 points dans le score PCDAI ou une rémission à la semaine 6, définie par un score PCDAI ≤ 10 ainsi que par un score plus strict < 10 ou $< 7,5$ sans composante de taille.; - Diminution ou une normalisation des taux de biomarqueurs de l'inflammation : CRP, TSR, calprotectine ;

	- Faible adhésion, définie par au moins un des trois éléments suivants : ○ une intolérance arrêt du traitement nutritionnel en raison du refus du patient à continuer son traitement nutritionnel ; ○ une évaluation par le <i>modified Medication Adherence report scale questionnaire for assessing patients' adherence</i>, destiné aux enfants et aux parents ; ○ une évaluation par le médecin sur la base d'un questionnaire direct effectué par un diététicien pendant 72 heures. Toute réponse différente d'une adhésion au traitement très fréquente ou complète était considérée par le médecin comme une faible adhésion.
Taille de l'échantillon	Sur la base d'un taux d'échec à accepter la NE par voie orale proche de 60% (50% des patients nécessitant une alimentation par sonde et 10% refusant ou arrêtant la NE), observé dans les résultats de l'étude pilote et les données de la littérature, le taux d'échec à accepter le régime d'exclusion associé à une NP a été estimé à 25%. Le recrutement de 36 patients était nécessaire dans chaque groupe de traitement pour pouvoir rejeter avec une puissance de 80% et un risque de type I de 0,05, l'hypothèse nulle d'un taux d'échec équivalent entre les 2 groupes.
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc de 6 selon un ratio 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Un test exact de Fischer a été utilisé pour évaluer l'hypothèse nulle. Les variables continues ont été évaluées à l'aide du test U de Mann-Whitney et du test apparié des rangs signés de Wilcoxon. Une régression logistique a été utilisée pour évaluer comment l'âge, le sexe, les facteurs phénotypiques (localisation de la maladie), l'adhésion et les groupes de traitement (groupe 1 vs. groupe 2) ont contribué à la survenue d'une rémission à la semaine 6. Des analyses complémentaires sur l'effet additionnel du traitement du régime d'exclusion associé à la NP par rapport à la NE prenant en compte les effets des covariables ont été réalisées à l'aide d'une estimation du maximum de vraisemblance. Pour chaque patient, le résultat moyen conditionnel relatif à la rémission a également été estimé pour chaque traitement compte tenu des covariables des patients et l'existence d'une différence entre les traitements associés à une covariable particulière a été recherchée. Toutes les analyses relatives à la réponse/rémission des patients qui avaient utilisé le traitement nutritionnel pendant au moins 48h ont été effectuées sur la base de l'ITT. Les patients qui avaient quitté l'étude ou qui avaient nécessité des traitements complémentaires ont été considérés en échec et n'ont pas eu de réponse imputée. Pour les patients ayant eu un changement de leur traitement médical en raison d'un échec (ajout d'un traitement complémentaire pour atteindre la rémission en raison d'un arrêt du traitement nutritionnel ou de l'absence de réponse), les variables

	continues étaient rapportées jusqu'à la dernière observation avant l'ajout du traitement complémentaire.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Au total, 78 patients ont été randomisés pour recevoir le : - le régime CDED + NP (Groupe CDED + NP) ;, n=40 ; - le régime NE (Groupe NE), n=38. Parmi les patients du groupe NE, 4 patients ont arrêté l'étude dans les premières 48h en raison de leur refus de prendre MODULEN IBD par voie orale entre 24 et 48h. Les données de ces patients n'ont été incluses que dans l'analyse du critère de jugement principal. Au cours de la période de suivi : - dans le groupe CDED + NP, un patient a arrêté son régime en raison d'une faible adhésion ou d'une intolérance ; - dans le groupe NE, 6 patients ont refusé de poursuivre leur traitement nutritionnel entre les semaines 1 et 3. Ces patients ont eu la possibilité d'intégrer l'étude en ouvert pour recevoir le régime CDED + NP avant la semaine 6. Au total, 5 patients ont participé à l'étude en ouvert. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse principale. Au total, la population d'analyse (ITT) était constituée de : - 40 patients dans le groupe CDED + NP ; - Et 34 patients dans le groupe NE.
Durée du suivi	12 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. La plupart des patients était des garçons (65% dans le groupe CDED + NP et 59% dans le groupe NE) et était âgée en moyenne entre 13,8 ($\pm 2,8$) et 14,5 ($\pm 2,6$) ans. Les patients étaient malades en moyenne depuis 2 (± 6) mois dans le groupe CDD+ NP et depuis 2,4 ($\pm 4,8$) mois dans le groupe NE et présentaient un score de PCDAl médian de 25 (20-35) dans le groupe CDED+ NP et de 27,5 (18,75- 32,5) dans le groupe NE et un taux médian de CRP de 23,6 (9-55) dans le groupe CDED+ NP et de 24 (9,7-53) dans le groupe NP. Selon la classification de Paris, les localisations les plus fréquentes de la maladie correspondaient aux classes L1, L3 et L4a. Un patient avec un score PCDAl de seulement 10 mais avec un taux de CRP élevé et un taux de calprotectine de 2 700 $\mu\text{g/g}$ a été inclus dans l'étude. Ce patient, randomisé dans le groupe NE, ayant obtenu une rémission avec un score PCDAl de 0 n'a pas été exclu de l'étude.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les résultats d'analyse du critère de jugement principal ont montré une meilleure acceptabilité à 6 semaines chez les patients du groupes CDED + NP par rapport à ceux du groupe NE avec 97,5% de patients dans le

	groupe CDED + NP vs. 73,7% dans le groupe NE (p=0,002, OR = 13,92 (IC95% : 1,68 ; 115,14),).
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<i>Taux de réponse, de rémission et d'adhésion</i> L'analyse des critères de jugement secondaires n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement nutritionnel en termes de : - taux de réponse à 6 semaines : 85% chez les patients du groupe CDEN + NP vs. 85,3% chez les patients du groupe NE (OR=0,97 (IC95% : 0,27 ; 0,53) ; - taux de rémission avec décharge cortisonique défini par un score de PCDAI ≤ 10 : 80% chez les patients du groupe CDEN + NP vs. 73,5% chez les patients du groupe NE (OR=1,44 (IC95% : 0,49 ; 4,27) ; - taux de rémission défini par un score de PCDAI plus stricte < 10 : 75% chez les patients du groupe CDEN + NP vs. 58,8% chez les patients du groupe NE (OR=2,10 (IC95% : 0,78 ; 5,65) ; - adhésion au-delà de 48h : 82,5% chez les patients du groupe CDEN + NP vs. 76,5% chez les patients du groupe NE (OR=1,45 (IC95% : 0,46 ; 4,52). <i>PCDAI</i> Une diminution statistiquement significative de l'activité de la maladie à la semaine 6 par rapport à l'inclusion dans les 2 groupes de traitement nutritionnel a été observée avec une réduction du score médian PCDAI de : - 25 (20-35) à S0 et de 2,5 (0-7,5) à S6 pour les patients du groupe CDED + NP (p<0,001) ; - 27,5 (18,75-32,5) à S0 et de 5 (0-10) à S6 pour les patients du groupe NE (p<0,001). <i>CRP</i> Le taux de CRP était diminué de façon statistiquement significative à la semaine 6 par rapport à l'inclusion dans les 2 groupes de traitement nutritionnel avec un taux médian de CRP passant de : - 23,6 mg/L (9,8-54,2) à S0 à de 5 mg/L (2,7-8,0) à S6 pour les patients du groupe CDED + NP (p<0,001) ; - 24 mg/L (10,1-52,9) à S0 à de 4,1 mg/L (1,3-8,4) à S6 pour les patients du groupe NE (p<0,001). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement nutritionnel en termes d'obtention d'un taux de CRP normal de rémission. <i>Taux de rémission à 12 semaines</i>

	Le nombre de patients présentant un maintien de la rémission à la semaine 12 était plus élevé dans le groupe CDED + NP par rapport au groupe NE quel que soit le seuil de score PCDAI utilisé (≤ 10 et < 10) : 75,6% vs. 45,1% soit une différence absolue de 30,5% (IC95% : 10,4 ; 52,6) et un OR=3,77 (IC95% : 1,34 ; 10,59), p=0,01. Le nombre de patients présentant une rémission avec un taux de CRP normal et une décharge cortisonique à la semaine 12 était également plus élevé dans le groupe CDED + NP par rapport au groupe NE : 75,9% vs. 47,6% (p=0,01) soit une différence absolue de 28,3% (IC95% : 1,9 ; 54,7) et un OR=3,45 (IC95% : 1,03 ; 11,55). Les résultats du critère de jugement secondaire concernant la faible adhésion des patients ne sont pas décrits dans l'étude.																																																											
Effets indésirables	Le nombre d'événements indésirables était faible et comparable entre les 2 groupes de traitement.																																																											
		Groupe CDED + NP n=12	Groupe NE n=10	Nombre d'EI	12	13	Elévation transitoire du taux d'ALAT	1	1	Infection virale	1		Exacerbation		1	Hospitalisation (EIG) – Fièvre et gastroentérite	1		Nausée		2	Poussée	1	3	Hospitalisation liée à une poussée	1	1	Diarrhée		2	Elévation des taux d'amylase/lipase	1		Infection des voies respiratoires supérieures	1		Hypophosphatémie	1		Herpès	1		Gastroentérite aiguë	1		Vomissements d'origine médicamenteuses (Inhibiteur de la pompe à proton)	1		Toux		1	Abcès cutané		1	Hématémèse	1		Céphalée		1
		Groupe CDED + NP n=12	Groupe NE n=10																																																									
	Nombre d'EI	12	13																																																									
	Elévation transitoire du taux d'ALAT	1	1																																																									
	Infection virale	1																																																										
	Exacerbation		1																																																									
	Hospitalisation (EIG) – Fièvre et gastroentérite	1																																																										
	Nausée		2																																																									
	Poussée	1	3																																																									
	Hospitalisation liée à une poussée	1	1																																																									
	Diarrhée		2																																																									
	Elévation des taux d'amylase/lipase	1																																																										
	Infection des voies respiratoires supérieures	1																																																										
	Hypophosphatémie	1																																																										
	Herpès	1																																																										
	Gastroentérite aiguë	1																																																										
	Vomissements d'origine médicamenteuses (Inhibiteur de la pompe à proton)	1																																																										
	Toux		1																																																									
	Abcès cutané		1																																																									
Hématémèse	1																																																											
Céphalée		1																																																										

Référence	Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2019;13(7):846-855.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, randomisée, monocentrique, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet de MODULEN IBD administré dans le cadre d'une nutrition exclusive (NE) par rapport aux corticoïdes (CS) chez des patients pédiatriques atteints de MC, nouvellement diagnostiqués, sur l'inflammation et sur le microbiote intestinal.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critère d'inclusion :</u> • Enfants ou adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'une MC nouvellement diagnostiqués ; • Patients présentant une maladie active définie par un index Harvey-Bradshaw (HBI) >5 ; • Patients présentant une maladie iléocolique ou une maladie de l'intestin grêle confirmée par endoscopie ou imagerie. <u>Critère de non-inclusion :</u> • Traitement par antibiotiques au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; • Traitement par CS, thérapies biologiques ou traitements immunosuppresseurs ; • Maladie de localisation orale isolée ou péri-anale ; • Risque de non-adhésion au protocole de l'étude ; Recours potentiel à un traitement chirurgical (drainage d'un abcès, placement d'un séton, chirurgie de résection pour une maladie B2/B3) au cours du traitement d'induction.
Cadre et lieu de l'étude	En France.
Produits étudiés	• MODULEN IBD par voie orale ou nasogastrique (groupe NE) ; • CORTANCYL par voie orale (groupe CS). Les besoins énergétiques étaient calculés pour tous les patients afin de définir le volume optimal de la NE à administrer (calcul du besoin calorique de base et du besoin additionnel pour rattraper la croissance, généralement de l'ordre de 120% du besoin en calorie théorique). Ce traitement était administré pendant 8 semaines comme traitement d'induction. La dose de CS était initialement de 1 mg/kg par jour (avec un maximum de 60 mg par jour) pendant la période d'induction de 4 semaines, puis le

	traitement par CS était diminué pendant 3 mois. Les patients traités par CS suivait un régime libre <i>ad libitum</i> , avec une administration restreinte en sodium conseillée (les régimes sans sodium n'étaient pas recommandés).
Critère de jugement principal	Cicatrisation des lésions intestinales défini par un score <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)</i> < 3 points ou présentant une augmentation du CDEIS > 70% au cours de l'endoscopie de suivi à 8 semaines par rapport à l'endoscopie initiale.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- rémission clinique définie par un Index de Harvey-Bradshaw » (HBI) < 5 ; - rémission biologique, définie par les résultats biologiques des paramètres inflammatoires de la muqueuse intestinale et systémiques.
Taille de l'échantillon	Le nombre de patients nécessaire à l'inclusion était calculé pour démontrer une différence en termes de cicatrisation des lésions intestinales entre les patients du groupe NE et ceux du groupe CS d'au moins 40%, avec un risque d'erreur de type 1 de 5% et une puissance de 80%. La taille d'échantillon de la population était ainsi estimée entre 6 à 12 patients par bras de traitement.
Méthode de randomisation	Les patients de l'étude étaient randomisés initialement selon un ratio 1 :1 pour recevoir : • MODULEN IBD par voie orale ou nasogastrique (groupe NE) ; • CORTANCYL par voie orale (groupe CS). Du fait de la faible adhésion au protocole par les familles (refus du traitement par corticoïdes), un amendement a modifié la randomisation selon un ratio 2:1 (2 patients dans le groupe NE pour 1 patient dans le groupe CS).
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues étaient présentées sous forme de moyennes (écart-type) et les variables non continues sous forme de fréquences et pourcentages. Les données à l'inclusion et les données de suivi étaient comparées à l'aide du test de Wilcoxon pour échantillons appariés. La significativité statistique était atteinte lorsque $p \leq 0,05$. Afin d'analyser les empreintes du microbiote, les courbes densitométriques correspondant à chacun des profils « <i>Temporal Temperature Gradient gel Electrophoresis</i> » (TTGE) ont été digitalisées à l'aide du logiciel GelCompar.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Au total 19 patients ont été inclus dans l'étude pendant 36 mois avec un taux global d'acceptation à participer à l'étude de 23% : • 13 patients étaient inclus dans le groupe NE ; • 6 patients dans le groupe CS.
Durée du suivi	8 semaines

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	Groupe NE (n=13)	Groupe CS (n=6)	p
	Age, année			
	Médiane (min-max)	11,7 ± 2,5	13,7 ± 1,8	NS
	Genre ratio fille/garçon*	3/13	1/6	
	Indice de Masse Corporelle (IMC), kg/m ²			
	Moyenne (ET)	14,5 ± 1,2	17,8 ± 3,1	<0,05
	z-Score de l'IMC, kg/m ²			
	Moyenne (ET)	-1,77 ± 0,9	0,5 ± 1,1	<0,05
	Score Harvey-Bradshaw (HBI)			
	Moyenne (ET)	6,7 ± 2,7	5,0 ± 2,0	NS
	Médiane (min-max)	6 (3–13)	6 (1–6)	NS
	Taux d'hémoglobine, g/dL			
	Moyenne (ET)	10,3 ± 1,0	11,2 ± 0,5	NS
	Médiane (min-max)	10,3 (8,0–12,0)	11 (10,5–12,0)	
	Taux de protéine C réactive (PCR), mg/L			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Moyenne (ET)	45,7 ± 33,1	57,2 ± 24,3	NS
	Médiane (min-max)	50 (7–100)	65,5 (11–76)	
	Taux de sédimentation des érythrocytes (TSE), mm			
	Moyenne (ET)	44,7 ± 18,5	29,6 ± 17,8	NS
	Médiane (min-max)	45,5 (19–72)	22,5 (18–65)	
	Taux d'albumine, g/L			
	Moyenne (ET)	27,6 ± 4,3	33,5 ± 10,5	NS
	Médiane (min-max)	27,0 (20,5–33)	37,5 (18–41)	
	Nombre de plaquettes, mm ³			
	Moyenne	567 769	456 167	NS
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	CDEIS			
	≤3, n (%)	4/13 (31%)	0/6 (0%)	NS
	Moyenne (ET)	7,4 (±1,1)	10,4 (±1,8)	
	Médiane (min-max)	7 (3–14)	11 (7–15)	

Source : Tableau 1 de la publication de l'étude Pigneur et al, 2019.

CDEIS : *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* ; CS : Corticoïdes ; IMC : Indice de Masse corporelle ; NE : Nutrition Exclusive ; PCR : Protéine C réactive ; NS : Non Significatif ; TSE : Taux de sédimentation des érythrocytes.

* : Données rapportées du tableau 1 de la publication de Pigneur et al avec probablement une erreur relative à l'inversion du ratio garçon/fille

Cicatrisation des lésions intestinales défini par un score CDEIS ≤ 3 points.

A 8 semaines, la proportion de patients présentant une cicatrisation des lésions intestinales était statistiquement supérieure dans le groupe NE par rapport au groupe CS avec 89% (8/9 patients) dans le groupe NE et 17% (1/6 patients) dans le groupe CS ($p<0,005$).

A noter que 4 patients dans le groupe NE ont refusé l'évaluation endoscopique car ils se sentaient mieux et ne voyaient pas l'intérêt de réaliser cette procédure de suivi. Les résultats pour ces patients ont été considérés manquants. Ainsi dans la population ITT, le taux de cicatrisation des lésions intestinales de 62% (8/13 patients) observé dans le groupe NE était toujours numériquement supérieur au taux observé dans le groupe CS mais la significativité statistique n'était pas atteinte.

Rémission clinique, définie par un score « Harvey-Bradshaw Index » (HBI) < 5

L'activité de la maladie évaluée par le score HBI a diminué dans les deux groupes de traitement à 8 semaines pour atteindre un HDI moyen

de 0,1 ($\pm 0,4$) dans le groupe NE et de 1,8 ($\pm 2,2$) dans le groupe CS. Indépendamment du traitement d'induction, tous les patients étaient en rémission complète à 8 semaines à l'exception d'un patient dans le groupe CS.

Variables	Groupe NE (n=13)	Groupe CS (n=6)	p
Score Harvey-Bradshaw (HBI<5), n(%)	13 (100%)	5 (83%)	<0,05

Source : Tableau 2 de la publication de l'étude Pigneur et al. 2019.

NE : Nutrition Exclusive, CS : corticoïdes.

Rémission biologique, définie par les résultats biologiques des paramètres inflammatoires de la muqueuse intestinale et systémiques.

Les paramètres inflammatoires tels que le taux de protéine C et le taux de TSE a significativement diminué dans les groupes NE et CS, sans différence significative entre les deux groupes de traitement

Variables	Groupe NE (n=13)	Groupe CS (n=6)	p
Taux d'hémoglobine, g/dL Moyenne (ET) Médiane (min-max)	11,0 $\pm$ 1,1 10,7 [8,7–12,1]	11,9 $\pm$ 0,9 12,2 [10–12,6]	NS
Taux de protéine C réactive (PCR), mg/L Moyenne (ET) Médiane (min-max)	12,3 $\pm$ 19,3 6 [1–75]	42,8 $\pm$ 74,8 14 [6–195]	NS
Taux de sédimentation des érythrocytes (TSE), mm Moyenne (ET) Médiane (min-max)	16,5 $\pm$ 24,5 8 [4–94]	21,2 $\pm$ 23,7 12 [7–69]	NS
Taux d'albumine, g/L Moyenne (ET) Médiane (min-max)	38,7 $\pm$ 5,8 40 [31–47,7]	37,6 $\pm$ 4,0 37,5 [32,4–42,4]	NS
Nombre de plaquettes, mm ³ Moyenne	499 385	394 833	NS

Source : Tableau 2 de la publication de l'étude Pigneur et al. 2019.

CS : corticoïdes, ET : Ecart-type ; NE : Nutrition Exclusive, PCR : Protéine C réactive ; TSE : Taux de sédimentation des érythrocytes.

Effets indésirables Non décrits.