

AVIS**BRAINXPRT**

Denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 12 mars 2024

Faisant suite à l'examen du 30 janvier 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 13 février 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 12 mars 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 mars 2024.

Demandeur : Nestlé Health Science France (France)

Fabricant : Nestlé Healthcare Nutrition GmbH. | Osthofen Factory (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indication revendiquée	« Prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées avec un trouble neurocognitif (TNC) léger, hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques Une étude monocentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée au Canada dont l'objectif était d'évaluer le taux métabolique de l'acétoacétate et du glucose dans le cerveau et les résultats cognitifs liés à la prise d'une boisson à base de triglycérides à chaînes moyennes fortement cétogènes (cTCM) chez 122 patients suivis à 6 mois.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles, références et conditionnement	3
1.3 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	3
3. Caractéristiques du produit	3
3.1 Marquage CE	3
3.2 Description	4
3.3 Fonctions assurées	5
4. Service attendu (SA)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	13

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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).

1.2 Modèles, références et conditionnement

BRAINXPRT est disponible en deux conditionnements :

- Boîte de 350 g de poudre avec cuillère mesure permettant de doser 25 g ;
- Boîte de 14 sachets de 25 g de poudre chacun.

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées avec un trouble neurocognitif (TNC) léger, hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique. »

1.3.2 Comparateur revendiqué

Absence d'alternative.

1.3.3 ASA revendiquée

ASA de niveau III (amélioration modérée).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de BRAINXPRT.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

BRAINXPRT répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2013/609 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il a par ailleurs fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 09 octobre 2023, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

BRAINXPERT est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS). Il se présente sous forme d'une poudre à dissoudre dans un liquide ou semi-liquide froid ou chaud de 100ml.

BRAINXPERT est composé de triglycérides à chaîne moyenne fortement cétogènes (cTCM). Les cTCM sont encapsulés dans un complexe glucido-protidique qui, après reconstitution (dissolution), se présente sous la forme d'une émulsion.

Une prise de 25g de BRAINXPERT contient 15g de cTCM : cTCM à 8 atomes de carbone (C8 : acide caprylique, représentant 60% du total des cTCM) et à 10 atomes de carbone (C10 : acide caprique, représentant 40% du total des cTCM).

BRAINXPERT est également enrichi en vitamines B3, B6, B9 et B12.

Composition nutritionnelle

	Pour 50g de poudre (dose journalière)	Pour 100g de poudre	Pour 100 kcal
Energie (kcal)	336	672	100
Energie (kJ)	1390,5	2 781	414
Lipides (cTCM) (g)	30	60	8,9
– AGS (g)	28	56	8,3
Glucides (g)	10,5	21	3,1
– Sucres (g)	2,0	4,0	0,6
– Lactose (g)	-	< 0,05	< 0,007
Protéines (g)	6,0	12	1,8
Sel (g)	0,25	0,5	0,07
SUBSTANCES MINERALES			
Na (Sodium) (mg)	100	200	30
K (Potassium) (mg)	300	600	89
Ca (Calcium) (mg)	300	600	89
P (Phosphore) (mg)	240	480	71
Mg (Magnésium) (mg)	60	120	18
VITAMINES			
Vitamine B3 (mg)	6,0	12	1,8
Vitamine B6 (mg)	8,0	16	2,4
Vitamine B9 (µg)	800	1 600	238
Vitamine B12 (µg)	500	1 000	149

AGS : Acides gras saturés ; cTCM : Triglycérides à chaîne moyenne cétogènes

La posologie recommandée est de deux prises par jour de 25g de BRAINXPRT au cours des repas soit une dose journalière de 50g. Une augmentation progressive de la dose est recommandée selon le plan d'administration ci-dessous afin de favoriser la tolérance digestive :

- Semaine 1 : un quart de la dose soit environ 6,25g pendant le petit-déjeuner et le dîner ;
- Semaine 2 : un demi de la dose soit environ 12,5g pendant le petit-déjeuner le dîner ;
- À partir de la semaine 3 : une dose de 25g pendant le petit-déjeuner et le dîner.

La durée de conservation du produit est de 18 mois, il doit être conservé dans un endroit frais et sec.

3.3 Fonctions assurées

BRAINXPRT vise à améliorer la fonction cognitive des patients atteints de troubles neurocognitifs légers en augmentant la concentration de cétones au niveau plasmatique et cérébral.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

L'élément de preuve fourni par le demandeur s'appuie sur une étude non spécifique faisant l'objet de 2 publications : étude BENEFIC (Brain ENergy Fitness, Imaging and Cognition).

Le tableau ci-dessous fourni par le demandeur compare les caractéristiques nutritionnelles entre CAPTEX 355 (produit utilisé dans l'étude) et BRAINXPRT (produit faisant l'objet de la demande).

	Dose journalière de CAPTEX 355	Dose journalière de BRAINXPRT
Énergie (kcal)	327	336
Lipides (g)	30	30
Triglycérides à chaînes moyennes (g) (acides gras saturés)	30	30
– Acide caprylique (C8) en %	60%	60%
– Acide caprique (C10) en %	40%	40%
Glucides (g)	6,2	10,5
Protéines (g)	7,9	6
Vitamine B3 (niacine) (mg)	0	6
Vitamine B6 (pyridoxine) (mg)	0	8
Vitamine B9 (acide folique) (µg)	0	800
Vitamine B12 (cobalamine) (µg)	0,79	500

Étude BENEFIG

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée au Canada.

Les patients étaient randomisés dans 2 groupes de traitement :

- Le groupe cTCM avait reçu une émulsion de cTCM à base de 12% de l'huile CAPTEX 355 (60% de C8 et 40% de C10 dans du lait écrémé sans lactose (30g de cTCM par bouteille de 250 ml) ;
- Le groupe placebo avait reçu une émulsion à base d'huile de tournesol riche en acide oléique équivalente en calories, contenant plus de 80 % d'acide gras oléique, n'ayant aucun effet sur la cétogenèse.

Les patients de chaque groupe avaient pris 250ml de l'émulsion par jour en 2 prises de 125ml au cours des repas.

Les critères d'inclusion étaient des hommes ou femmes âgés de 55 ans et plus ayant un trouble neurocognitif léger (plainte subjective, score MoCA¹ entre 18 et 26 ou score MMSE² entre 24 et 27, absence de dépression et autonomie conservée).

Les principaux critères de non-inclusion étaient : le tabac, le diabète non contrôlé, la maladie hépatique, rénale ou cardiaque, l'hypertension incontrôlée, la dyslipidémie, et la maladie thyroïdienne.

Cette étude s'est déroulée en 2 phases :

1^{ère} phase : Fortier et al. (2019)³

L'objectif principal de cette phase était d'évaluer si la consommation d'une boisson à base de cTCM pendant 6 mois augmenterait le taux métabolique global ou régional de l'acétoacétate et du glucose dans le cerveau mesuré par tomographie par émission de positons (TEP).

Durant cette 1^{ère} phase, 52 patients avaient été inclus. Treize patients avaient arrêté l'étude : 8 dans le groupe cTCM (6 en raison d'intolérance et 2 pour d'autres raisons) et 5 dans le groupe placebo (2 en raison d'intolérance et 3 pour d'autres raisons). Les autres raisons étaient le niveau d'exigence de l'essai (n=3), le mauvais goût (n=1) et le problème de santé dans l'entourage (n=1).

Les analyses portaient donc sur 39 patients :

- n = 19, dans le groupe cTCM ;
- n = 20, dans le groupe placebo.

Les critères de jugements principaux étaient le changement du taux de métabolisation cérébrale de l'acétoacétate mesuré par la TEP et le changement de la concentration en cétones plasmatiques.

À 6 mois de suivi, dans le groupe cTCM, une augmentation du taux de métabolisation cérébrale de l'acétoacétate de 211% ainsi qu'une augmentation de 221% de l'acétoacétate et de 262% de beta-hydroxybutyrate dans le plasma avaient été rapportées. Le taux de métabolisation cérébrale de l'acétoacétate n'avait pas changé dans le groupe placebo. Concernant le taux de métabolisation cérébrale du glucose, aucun changement n'avait été rapporté dans les 2 groupes.

¹ Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) permet d'évaluer les troubles cognitifs légers. Il évalue les fonctions cognitives suivantes : attention, concentration, fonctions exécutives, mémoire, langage, capacités visio-constructives, abstraction, calcul et orientation. Le score total est de 30. Un score entre 26 et 30 points signifie qu'il n'y a pas d'atteinte neurocognitive. Un score entre 18 et 25 points signifie une atteinte neurocognitive légère. Un score entre 10 et 17 points signifie une atteinte neurocognitive modérée. Un score inférieur à 10 signifie une atteinte neurocognitive sévère.

² Le Mini-Mental State Examination (MMSE) est composé de 11 questions ou tâches simples qui évaluent diverses fonctions, incluant : l'arithmétique, la mémoire et l'orientation. La mesure produit un score total de 30, un score de 23 ou moins est la limite généralement acceptée indiquant la présence de troubles cognitifs.

³ Fortier M, Castellano CA, Croteau E, Langlois F, Bocti C, St-Pierre V et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2019 ;15(5):625-634.

En raison de la disponibilité de l'étude de phase 2 qui porte spécifiquement sur les tests neurologiques, les résultats relatifs aux tests neurologiques de cette phase ne sont pas décrits.

2^{ème} phase : Fortier et al. (2021)⁴

L'objectif principal était d'évaluer les résultats cognitifs liés à la prise d'une boisson à base de cTCM.

La durée de suivi de l'étude était de 6 mois.

Le critère de jugement principal n'était pas défini a priori. Il était prévu d'inclure 120 à 125 patients.

Les critères de jugement sans hiérarchisation étaient les suivants :

- La mémoire épisodique évaluée par : la version française du test d'apprentissage et de mémorisation de mots libres et indicés à 16 items (Rappel Libre/Rappel indicé (RL/RI-16))⁵ et *Brief Visual Memory Test-Revised* (BVMT-R)⁶ ;
- Les fonctions exécutives évaluées par : *Test Trail Making Test A and B*⁷, test de Stroop⁸ sur l'interférence des couleurs et des mots et test de fluidité verbale (*verbal fluency VF*)⁹ du système des fonctions exécutives de Delis-Kaplan ;
- La vitesse du traitement de l'information et de la mémoire de travail : *Test Digit Symbol Substitution*¹⁰ et *forward and backward Digit Span*¹¹ de l'échelle d'intelligence de Weschsler pour adultes ;
- Les capacités linguistiques évaluées par : *Test Boston naming*¹² ;
- La concentration plasmatique de C8, C10 et des cétones.

Résultats

Parmi les 122 patients inclus, 68% des patients avaient terminé leur traitement : 39 patients dans le groupe cTCM et 44 patients dans le groupe placebo.

⁴ Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Côté É, Langlois F, Roy M et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement*. 2021 ;17(3):543-552.

⁵ Le Rappel Libre/Rappel indicé (RL/RI-16) permet d'évaluer la présence et la nature des difficultés de mémoire épisodique verbale. Le test est composé de 16 mots (16 catégories sémantiques), les mots sont présentés 4 par 4 et le patient a pour consigne de mémoriser les mots. Le score est de 16 si tous les mots sont trouvés, des rappels indicés (3 essais) sont mis en place avec un score maximum de 48.

⁶ Le *Brief Visual Memory Test-Revised* (BVMT-R) évalue la mémoire visuelle et spatiale. Six figures géométriques simples sont présentées aux participants pour trois essais consécutifs de 10 secondes. Il est demandé de dessiner autant de figures que possible à leur emplacement correct. Pour chaque figure, un point est attribué à chaque domaine satisfaisant, ce qui donne un maximum de 12 points par essai et de 36 pour le total.

⁷ Le *Test Trail Making Test A and B* permet de mesurer l'attention visuelle. Le patient doit connecter un ensemble de 25 points le plus rapidement possible, d'abord des lettres puis des chiffres. Pour le test A qui utilise les chiffres le score moyen est de 29 secondes, un score déficient est supérieur à 78 secondes, pour le test B qui utilise des chiffres et des lettres, le score moyen est de 75 secondes, un score déficient est supérieur à 273 secondes.

⁸ Le test de Stroop évalue l'attention sélective à la lecture, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement. 100 items sont montrés en 45 secondes, les valeurs normales sont 94 mots, 70 couleurs de rectangles et 27 couleurs de mots.

⁹ Le Verbal Fluency (VF) mesure la fluidité verbale. Le but est de donner le plus de mots possible commençant par la même lettre en deux minutes pour le test par catégories (animaux, meubles, fruits) et une minute le test lexical (pas de nom propre, pas de mots de la même famille). Le score total est le nombre total de mots produits moins les erreurs ou répétitions. Un score inférieur à 15 est anormal pour le test par catégorie et un score inférieur à 10 est anormal pour le test lexical.

¹⁰ Le Digit Symbol Substitution permet d'évaluer la mémoire à court terme. Le patient substitue des chiffres par des symboles tout en ayant une contrainte de temps (90 secondes). Le score est établi en comptant le nombre de bonnes réponses pour chaque intervalle de 90 secondes (score maximum= 110).

¹¹ Le test de forward and backward digit span évalue la mémoire de travail. Le participant entend une séquence de chiffres, puis il doit répéter verbalement la séquence, soit telle qu'elle a été entendue (en avant), soit dans l'ordre inverse (en arrière). Si le participant répond correctement, l'essai suivant présente une séquence plus longue. La tâche se termine lorsque les participants ont répondu incorrectement à trois reprises sur une durée d'intervalle. Le score du participant est le plus grand nombre de chiffres séquentiels pouvant être mémorisés avec précision.

¹² Le Boston naming Test permet de déterminer les troubles du langage. Soixante images sont présentées au patient, il doit donner le nom de chaque image. Le score maximum est de 60 correspondants aux 60 images.

Un arrêt du traitement avait été rapporté chez 24 patients du groupe intervention et 15 du groupe placebo, soit un taux d'abandon de 38% dans le groupe cTCM et 25% dans groupe placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient responsables de 75% des abandons du groupe cTCM et de 50% de ceux du groupe placebo.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement en termes de sexe, d'éducation, de poids, de tension artérielle et de métabolites (glucose, cholestérol...).

L'âge moyen était de 71,4 ans dans le groupe cTCM et de 72,9 ans dans le groupe placebo.

Le score MMSE moyen était de $27,6 \pm 2,4$ dans le groupe cTCM et de $27,5 \pm 1,9$ dans le groupe placebo.

Les causes des troubles neurocognitifs des patients inclus n'étaient pas renseignées.

Des multiples analyses statistiques avaient été réalisées. En raison de l'absence de la maîtrise de la puissance statistique, les analyses statistiques ne sont pas rapportées.

Tests cognitifs	cTCM N=39		Placebo N=43	
	Avant traitement Moyenne (ET)	Après traitement Moyenne (ET)	Avant traitement Moyenne (ET)	Après traitement Moyenne (ET)
Mémoire épisodique				
RL/RI16 – rappel libre total (score sur 48)	24,4 (6,0)	25,7 (6,6)	23,8 (6,1)	23,6 (6,8)
RL/RI16 - rappel total (score sur 48)	43,3 (4,9)	42,6 (4,6)	43,1 (5,1)	40,6 (6,4)
BVMT-R total (score sur 36)	16,2 (6,8)	18,8 (7,3)	15,9 (6,2)	18,1 (6,3)
Fonction exécutive				
Trail Making - échange (secondes)	124 (56)	120 (53)	130 (49)	131 (59)
Trail Making - erreurs totales, toutes conditions	2,7 (4,1)	1,8 (2,5)	1,7 (2,4)	2,5 (3,7)
Stroop - inhibition/échange (secondes)	87 (29)	84 (26)	99 (38)	102 (50)
Stroop - erreurs totales, toutes conditions	5,9 (5,4)	3,9 (5,3)	9,0 (8,1)	7,4 (5,4)
Verbal fluency – lettres (total correct)	31,6 (10,4)	32,6 (11,9)	29,1 (8,1)	29,4 (8,0)
Verbal fluency - catégories (total correct)	33,4 (7,8)	35,3 (7,8)	32,5 (6,2)	31,5 (7,5)
Langage				
Boston Naming Test - total de réponses correctes (score sur 60)	53,7 (4,1)	54,8 (3,9)	53,2 (3,6)	53,0 (4,8)

ET : écart-type

Pour les autres tests neurologiques, les résultats n'étaient pas rapportés dans la publication en l'absence de changement après traitement.

Après 6 mois d'intervention, une augmentation de la concentration totale en cétones plasmatiques dans le groupe cTCM par rapport au groupe placebo avait été rapportée. Les valeurs chiffrées n'étaient pas rapportées.

Le taux d'observance calculé à partir du nombre de bouteilles retournées était de 89% $\pm$ 9% chez les patients ayant complété l'étude.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Étude monocentrique, ce qui pose le problème de représentativité ;*
- Nombre de patients faible avec un taux d'attrition de 32% ;*
- Durée de suivi faible (6 mois) ;*
- Critères de jugements non hiérarchisés, multiplication des tests statistiques qui ne prennent pas en compte l'inflation du risque α ;*
- Absence de description des étiologies de la maladie des patients inclus et absence de précisions des traitements associés (notamment neurologique) ;*
- Résultats parcellaires.*

4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à BRAINXPert n'est fournie.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

1^{ère} phase : Fortier et al. (2019)

Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient : inconfort abdominal ou gastrique (n=14), reflux (n=8), diarrhée (n=3), nausée (n=2), ballonnement (n=1), céphalées (n=1) et/ou constipation (n=1).

Le nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux était deux fois plus élevé dans le groupe cTCM par rapport au groupe placebo. La nature de ces effets par groupe traité n'était pas rapportée dans la publication.

Aucun événement indésirable sévère n'avait été rapporté dans les 2 groupes.

2^{ème} phase : Fortier et al. (2021)

Parmi les patients ayant complété l'étude (83/122), au moins un effet indésirable était rapporté chez 74% des patients du groupe cTCM et chez 40% du groupe placebo. La nature de ces effets n'était pas détaillée dans la publication.

Environ un tiers des effets indésirables étaient résolus après le 1^{er} mois d'intervention. Aucun effet indésirable grave n'avait été observé dans les deux groupes.

Par ailleurs, une augmentation des concentrations en glucose, en cholestérol et en aspartate transaminase avait été rapportée dans le groupe cTCM. Les valeurs chiffrées n'étaient pas rapportées. Selon les auteurs, ces valeurs restaient comprises dans les intervalles de référence.

Nutrivigilance

Aucune donnée de nutrivigilance n'a été rapportée, dans le monde entre 2018 et 2022.

4.1.1.4 Bilan des données

Aucune étude spécifique n'est disponible.

L'argumentaire repose sur une étude clinique non spécifique monocentrique, randomisée en double aveugle. Le produit utilisé (émulsion à 12% de Captex 355) diffère de BRAINXPRT dans sa composition (quantité de glucides journalière plus élevée et présence de vitamines B dans BRAINXPRT) et sa formulation (poudre à reconstituer vs émulsion) posant la question de l'extrapolation des résultats de cette étude au produit BRAINXPRT.

La 1^{ère} phase de l'étude rapporte des résultats d'imagerie relatifs au taux de métabolisation cérébrale de l'acétoacétate. Il s'agit d'un critère non clinique qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité clinique.

La 2^{ème} phase de l'étude rapporte des résultats des tests neurologiques. Les critères de jugements sont multiples et non hiérarchisés. De plus, le nombre de patients inclus est faible et le nombre d'arrêt de traitement est important (32%). La pertinence clinique des différences rapportées entre les 2 groupes n'est pas discutée. Ces limites méthodologiques ne permettent pas d'interpréter les résultats de cette étude. Par ailleurs, 38% des patients (n=24/63) ont arrêté le traitement dans le groupe des patients traités par cTCM, dont 75% d'arrêt à la suite d'effets indésirables gastro-intestinaux.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas à ce jour de traitement pharmacologique ou nutritionnel recommandé pour la prise en charge des personnes atteintes de trouble neurocognitif léger¹³.

La prise en charge des patients atteints de troubles cognitifs légers repose sur une approche holistique et multidisciplinaire, en fonction de la cause sous-jacente.

Malgré l'absence de traitement de fond pour les maladies neurodégénératives, la gestion des symptômes et des comorbidités, médicalement ou autrement, est possible. Cela comprend le traitement médical de la dépression, la gestion des symptômes comportementaux, la sensibilisation et la gestion des crises possibles, la révision des médicaments, des conseils d'hygiène de vie (par exemple, activité physique et mentale, interaction sociale, arrêt du tabac, alimentation saine, faible consommation d'alcool, hygiène du sommeil et correction des problèmes visuels et auditifs) et le traitement des facteurs de risque modifiables¹⁴.

Dans son guide du parcours de soins, la HAS a précisé les objectifs thérapeutiques des patients ayant un trouble neurocognitif léger : la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, la relaxation, l'activité physique et la vie sociale. L'information sur les risques à venir, la déstigmatisation, l'implication dans des ateliers cognitifs appuyés sur les compétences préservées et le soutien psychologique sont

¹³ Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018 ; 16;90(3):126-135.

¹⁴ Frederiksen KS, Nielsen TR, Winblad B, Schmidt R, Kramberger MG, Jones RW et al. European Academy of Neurology/European Alzheimer's Disease Consortium position statement on diagnostic disclosure, biomarker counseling, and management of patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2021 ; 28(7):2147-2155.

des solutions qui peuvent également être proposées. Il n'est pas nécessaire d'attendre le diagnostic étiologique pour discuter des premières mesures d'un plan d'aides et de soins¹⁵.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de BRAINXPert dans la stratégie de prise en charge des troubles neurocognitifs légers.

Conclusion sur l'intérêt du produit

L'absence de données spécifiques à BRAINXPert et le faible niveau de preuve des données non spécifiques fournies ne permettent pas de déterminer l'efficacité de BRAINXPert en termes d'amélioration des troubles cognitifs légers. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique de BRAINXPert ne peut être établi.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Selon le DMS-5¹⁶(manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) de l'association psychiatrique américaine, un trouble neurocognitif (TNC) est une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ce déclin cognitif est persistant, non expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques, souvent associé à un changement de comportement, de personnalité. Le TNC peut être majeur ou léger.

Un TNC majeur (anciennement démence) est une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour ne plus être capable d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne (perte d'autonomie) : gérer son budget, ses traitements, faire ses courses, utiliser les transports, le téléphone. Ce trouble diffère d'un syndrome confusionnel.

Un TNC léger est une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, mais avec des capacités préservées permettant d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne¹⁷.

Plusieurs maladies peuvent être à l'origine d'un TNC :

- Des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy, dégénérescence fronto-temporale) ;
- Une encéphalopathie vasculaire ;
- Des lésions cérébrales traumatiques ;
- Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ;
- Une maladie à prions ;
- Une maladie de Parkinson ou de Huntington, etc¹⁸.

¹⁵ Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf [consulté le 01/12/2023].

¹⁶ Diagnostique et statistique des troubles mentaux, American Psychiatric Association, 2013. <https://psychinifcs.files.wordpress.com/2020/03/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux.pdf> [consulté le 07/11/2023].

¹⁷ Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. Fiche pratique relative aux troubles cognitifs et troubles neurocognitifs. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf [consulté le 13/12/2023].

¹⁸ Troubles neurocognitifs sévères. Assurance maladie ; 2023. <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/sante-mentale-soins-primaires/seniors/troubles-neurocognitifs-severes-senior-personne-agee> [consulté le 13/12/2023].

Les troubles cognitifs représentent la première cause de handicap dans la population âgée. L'impact de la maladie d'Alzheimer, des maladies apparentées ainsi que de l'ensemble des pathologies conduisant vers un trouble cognitif et comportemental est majeur à l'échelle individuelle, familiale et sociale. Après une phase légère, le trouble cognitif s'accroît pour induire une perte d'autonomie et une dépendance¹⁹.

Les troubles cognitifs sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'étiologie des troubles neurocognitifs est mal connue mais les processus en jeu sont de deux ordres : les processus neurodégénératifs, majoritairement présents dans la maladie d'Alzheimer, représentent environ 70 % des cas de troubles neurocognitifs majeurs²⁰, et les lésions vasculaires sont à l'origine d'environ 20 à 30 % des cas. Globalement, il est aujourd'hui établi que la majorité des troubles neurocognitifs résultent de la combinaison des deux processus neurodégénératifs et vasculaires. D'autres formes de démences existent, telles que les démences fronto-temporales, à corps de Lewy ou secondaires à d'autres maladies, mais elles sont beaucoup plus rares.

Les troubles neurocognitifs légers concernent 20 à 40 % des personnes âgées de plus de 65 ans²¹.

4.2.3 Impact

Compte tenu du handicap définitif et de la dégradation marquée de la qualité de vie liés aux troubles cognitifs et de l'absence de traitements médicaux, toute solution thérapeutique complémentaire présente un intérêt pour la santé publique.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de BRAINXPRT ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

¹⁹ Krolak-Salmon P, Letrillart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B et al. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders. Presse Med. 2018 ; 47(1):75-83.

²⁰ La maladie d'Alzheimer en chiffres. Fondation Médéric Alzheimer, 2023. https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/alzheimer-en-chiffres/?gclid=Cj0KCQiAhc-sBhCEARIsAOVwHuTlCTPiXGfoVauCn6g6si0P9ha0OP4LgiPV54KkkTIRpGeAvFv-6iYaAp-SEALw_wcB [consulté le 02/01/2024].

²¹ Carcaillon-Bentata L, Ha C, Delmas M, De Maria F, Deschamps V, Fosse-Edorh S, et al. Enjeux sanitaires de l'avancée en âge : épidémiologie des maladies chroniques liées à la perte d'autonomie et déterminants de ces maladies à mi-vie. Santé publique France. 2022 ; 41.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de BRAINXPRT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.