



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°25

## THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2023 par

**Mme MARTIN Pauline**

Née le 7 juin 1997

à Sindelfingen (Allemagne)

\*\*\*\*\*

**Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, patients dénutris ou à  
risque de dénutrition : réglementation, bénéfices cliniques et économiques en France**

\*\*\*\*\*

JURY

Président du jury : M. SPÄTH Hans Martin, Maître de conférences des  
Universités, Habilitation à Diriger des Recherches  
Directrice de thèse : Mme GOUDABLE Joëlle, Professeure des Universités,  
Praticien Hospitalier émérite  
Autre membre du jury : Mme CHAIB Samira, PhD physiologie humaine et  
nutrition, Responsable Affaires Scientifiques et Réglementaires Nestlé  
Health Science  
Autre membre du jury : Mme FORTIER BEAULIEU Bertille, Docteure en Pharmacie,  
Consultante en digital health sciences

## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I**

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

### **SECTEUR SANTE**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**  
**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)<sup>o</sup>

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (PHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## **Remerciement**

Je tiens à remercier et témoigner toute ma reconnaissance aux personnes qui m'ont soutenu le long de mes études et dans l'achèvement de cette thèse de pharmacie.

**A Monsieur Hans Martin Spath**, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et de me faire l'honneur d'être présent à ma soutenance. Merci pour vos enseignements, notamment en économie de la santé, ce qui m'aide dans mon travail quotidien.

**A Madame Joëlle Goudable**,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse et pour votre accompagnement régulier. Merci de m'avoir fait confiance et merci pour le temps que vous m'avez accordé, notamment dans les nombreuses relectures.

**A Madame Samira Chaib**,

Merci d'avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse. Merci pour tes bons conseils et ton expertise sur le sujet. Enfin, merci pour ta disponibilité et ton soutien au travail.

**A Madame Bertille Fortier Beaulieu**,

Merci d'être présente en tant que jury et également en tant qu'amie. Tes conseils durant la rédaction de ce travail m'ont été précieux. Merci d'être là au quotidien.

**A mes Parents**, Maman, Papa, merci de m'avoir cuisiné des bons petits plats, de m'avoir écouté parler pendant des heures, d'avoir relu mes innombrables devoirs... vous êtes les piliers de ma réussite. Merci de m'avoir enseigné la témérité et la positivité qui font de moi ce que je suis aujourd'hui. Les mots reflètent peu la reconnaissance que j'ai pour votre amour et votre accompagnement sans limite, vous êtes les meilleurs parents dont on peut rêver.

**A mes frères**, merci pour les livraisons de repas, les fiches de révisions, les soirées films rue de la barre... vous m'avez inspiré à suivre votre trace, je n'aurai jamais réussi ce parcours sans vous. Merci d'être complémentaires, avec vos deux caractères (bien trempés), pour m'aimer, me supporter et m'aider tous les jours.

**A mes grands-parents**, merci de toujours me chouchouter, m'écouter et m'entourer d'amour. A moi de le dire à présent, vous êtes mes rayons de soleil.

**A mes cousins, oncles et tantes**, merci pour l'inspiration médicale, les longs repas en famille et vos encouragements. De Nouméa, au Pays de Gex, en passant par les Canaries, merci de me faire réaliser que la famille est sacrée. Merci aussi aux nouveaux membres, vous nous apportez beaucoup de bonheur.

**A ma marraine Dominique**, merci d'avoir toujours été présente pour moi depuis mes premiers jours. Comme toi, je serai pharmacienne. Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés aujourd'hui.

**A Clara**, ma meilleure copine, même séparées pendant plusieurs années, notre relation reste inchangée. Merci pour ta bonne humeur, tes mauvaises idées, ton humour, merci d'être toi et toujours là. Comment te remercier, sans remercier tes parents, **Christine, François**, merci de m'avoir adoptée, à temps partielle, dans votre famille. Je n'oublierai jamais le soutien et l'affection que vous m'accorder.

**A l'équipe AS gym, Juliette et Justine**, merci pour cette amitié durable de la maternelle à aujourd'hui.

**A Marie**, ma voisine de Suit'études. A travers fous rires et pleures, la P1 n'aurait pas été pareil sans toi. Merci d'être toujours présente aujourd'hui.

**Aux Gardiens**, merci, Marion pour tes expressions insolites, Kevin « Nickelsons » pour tes jeux, Erwan L pour tes monologues, Erwan D pour ta liste de films, Djawed pour le mao, Claudia pour nous faire danser et chanter, Capucine pour nous réunir et Bertille pour toujours être là, même si « on ne t'aime pas ». Merci pour toutes ces années passées à vos côtés. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous pour les fous rires, les soirées et les week-ends. Nous terminons nos études, mais nous commençons une grande amitié... « c'est paartiiii » !

**Aux bébés pharma**, Claudia, Capucine, Bertille merci pour cette amitié solide, vos messages utiles et inutiles qui représentent votre soutien infailible tous les jours.

**A mes amis de l'em**, merci d'avoir rendu mes dernières années d'études si joyeuses. Mes débuts de vie professionnelle à Paris sont beaucoup plus agréables et drôles à vos côtés.

**A mes collègues et amis** de Nestlé Health Science, vous avez enrichi la rédaction de cette thèse. Merci pour vos apprentissages, votre soutien et votre bonne humeur au quotidien.

## Table des matières

<i>Table des matières</i> .....	10
<i>Liste des abréviations</i> .....	12
<i>Tables des figures</i> .....	14
<i>Introduction</i> .....	15
<b><i>Partie I. Présentation des Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales</i></b> .....	<b>16</b>
<b>1. Définitions</b> .....	<b>16</b>
1.1 Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales .....	16
1.1.1 Définition générale.....	16
1.2 Classement selon les voies d'administration .....	17
1.3 Versus médicament.....	22
1.4 Versus alimentation .....	24
<b>2. Cadre réglementaire des DADFMS</b> .....	<b>25</b>
2.1 Exigences réglementaires .....	25
2.2 Exigences scientifiques et développement du produit.....	29
2.3 Mise sur le marché.....	32
2.4 Critères et conditions de remboursement .....	34
<b>3. Acteurs et marché des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales</b>	<b>38</b>
3.1 Patients.....	38
3.2 Professionnels de santé (Médecins, Pharmaciens, Diététiciens, Infirmiers, ...) .....	41
3.3 Industriels .....	45
<b>4. Les tendances des DADFMS</b> .....	<b>47</b>
<b><i>Partie II. Analyse de l'utilisation des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, leurs avantages clinique et économique dans le système de santé français</i></b> .....	<b>53</b>
<b>1. Méthodes</b> .....	<b>53</b>
1.1 Choix des bases de données.....	53
1.2 Mots clés.....	54
1.3 Critères de sélection des documents.....	54
<b>2. Résultats</b> .....	<b>54</b>
2.1 Bénéfices cliniques des compléments nutritionnels oraux .....	55
2.1.1 Statut nutritionnel.....	55
2.1.2 Mortalité.....	57
2.1.3 Morbidité.....	58
2.1.4 Bénéfices fonctionnels .....	59
2.2 Bénéfices sur la qualité de vie .....	61
2.2.1 Focus sur l'observance et le rôle du pharmacien .....	63
2.3 Bénéfices économiques des CNO.....	65

<b>3. Discussion.....</b>	<b>68</b>
3.1 Synthèse de l'impact des DADFMS.....	68
3.2 Limites.....	68
3.3 Perspectives.....	69
<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b>76</b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>78</b>

## Liste des abréviations

AAEs : Acides aminés essentiels

AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ANSES : Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASA : Amélioration du Service Attendu

ASR : Amélioration du Service Rendu

BCAA : Branched-Chain Amino Acid → Acides aminés à chaînes ramifiées

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CDED : Crohn's Disease Exclusion Diet → Régime d'exclusion de la maladie de Crohn

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

DADFMS : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

DAM : Dénutrition Associée à la Maladie

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EFSA : European Food Safety Authority

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism → Société européenne de nutrition clinique et de métabolisme

EuGMS : European Geriatric Medicine Society → Société européenne de médecine gériatrique

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations → Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

HAS : Haute Autorité de Santé

IV : intraveineux

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

NE : Nutrition Entérale

NEE : Nutrition Entérale Exclusive

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNNS : Programme National Nutrition Santé

QALY : Quality Adjusted Life Year → Année de vie pondérée par la qualité

SA : Service Attendu

SR : Service Rendu

UE : Union Européenne

## Tables des figures

Figure 1 : Schéma sonde et système digestif (5,6).....	20
Figure 2 : Schéma bouton de gastrostomie (7) .....	21
Figure 3 : Le parcours du médicament (9).....	23
Figure 4 : Le parcours des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales adapté de la source de la figure 1 (9).....	24
Figure 5 : Règlementation européenne et française applicable à la nutrition médicale (12,16)...	28
Figure 6 : Liste des éléments devant figurer dans les dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales - ANSES - Avis de l'ANSES n°2014-SA-0072 (23).....	33
Figure 7 : Exemple de ligne générique, complément nutritionnel oral hyperprotidique et/ou hyper-énergétique. Article L.165.1 du code de la sécurité sociale (24) .....	35
Figure 8 : Chiffres de la dénutrition en France (27) .....	38
Figure 9 : Critères de diagnostic de la dénutrition chez l'adulte (29) .....	39
Figure 10 : Critères de diagnostic de la dénutrition chez la personne âgée (28).....	39
Figure 11 : Symbolisation des facteurs influençant la dénutrition (30).....	40
Figure 12 : Spirale de la dénutrition (31).....	41
Figure 13 : Exemple d'ordonnance type de complément nutritionnel oral (33).....	42
Figure 14 : Les différents circuits de distribution en ville et à l'hôpital en France (36) .....	46
Figure 15 : Marché des CNO en France - poids en valeur et évolution de Avril 2021 à Avril 2022 (43).....	51
Figure 16 : questionnaire EQ-5D-5L (63) .....	62
Figure 17 : Comparaison du pourcentage d'observance entre les différentes catégories de CNO selon leurs apports caloriques (68). .....	64
Figure 18 : Parcours de soins pour la prise en charge de la dénutrition (76).....	73

## **Introduction**

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) sont des produits de nutrition orale ou entérale qui répondent à des besoins nutritionnels particuliers de patients qui ne peuvent pas ou n'arrivent pas à s'alimenter de façon optimale. Les DADFMS se développent autour de plusieurs acteurs dans plusieurs secteurs ; les professionnels de santé en milieu hospitalier, en établissements de soins, les pharmaciens d'officines, les patients et les industriels pharmaceutiques et de l'agroalimentaire. Elles sont peu enseignées dans les études de santé, moins connues par les professionnels de santé, avec un statut réglementaire particulier qui se place à la frontière entre le médicament et le complément alimentaire. Il s'agit de denrées alimentaires pouvant être prescrites par des professionnels de santé, qui peuvent être remboursables sous certaines conditions. Leurs développements et leurs utilisations ont un bénéfice certain pour nos patients et notre système de santé.

Au cours de mon stage de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie, réalisé au sein du département Soins aigus et Pédiatrie de Nestlé Health Science, j'ai découvert l'univers des DADFMS et leurs utilisations. Pendant 6 mois, mon rôle dans l'équipe marketing a été de développer des outils de communication digitaux et imprimés à destination des professionnels de santé, des aidants et des patients.

**Dans le cadre de ma thèse, j'ai choisi de présenter les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales afin de mieux cerner leurs utilisations et avantages pour notre système de santé.**

Pour répondre à notre problématique, nous allons dans un premier temps présenter les DADFMS, les différentes catégories, leur cadre réglementaire, les principaux acteurs et leurs tendances. Dans un second temps nous allons réaliser une revue de la littérature sur les DADFMS afin d'étudier leurs bénéfices cliniques et économiques pour le système de santé.

Nous pourrions ainsi discuter sur leurs avantages, inconvénients et perspectives.

## **Partie I. Présentation des Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales**

Dans cette première partie, nous allons présenter les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), leur réglementation, le marché, les acteurs et leurs tendances.

### **1. Définitions**

#### *1.1 Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales*

##### *1.1.1 Définition générale*

D'après la European Food Safety Authority (EFSA) les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales sont des denrées alimentaires conçues pour alimenter des patients qui, en raison d'une pathologie particulière, d'un trouble ou d'une maladie donnée, ont des besoins nutritionnels qui ne peuvent pas être satisfaits en consommant des denrées alimentaires ordinaires. Plus précisément, selon la législation de l'Union Européenne (UE), ces aliments « sont spécialement traités ou formulés ; destinés à répondre aux besoins nutritionnels des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des denrées alimentaires ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont limitées, diminuées ou perturbées, ou dont l'état de santé détermine d'autres exigences nutritionnelles particulières qui ne peuvent être satisfaites par une modification du seul régime alimentaire normal » (1). L'objectif des DADFMS est donc de lutter contre les désordres nutritionnels qu'ils soient transitoires ou chroniques.

Les DADFMS sont élaborées sur la base de preuves scientifiques et cliniques, en étroite collaboration avec des scientifiques et des professionnels de la santé. Leur composition répond à des exigences scientifiques, de qualité et de sécurité sanitaire et leur étiquetage doit comporter des informations claires sur l'utilisation prévue, notamment une utilisation sous contrôle médical.

Les DADFMS sont utilisées sous différentes formes et compositions pour répondre aux différents besoins des patients. Concernant le format, elles sont généralement préemballées, et peuvent être prêtes à l'emploi ou à reconstituer. Concernant la forme, elles peuvent être en poudre, liquide, en comprimé, et sont administrées par voie orale ou par voie entérale. Elles sont destinées exclusivement à des patients dont les besoins nutritionnels ne peuvent être satisfaits par une alimentation « normale » ou classique, qu'il s'agisse de nourrissons, enfants, adultes ou personnes âgées. Les canaux de distribution de ces produits sont d'une manière générale, les établissements de santé : hôpitaux, maisons de soins, cliniques, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), maisons privées et soins à domicile.

### *1.2 Classement selon les voies d'administration*

Nous pouvons classer les DADFMS selon leur voie d'administration. Pour chaque patient, l'adéquation de l'apport nutritionnel est évaluée en fonction des objectifs et de sa capacité à tolérer la nutrition. Trois types d'intervention nutritionnelle sont possibles : complémentation nutritionnelle orale, nutrition entérale et nutrition parentérale.

#### **Compléments nutritionnels oraux (CNO) - adultes et enfants**

Les CNO sont des DADFMS destinées à un usage oral, fournissant des calories et des nutriments afin de répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils fournissent soit un profil nutritionnel complet, ce qui signifie qu'ils ne contiennent pas seulement des protéines mais aussi l'ensemble des macronutriments (protéines, glucides et lipides) et micronutriments (vitamines et minéraux) ; soit ils sont nutritionnellement incomplets, contenant seulement les nutriments les plus pertinents pour la population visée, ils ne peuvent pas constituer la seule source de nutrition et sont utilisés en complément de l'alimentation. Les CNO complets, contrairement aux incomplets, peuvent être utilisés comme seule source de nutrition pendant une période limitée. Néanmoins, les CNO sont principalement utilisés en complément d'un régime alimentaire oral. Les CNO sont conçus pour répondre à des besoins nutritionnels et métaboliques spécifiques, pour des patients souffrant de diabète, d'escarres, de cirrhose ou de cancer par exemple.

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales présentent une composition basée sur de solides principes médicaux et nutritionnels. Leur utilisation, conformément aux instructions

des fabricants, est sûre, adaptée et efficace pour répondre aux besoins nutritionnels particuliers des personnes auxquelles les denrées sont destinées, tels qu'établis par des données scientifiques généralement admises.

La composition en macronutriments des CNO est variable, il peut comprendre un ou plusieurs des macronutriments, protéines, glucides, lipides, fibres. L'apport en énergie dépend de la composition en macronutriment. Cet apport mène à la classification suivante :

- Hypoénergétique = valeur énergétique  $\geq 0,5$  kcal/ml et  $< 1$  kcal/ml
- Normoénergétique = valeur énergétique  $\geq 1$  kcal/ml et  $\leq 1,5$  kcal/ml
- Hyperénergétique = valeur énergétique  $\geq 1,5$  kcal/ml

L'apport en protéines varie généralement de 11 à 20% des apports énergétiques totaux (AET), 1 gramme de protéines fournit 4kcal. Les protéines peuvent être d'origine animale ou végétale. L'apport de protéines existe selon deux catégories :

- Normoprotéiné =  $4,5\text{g}/100\text{ml}$  ou  $100\text{g} \leq \text{teneur} < 7\text{g} / 100\text{ml}$  ou  $100\text{g}$   
(teneur en protéines  $> 12\%$  et  $\leq 16\%$  de l'AET)
- Hyperprotéiné = teneur  $\geq 7\text{g} / 100\text{ml}$  ou  $100\text{g}$   
(teneur en protéines  $\geq 16\%$  de l'AET)

L'apport lipidique va également jouer un rôle important dans la composition des CNO. L'apport varie généralement de 35 à 45% des AET. Les lipides ont une valeur énergétique par gramme de 9kcal, plus importante que celle des protéines et des glucides, de 4kcal, ils constituent ainsi un excellent moyen d'augmenter l'apport énergétique dans un petit volume. On retrouve généralement dans les CNO de l'huile de colza, huile de tournesol, graisses laitières, et de façon plus rare de l'huile de poisson. Il n'y a pas de recommandation sur la composition de l'apport en lipides ; la présence même de lipides dépend de la catégorie de CNO, par exemple, les CNO sous forme de boissons fruitées sont dépourvues de lipides.

L'apport en glucide varie de 40 à 55% de l'AET, 1 gramme de glucides apporte 4kcal. Dans les CNO il est recommandé d'avoir une composition de 50% de sucres simples et 50% de sucres complexes. Les CNO destinés aux personnes ayant des troubles de la glycémie sont dépourvus de sucres simples.

Certains CNO peuvent également contenir des fibres. 1 gramme de fibre fournit 2,5kcal, l'apport en fibres représente 2 à 3% de l'AET ; dans un régime équilibré, il est recommandé de consommer 30g de fibres par jour avec 50% de fibres solubles et 50% de fibres insolubles. La composition en fibre n'est pas encadrée dans la réglementation des CNO et peut être variable.

La composition en vitamines et minéraux dépend des besoins nutritionnels du patient. Elle peut être complète, incomplète, standard ou adaptée. Les CNO complets standards se composent de 13 vitamines et 15 minéraux selon les teneurs minimales et maximales imposées par la réglementation. Les CNO complets adaptés se composent de toutes les vitamines et les minéraux dont une ou plusieurs teneurs s'écartent de la teneur maximale, ou avec l'apport d'une autre substance nutritionnelle, afin de répondre aux besoins nutritionnels propres à une maladie, à un trouble ou à un état de santé. Par exemple, les CNO adaptés aux patients présentant des escarres, peuvent contenir de l'arginine et/ou autres acides aminés en supplément.

Étant conçus pour être consommés par voie orale et dans l'optique d'assurer l'observance des patients à leur traitement nutritionnel, le goût et la galénique des CNO sont importants (2). Ils peuvent être salés, sucrés, aromatisés, avec une saveur neutre ou encore une saveur mentholée/fraîche pour les patients sous traitement par chimiothérapie. Ils peuvent être présentés sous forme de boissons lactées, compotes, boissons fruitées, crèmes desserts, soupes, gâteaux, eaux gélifiées, poudres, plats mixés, céréales... Les volumes ou portions journalières sont variables. Ils existent sous forme de liquide en bouteille de 125ml, 200ml ou 300ml, sous forme semi-liquide ou solide en pot de 125g et 200g, certains conditionnements sont également spécialisés pour l'utilisation hospitalière.

### **Nutrition entérale - adulte et pédiatrique**

La nutrition entérale (NE) est une nutrition complète qui est généralement utilisée comme seule source de nutrition, on parle de nutrition entérale exclusive (NEE). Toutefois, si le patient est en capacité d'utiliser les voies hautes de son tube digestif, une alimentation orale sera maintenue à minima afin de préserver cette fonctionnalité. La NE est administrée par sonde (naso-gastrique, naso-duodénale ou naso-jéjunale) ou par stomie en percutanée au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle (3). Elle vise à améliorer ou à maintenir l'état nutritionnel des patients pour lesquels

une alimentation normale est impossible (par exemple, chez les patients souffrant d'un cancer des voies aériennes supérieures, tête et cou) ou insuffisante (par exemple, chez des patients souffrant de malabsorption, de cachexie ou de troubles métaboliques). Comme les CNO, la NE peut avoir une composition standard ou adaptée aux besoins spécifiques en certains nutriments des patients selon leur pathologie (4).

Elle est mise en place à l'hôpital, afin d'éduquer le patient et d'évaluer la tolérance, elle peut par la suite être poursuivie à domicile, via un prestataire de santé et un suivi du médecin généraliste.

On trouve différents types de sonde de NE :

- La sonde nasale : elle est utilisée pour une nutrition de courte ou moyenne durée. Elle peut être naso-gastrique, naso-duodénale ou naso-jéjunale.
- La sonde digestive ou sonde de gastrostomie : elle est utilisée pour une nutrition de longue durée, elle nécessite un acte chirurgical de pose de la stomie digestive directement relié à l'estomac ou à l'intestin à travers la peau par un bouton de gastrostomie.

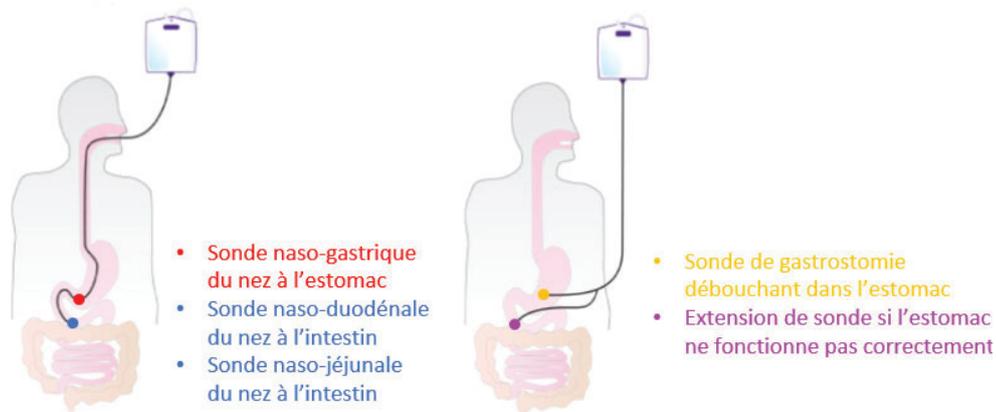


Figure 1 : Schéma sonde et système digestif (5,6)

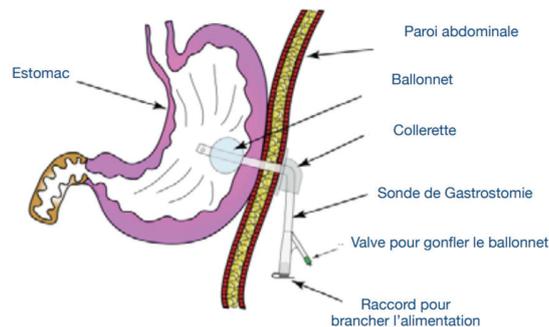


Figure 2 : Schéma bouton de gastrostomie (7)

Selon l'état de santé du patient, l'administration nutritionnelle peut se faire selon différents systèmes d'administration :

- En continu : les poches de nutrition entérale sont administrées en continu sur 24 heures et changés les uns après les autres avec un débit continu. La tubulure doit être changée toutes les 24 heures.
- En discontinu : les poches sont installées pendant 4 à 6 heures plusieurs fois par jour. La tubulure doit être changée avec le renouvellement de la poche.

L'administration en continu ou discontinu peut être effectuée :

- Par une pompe régulatrice de débit : la poche est suspendue à un support de perfusion, le débit dans la tubulure est régulé par une pompe, selon les besoins de la nutrition.
- Par bolus gravité : la poche est également suspendue au support de perfusion, le débit est réglé en nombre de goutte par minute, grâce à la molette compte-goutte de la tubulure.

Les produits de NE peuvent être sous forme liquide conditionnés sous forme de poches semi-rigides de 500 ou 1000ml, ou sous forme de poudre à reconstituer à placer dans une poche vide et stérile prévu à cet effet.

La NE est une nutrition qui possède des risques :

- D'ordre mécanique : problème de pompe, de goutte-à-goutte, tubulure bouchée
- D'ordre médical : déplacement de la sonde, occlusion intestinale, troubles digestifs, nausées, régurgitations, vomissements, constipations, diarrhées, risque d'inhalation...

Comme vu précédemment en nutrition orale, on retrouve deux catégories de composition de produit : les produits complets à formulation standard ou complets à formulation adaptée.

La nutrition parentérale (NP) est réservée aux cas d'échec de la NE, en complémentarité ou dans les cas de contre-indication à la NE. Nous n'aborderons pas les produits de nutrition parentérale dans ce travail car ce sont des médicaments selon l'article L.5111-1 du code de la Santé Publique. En effet, il s'agit de préparations stériles qui nécessitent une qualité et surveillance spécifique.

Les DADFMS pouvant être prescrites, remboursées, et étant disponibles en pharmacie et à l'hôpital, elles se positionnent à la frontière de l'alimentation et du médicament. Dans la prochaine partie de ce rapport, nous allons aborder ce rapprochement.

### *1.3 Versus médicament*

La comparaison d'une DADFMS et d'un médicament s'arrête à la possibilité de prescription, de remboursement et au canal de distribution.

Mise à part ces points, tous les séparent :

- Leur définition :

Les médicaments à usage humain sont définis par le code de la Santé Publique, article L.5111-1 comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (8).

Ainsi, la définition d'un médicament se réfère à l'action du produit ou de la substance, tandis qu'une DADFMS est définie par le code de la Santé Publique comme un « aliment cherchant à couvrir des besoins globaux ou spécifiques pour maintenir ou restaurer un état nutritionnel », en aucun cas elles ne restaurent, corrigent ou modifient une pathologie.

- Le parcours de mise sur le marché :

Effectivement, d'après le graphique ci-dessous, les entreprises du médicament (LEEM) (9) présentent un parcours qui est beaucoup plus long pour le médicament que pour les DADFMS.

Les médicaments ont 8 à 10 ans de recherche et développement comprenant, recherche, essais précliniques et essais cliniques, puis 1 à 3 ans d'étapes réglementaires avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché et pouvoir commencer la production.

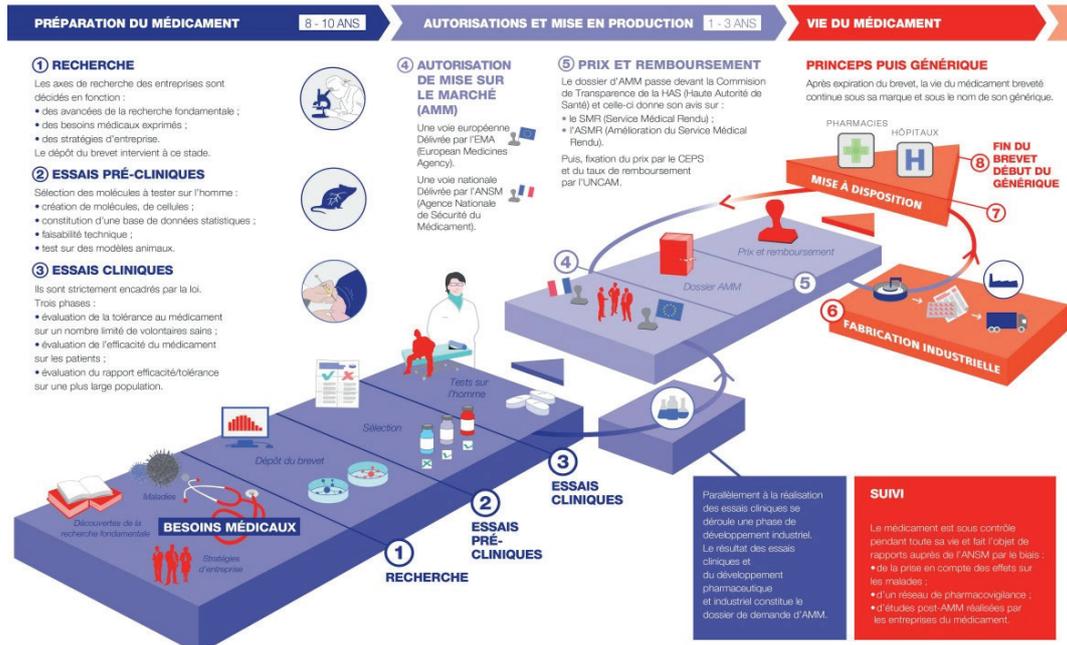


Figure 3 : Le parcours du médicament (9)

Tandis que pour les DADFMS, il y a 1 à 2 ans de développement du produit, suivi d'1 à 2 ans de fabrication, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché nécessaire, il s'agit d'une notification. Des essais cliniques peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas (remboursement par nom de marque par exemple), ceux-ci sont alors réalisés indépendamment de la mise sur le marché. Nous verrons le processus réglementaire dans la prochaine partie.

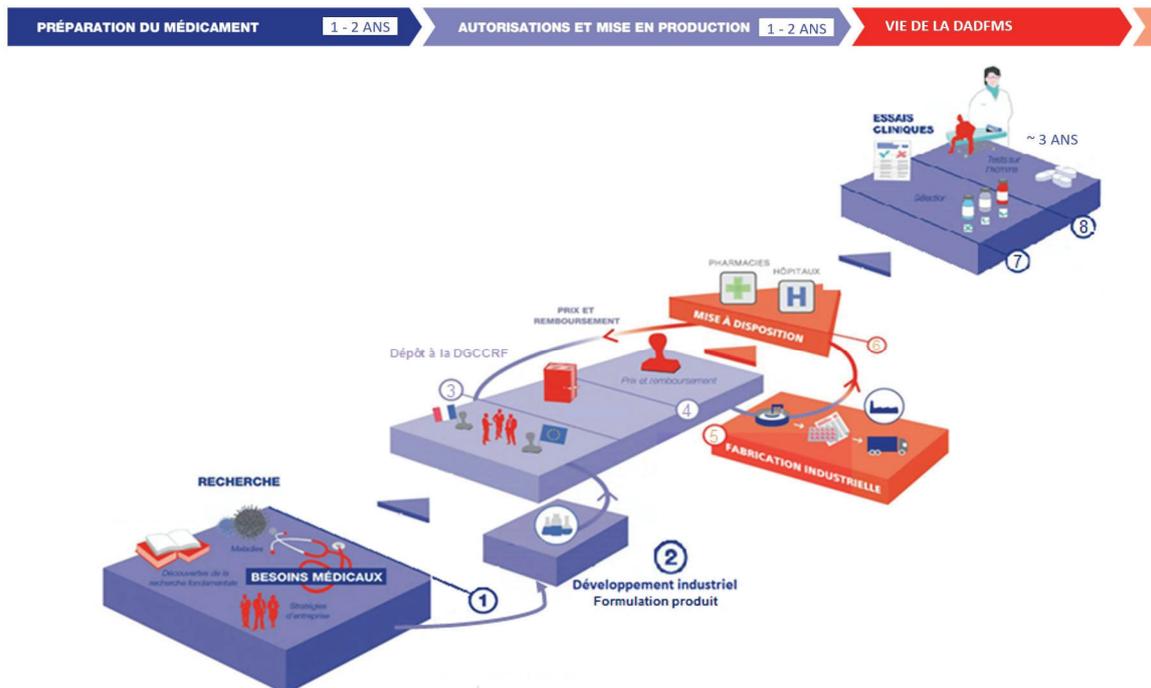


Figure 4 : Le parcours des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales adapté de la source de la figure 3 (9)

#### 1.4 Versus alimentation

Les DADFMS sont encadrées par le Codex Alimentarius. Il s'agit d'un ensemble de normes internationales, lignes directrices et codes d'usage relatifs aux produits alimentaires, instauré par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (10). Il est utilisé comme référence globale pour les réglementations locales plus spécifiques. La norme Codex pour l'étiquetage et les allégations concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (Codex Stan 180-1991) établit la définition, les principes généraux de la composition, l'utilisation, la communication, ainsi que les règles relatives à l'étiquetage et aux allégations. En outre, le Codex réglemente d'autres informations obligatoires, telles que les mises en garde et les avertissements, l'objectif médical pour lequel le produit est destiné, l'instruction d'alimentation et l'administration, la déclaration sur le fait que le produit doit ou ne doit pas être pris comme une source unique de nutrition et le groupe d'âge spécifique, le cas échéant.

La différence entre nutrition courante et nutrition médicale se fait au niveau de la composition de produit, de l'intention d'usage du produit et du mode d'administration. La présentation et la communication des produits diffèrent également via des mentions obligatoires et allégations nutritionnelles et de santé. Ces dernières sont des « mentions, images ou symboles valorisant les denrées alimentaires sur le plan nutritionnel ou santé » (11). Pour être utilisées sur les produits de nutrition, les allégations nutritionnelles et de santé doivent figurer dans le registre européen des allégations autorisées. Elles portent par exemple sur le rôle des nutriments, leurs rôles dans une pathologie ou sur le développement et la santé des enfants. Les allégations sont évaluées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) au niveau européen et par l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) au niveau national.

Nous allons dans la partie suivante approfondir la réglementation spécifique des DADFMS au niveau européen et au niveau français.

## **2. Cadre réglementaire des DADFMS**

### *2.1 Exigences réglementaires*

Les DADFMS sont une catégorie de produits attractifs à la fois pour le secteur alimentaire et pour l'industrie pharmaceutique, et ce pour plusieurs raisons. Comme nous l'avons vu précédemment, elles trouvent leur place dans la zone frontière entre les denrées alimentaires destinées à une consommation courante et les médicaments. Elles s'adressent d'une part à des patients et sont étiquetées pour répondre aux besoins nutritionnels des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion de l'alimentation courante sont diminuées, limitées ou perturbées. En revanche, la mise sur le marché de DADFMS ne nécessite pas d'être approuvée par les autorités compétentes contrairement aux médicaments. Les DADFMS ne sont pas soumis aux mêmes analyses bénéfice / risque et peuvent être mises sur le marché de manière moins coûteuse et plus rapidement que les médicaments.

Les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière sont réglementées depuis 1977 par des directives européennes. La directive faisant partie du droit dérivé de l'UE, elle doit être

transposée dans le droit national de chacun des pays de l'UE pour être mise en œuvre. Nous avons pu constater que la définition était interprétée de façon différente et générait une insécurité juridique. En effet, une denrée alimentaire destinée à une alimentation particulière, pouvait être commercialisée comme denrée alimentaire de consommation courante dans un état membre et comme une denrée alimentaire destinée à une alimentation particulière dans un autre. La distorsion de concurrence entre les marchés économiques a entraîné une révision du cadre juridique à travers le règlement européen (UE) 609/2013 encadrant les denrées alimentaires destinées à des groupes spéciaux adopté le 12 juin 2013 et appliquée depuis le 20 juillet 2016 (12).

Les produits spécifiques couverts par cette réglementation sont les suivants :

- Préparations pour nourrissons et préparations de suite
- Préparations à base de céréales et les denrées alimentaires pour bébés
- **Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales**
- Substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids

Ces aliments sont, dès lors, réglementés par un cadre général auquel s'ajoute un cadre spécifique à chacun d'eux appelés règlements délégués.

Dans le règlement cadre UE 609/2013 (12), les « aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales » (ADDFMS) ont été remplacés par « denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales » (DADFMS). Ce règlement fixe la définition et les principes généraux des DADFMS. L'entrée en vigueur, le 22 février 2019, du règlement délégué (UE) 2016/128 (13) entraîne une modification / ajustements :

- de la dénomination légale ADDFMS en DADFMS
- de la réglementation portant sur la communication et l'étiquetage
- de la composition nutritionnelle en micronutriments.

Les exigences de l'Union européenne en matière d'étiquetage nutritionnel sont régies non seulement par l'acte délégué spécifique aux DADFMS mais aussi par le règlement relatif à l'information du consommateur n°1169/2011.

La récente loi n°2013-171, publié le 9 mars 2023, adapte le droit français au texte EU 609/2013 (14).

Elle précise les modalités de distribution et de prescriptions des DADFMS, catégorisées en quatre groupes :

1. DADFMS pour nourrissons, destinées aux enfants de moins de six mois.
2. DADFMS à risque, pouvant présenter des risques graves pour la santé en cas de mésusage, c'est au producteur et distributeur de notifier aux autorités compétentes leur caractère à risque. Elles sont soumises à prescription médicale obligatoire et pourront être soumises selon le risque à délivrance uniquement en pharmacies à usage interne.
3. DADFMS ne représentant pas de risque de mésusage, non soumises à prescription médicale obligatoire, délivrées en officines, pharmacies à usage interne et par les établissements, services ou prestataires de santé.
4. DADFMS répondant aux besoins particuliers de personnes atteintes de certaines pathologies, sont soumises à prescription médicale obligatoire et dispensées uniquement en officines ou pharmacies à usage interne.

Dans le cadre de notre thèse nous nous intéresserons uniquement aux DADFMS ne représentant pas de risque de mésusage.

En plus de ces cadres législatifs, l'ANSES et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) encadrent les DADFMS en France (15). Elles ont des rôles complémentaires : l'ANSES a un rôle d'expert scientifique, elle réalise les évaluations scientifiques des risques sanitaires et aide à la rédaction des guides de bonnes pratiques d'hygiène, tandis que la DGCCRF régule la concurrence sur les marchés, assure une protection économique, une sécurité des consommateurs, et contrôle les mises sur le marché ; elle est à l'origine de la publication des textes réglementaires nationaux et s'assurent de leur application par les industriels.

En conclusion, une DADFMS mise sur le marché en France doit respecter les réglementations européennes ainsi que les réglementations françaises. Les acteurs du marché, fabricants et distributeurs, doivent suivre ces réglementations.

Nous pouvons résumer l'encadrement réglementaire des DADFMS par la figure ci-après :

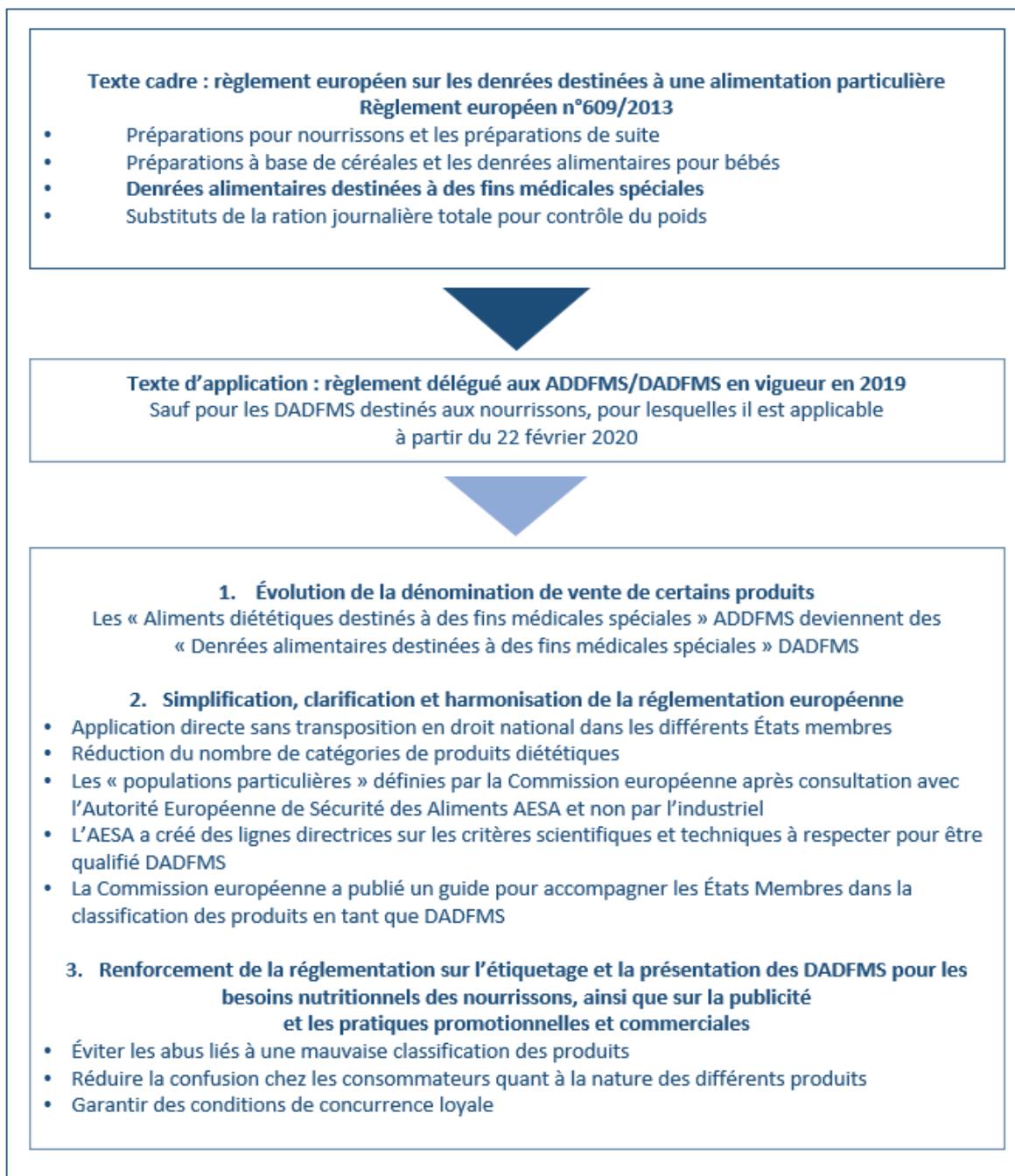


Figure 5 : Réglementation européenne et française applicable à la nutrition médicale (12,16)

Après avoir défini le cadre réglementaire des DADFMS nous allons aborder les exigences scientifiques et réglementaires pour commercialiser un produit DADFMS.

## 2.2 Exigences scientifiques et développement du produit

Avant la mise sur le marché, les DADFMS suivent un cycle de développement et production pour ensuite être mises sur le marché, prescrites et potentiellement prises en charge par l'assurance maladie et les mutuelles.

Les DADFMS reposent sur des données scientifiques admises et validées par les instances de santé ainsi que sur des publications scientifiques récemment publiées dans le domaine de la recherche. Il s'agit de denrées alimentaires « spécifiquement conçues » pour répondre à des besoins nutritionnels particuliers. La notion de « spécifiquement conçues » représente les phases du développement du produit :

- La phase de recherche et développement, afin de sélectionner les ingrédients qui vont constituer le produit ainsi que leur dosage pour répondre aux mieux aux besoins nutritionnels des patients.
- La phase de fabrication, durant laquelle, le produit va être fabriqué pour répondre aux besoins nutritionnels des consommateurs.

En ce qui concerne l'hygiène et la sécurité, la fabrication des DADFMS est soumise à la législation alimentaire. Les exploitants doivent appliquer les méthodes HACCP institutionnalisées dans l'Union Européenne (UE) afin de contrôler la sécurité alimentaire dans le but de prévenir, éliminer et réduire les dangers biologiques, physiques ou chimiques (17) .

Les DADFMS sont alors classées en 4 catégories vues précédemment :

- Aliments complets de composition normale
- Aliments complets de composition adaptée
- Aliments incomplets de composition normale
- Aliments incomplets de composition adaptée

Les DADFMS sont conçues pour répondre aux besoins nutritionnels de patients souffrant de différents pathologies, troubles ou états de santé particuliers, ainsi leur composition varie. La réglementation fixe des quantités minimales et maximales en micronutriments à respecter afin de garantir l'efficacité et la sûreté du produit. Ces valeurs à appliquer pour une DADFMS complète

à composition standard, varient selon si le produit est incomplet, adapté à un état de santé particulier, ou encore s'il est destiné aux nourrissons ou enfants en bas âge.

Concernant la composition énergétique des produits, les recommandations de la Société européenne de nutrition clinique et de métabolisme « European Society for Clinical Nutrition and Metabolism » (ESPEN) préconisent un apport énergétique de 30kcal/kg/jour chez les personnes âgées (18). Le bilan énergétique de l'organisme est un facteur important qui détermine l'utilisation des protéines alimentaires, la synthèse protéique et l'anabolisme musculaire (synthèse de protéines musculaires). La dénutrition chez la personne âgée peut provenir d'un défaut d'apport et/ou d'une augmentation des besoins.

Au niveau protéique, l'apport adapté en protéine par repas peut être défini comme la dose minimale d'apport en protéine qui entraîne une réponse anabolique optimale pour contribuer soit à maintenir, soit à augmenter la masse musculaire. Un apport non adapté en protéine alimentaire est un facteur de risque reconnu contribuant à une faible masse et fonction musculaire. L'apport en protéine est crucial pour stimuler l'anabolisme et le catabolisme (dégradation des protéines musculaires). Nous pouvons constater que les besoins en protéine augmentent chez la personne âgée alors que l'apport en protéine diminue souvent avec l'avancée de l'âge. L'OMS et l'EFSA recommandent un apport en protéines de 0,8g/kg/jour, ce qui est suffisant pour couvrir les besoins en protéines de la plupart des adultes en bonne santé (19,20). Cependant, pour les personnes âgées contrairement aux idées reçues ce taux augmente, en particulier pour les personnes souffrant de dénutrition ou de maladies sous-jacentes telles que des pathologies inflammatoires. Les recommandations préconisent pour l'adulte de plus de 65 ans en bonne santé un apport en protéine de 1,0-1,2g/kg/jour, pour ceux souffrant de maladie aiguë ou chronique, un apport de 1,2-1,5g/kg/jour, et pour ceux souffrant de dénutrition ou d'une blessure grave entraînant une immobilisation de plus ou moins longue durée de 2,0g/kg/jour (21).

Nous avons décrit les taux qui sont recommandés par l'ESPEN et l'OMS, néanmoins il reste indispensable d'ajuster individuellement en fonction du sexe, de l'état nutritionnel, du niveau d'activité physique, de l'état clinique et de la tolérance du patient.

En termes d'étiquetage, les DADFMS sont soumis au règlement UE n°1169/2011 relatif à l'information du consommateur sur les produits de consommation courante, dit règlement INCO, sans préjudice du règlement délégué 2016/128 spécifique aux DADFMS. Ainsi, l'étiquetage de ces produits doit comporter les mentions obligatoires suivantes (22) :

- Dénomination légale « Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales »
- Mention « À utiliser sous contrôle médical »
- Catégorie de patients pour lesquels le produit est destiné : âge, pathologies, « Pour les besoins nutritionnels des patients en cas de... »
- Profil nutritionnel complet, ainsi que la mention « Peut constituer la seule source d'alimentation » le cas échéant
- Si le produit présente un risque s'il est consommé par des patients à qui il n'est pas destinés, exemple, « Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans »
- Si, le cas échéant, le produit « Ne doit pas être utilisé par voie parentérale/intraveineuse (IV) »
- Information d'utilisation : conservation et préparation
- Date de durabilité minimale « A consommer de préférence avant le... / N° de lot »
- Poids net
- Nom et adresse du fabricant

Les DADFMS doivent également comporter une déclaration nutritionnelle :

- Valeurs nutritionnelles par 100ml de produit pour les vitamines et minéraux et autres substances
- Les valeurs nutritionnelles des macronutriments (protéines, glucides, lipides, fibres)
- L'osmolarité ou osmolalité du mélange
- La nature et la source des protéines
- Les substances allergènes et à origine d'intolérances

Concernant les DADFMS pour les nourrissons ils répondent à des critères différents concernant la composition, l'étiquetage, la présentation et la publicité.

Nous avons expliqué les exigences réglementaires et scientifiques spécifiques aux DADFMS permettant de les développer et les produire. Nous allons à présent approfondir leur mise sur le marché et prise en charge.

### 2.3 *Mise sur le marché*

Une fois le produit conçu, il est mis sur le marché après notification aux autorités compétentes. L'autorité nationale, DGCCRF, s'assure a posteriori que la DADFMS commercialisée est bien conforme à la législation. La mise sur le marché doit être conforme au règlement UE 128/2016 depuis le 22 février 2019 (22 février 2020 pour les DADFMS pour nourrissons), comme précisé dans la partie précédente.

En France, l'industriel transmet un dossier de notification qui comprend son identifiant, l'étiquetage du produit, les informations qui justifient la conformité de la DADFMS à la réglementation. Ensuite, la DGCCRF, l'autorité compétente, s'assure de cette conformité. Le dossier doit être fait pour chaque référence, c'est-à-dire, chaque saveur. Tout changement de composition ou d'étiquetage d'une référence déjà commercialisée doit être notifié aux autorités.

La DGCCRF peut faire appel au comité d'évaluation scientifique de l'ANSES pour une évaluation du produit d'un point de vue technique, mais également afin de vérifier la véracité des allégations qui y figurent. L'industriel doit alors fournir un dossier complet pour une évaluation approfondie du produit, réalisé selon les lignes directrices précises émises par l'ANSES (23). Ce dossier comprend les informations suivantes :

- l'exploitant
- le contexte scientifique : pathologies, troubles ou état de santé particuliers pour lesquels le produit est fait, besoins nutritionnels, recommandations sur la prise en charge...
- le contexte réglementaire : catégorie de DADFMS
- le produit : présentation, conditionnement, indications, composition, caractéristiques
- la population cible : justification du produit pour son utilisation
- la composition et analyse nutritionnelle
- les données technologiques sur la composition

Nous pouvons voir dans le tableau ci-dessous la liste des éléments demandés lors du dossier d'évaluation (23).

	Chapitres	Critères	O/NA <sup>2</sup>	P, L <sup>3</sup>
		Présentation de la demande		
		Résumé du dossier		
		Informations administratives		
		Sommaire et pagination		
Introduction	1.1	Contexte scientifique		
	1.2	Contexte réglementaire		
Description du produit	2.1	Forme du produit tel que consommé		
		Conditionnement		
		Mode de consommation		
		Indications revendiquées (pathologies)		
		Propriétés revendiquées (allégations de santé)		
		Intérêt par rapport aux aliments courants similaires		
Population cible	2.2	Age		
		Caractéristiques liées à sa pathologie		
		Statut nutritionnel et besoins nutritionnels spécifiques		
		Justification pour l'ensemble des populations envisagées		
Composition et analyse nutritionnelle	3.1	Composition du produit (format réglementaire)		
		Informations nutritionnelles complémentaires (selon la nature du produit ou si allégations)		
		Justification de la présence des ingrédients non nécessaires aux besoins spécifiques de la population cible		
	3.2	Composition en vitamines et minéraux pour 100 kcal		
		Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires		
	3.4	Simulations d'apports nutritionnels pour une consommation habituelle du produit et comparaisons avec les valeurs de références (besoins et limites supérieures)		
	3.5	Etudes d'acceptabilité		
Etudes de tolérance digestive				
Etude d'efficacité clinique				
Données technologiques	4.1	Fiches techniques de tous les ingrédients		
	4.2	Données de stabilité		
	5.	Projet d'étiquetage		
Bibliographie		Références récentes et pertinentes		
		Références citées en intégralité en version électronique		

*Figure 6 : Liste des éléments devant figurer dans les dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales - ANSES - Avis de l'ANSES n°2014-SA-0072 (23)*

Nous allons voir dans la partie suivante, qu'en parallèle de la mise sur le marché, les industriels peuvent également faire une demande de remboursement du produit.

#### *2.4 Critères et conditions de remboursement*

En France, les DADFMS sont éligibles à la prise en charge par l'assurance maladie. Pour ce faire, le produit référencé doit être conforme aux critères mentionnés aux listes des produits et des prestations remboursables (LPPR). Ces listes sont rédigées par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) et la commission de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Pour obtenir la prise en charge d'un produit via ces listes il existe 2 modalités :

- **Par liste générique pour une durée de 10 ans renouvelable**

Chaque ligne générique, définie par un code unique appelé LPP, correspond à un groupe de produits ou prestations de santé qui ont des caractéristiques similaires de composition et de conditionnement (valeurs énergétique, protéique, glucidique, lipidique et le format du produit). Chaque code LPP est relié à un montant de remboursement.

Lors de la conception de son produit, l'industriel fait en sorte de faire correspondre sa composition à une ligne de remboursement et le déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Aucune autre démarche n'est requise pour l'obtention de la prise en charge. Il s'agit d'une auto-inscription, l'industriel est responsable de la conformité du produit à la description de la ligne de code.

Ci-dessous un exemple de description tiré du journal officiel (JO) sur les conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes inscrits sur la LPPR (24).

	<p style="text-align: center;"><b>C - Mélanges polymériques hyperprotidiques (≥ 10g / 100ml ou 100g hyperénergétiques (mél. Poly. hyperprot. ≥ 10g / 100ml ou 100g hyperénerg. pour adultes</b></p> <p>Les mélanges polymériques hyperprotidiques sont particulièrement destinés aux malades définis ci-dessus présentant un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme et aux sujets âgés ayant une carence d'apport en protéines inférieures à 0,9 g/kg/jour.</p> <p>Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Protéines : protéines entières animales ou végétales : teneur ≥ 10 g/100 ml ou 100 g.</li> <li>. Lipides : à base d'huiles végétales ou animales : 15 % ≤ apport ≤ 45 % des AET du mélange.</li> <li>. Glucides : QSP 100 % des AET du mélange.</li> <li>. Energie : valeur énergétique ≥ 1,8 kcal/ml ou g.</li> <li>. Conditionnements : 125 à 150 grammes ou millilitres, soit un apport protidique d'au moins 12,5 g (125 g ou ml) à au moins 15 g (150 g ou ml) et un apport énergétique d'au moins 225 kcal (125 g ou ml) à au moins 270 kcal (150 g ou ml).</li> <li>200 à 250 grammes ou millilitres, soit un apport protidique d'au moins 20 g (200 g ou ml) à au moins 25 g (250 g ou ml) et un apport énergétique d'au moins 360 kcal (200 g ou ml) à au moins 450 kcal (250 g ou ml).</li> <li>300 à 350 grammes ou millilitres, soit un apport protidique d'au moins 30 g (300 g ou ml) à au moins 35 g (350 g ou ml) et un apport énergétique d'au moins 540 kcal (300 g ou ml) à au moins 630 kcal (350 g ou ml).</li> </ul>
1188000	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. ≥ 10 g hyperénerg. ≥ 125 et ≤ 150, B/3. Mélange polymérique hyperprotidique ≥ 10 g/100 ml ou 100 g et hyperénergétique pour complément nutritionnel oral destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 125 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2024.</p>

*Figure 7 : Exemple de ligne générique, complément nutritionnel oral hyperprotidique et/ou hyper-énergétique. Article L.165.1 du code de la sécurité sociale (24)*

Les lignes génériques de remboursement ont une durée de 10 ans renouvelable, l'entreprise commercialisant le produit est responsable de faire cette demande de renouvellement, si la demande n'est pas réalisée dans les délais, elle s'expose à une procédure de radiation.

L'ANSM contrôle a posteriori le respect des descriptions de ligne de code à son initiative ou sur demande de la sécurité sociale ou du ministère de la santé. Elle réalise par la suite une déclaration comprenant l'ensemble des produits commercialisés qui bénéficient d'un remboursement.

**- Par nom de marque pour une durée de 5 ans renouvelable.**

Si les caractéristiques d'une DADFMS ne correspondent pas aux critères des lignes génériques, l'industriel peut réaliser une demande de remboursement par nom de marque, à condition que le produit ait un caractère innovant ou un suivi particulier (ex : prix de production élevé, quantité de protéine supérieure aux autres produits existants, produit destiné aux patients ayant une pathologies particulière) (25).

Cette inscription nécessite une autorisation a priori de la CNEDiMTS qui va réaliser un avis scientifique sur le service attendu (SA) du produit, (service rendu (SR) s'il s'agit d'un

renouvellement de remboursement) (26). Le SA est gradé en « suffisant » ou en « insuffisant ». Le grade est évalué selon :

- L'intérêt du produit à l'échelle individuelle du patient : « mesure, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap, d'autre part, de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensations disponibles ».
- Les recommandations existantes sur la pathologie, sa prise en charge, les produits actuellement disponibles et les bénéfices qu'apporterait le nouveau produit.
- L'intérêt de santé publique à l'échelle collective : « appréhender l'impact sur l'amélioration de l'état de santé d'une population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, de réponse à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert ou insuffisamment couvert, de son impact sur les politiques et programmes de santé publique. ».

Une fois le SA ou SR valué, si celui-ci est reconnu comme « suffisant », la CNEDiMTS évalue l'amélioration du service attendu (ASA) ou rendu (ASR) en 5 niveaux : absente, mineure, modérée, importante ou majeure. Cette évaluation est faite en comparaison à la stratégie thérapeutique existante.

L'inscription est valable 5 ans, renouvelable après réévaluation. Pour ce faire, l'industriel doit soumettre un dossier de renouvellement au ministère chargé de la sécurité sociale qui en informe le ministère de la Santé et la CNEDiMTS. Cette fois-ci le dossier prendra en compte le SR et ASR avec une réévaluation des critères du SA et de leurs potentielles évolutions depuis la première inscription. Une fois la décision prise, elle est publiée au JO si le SR est considéré « suffisant » avec indication du tarif associé.

Si des produits similaires sont commercialisés, une ligne générique peut être créée et donc le remboursement en nom de marque transformé en ligne générique.

A contrario, un produit peut également être supprimé de la LPPR si ce dernier est évalué avec un SA ou SR « insuffisant », si l'ASA ou l'ASR est considérée comme « absente » dans le nouveau contexte du produit, ou si la prise en charge de la pathologie n'est plus justifiée.

Pour chacune des lignes LPP, qu'elle soit générique ou en nom de marque, un tarif de remboursement est attribué par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) après évaluation des dossiers économiques transmis. Le tarif est annoncé au JO sous forme d'avis qui mentionnent :

- Tarif de responsabilité
- Prix de cession
- Prix limite de vente

Les industriels et les officines de pharmacie doivent obligatoirement respecter ces prix. Si à la suite du contrôle de l'ANSM, comme nous l'avons vu précédemment, la description d'une ligne et les caractéristiques d'un produit ne correspondent pas, le CEPS octroie une pénalité financière à l'industriel.

Le CEPS réévalue ces tarifs tous les 4 ans, cependant des modifications sont possibles à la demande de l'industriel, du ministre chargé de la santé, de l'économie ou à l'initiative du CEPS.

Maintenant que nous avons détaillé la réglementation qui régit l'utilisation des DADFMS, nous allons détailler le marché et les acteurs afin d'appréhender leur utilisation au quotidien.

### 3. Acteurs et marché des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales

#### 3.1 Patients

Ci-dessous les chiffres concernant la dénutrition en France publiés par le ministère de la santé et de la prévention lors de la semaine de la dénutrition 2021 (27):



Figure 8 : Chiffres de la dénutrition en France (27)

La dénutrition et la dénutrition associée à la maladie (DAM) sont de véritables problèmes de santé publique de dimension mondiale. La dénutrition affecte tous les âges de la vie, il s'agit d'un problème fréquent à domicile, en institution et à l'hôpital. Les patients qui nécessitent des DADFMS sont dépistés par leurs médecins traitants, leurs pharmaciens, ou lors d'une hospitalisation selon des modalités de dépistage.

La dénutrition est reconnue comme une priorité de santé publique, la HAS recommande de dépister la dénutrition systématiquement lors de chaque consultation ou hospitalisation (28).

Un diagnostic de dénutrition implique la combinaison d'au moins un critère phénotypique et au moins un critère étiologique.

- Chez l'adulte > 18 ans et < 70 ans :

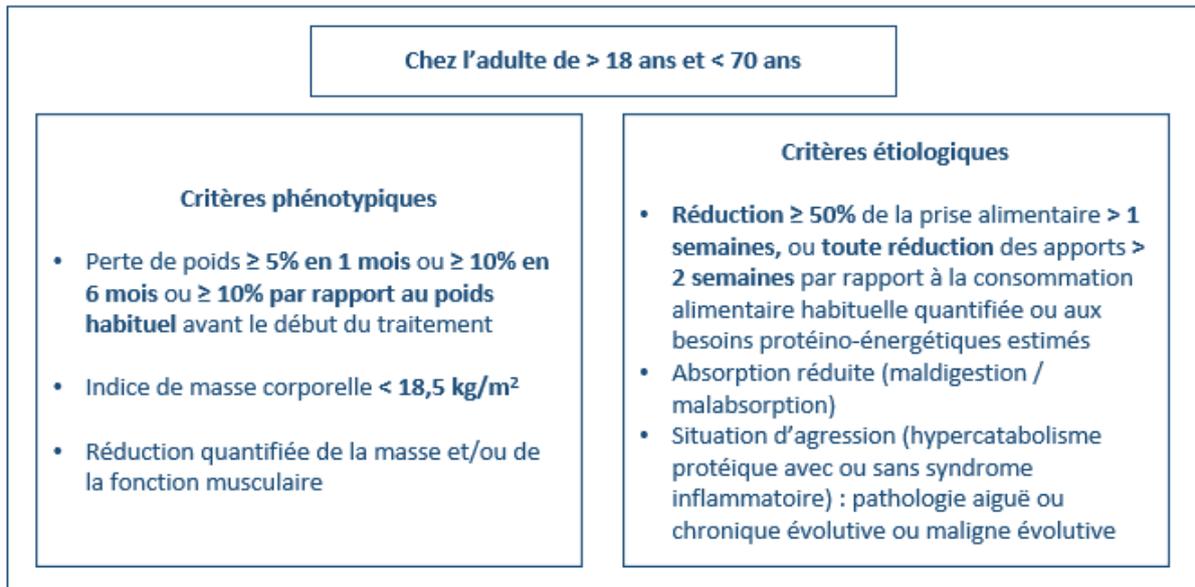


Figure 9 : Critères de diagnostic de la dénutrition chez l'adulte (29)

- Chez la personne âgée de 70 ans et plus :

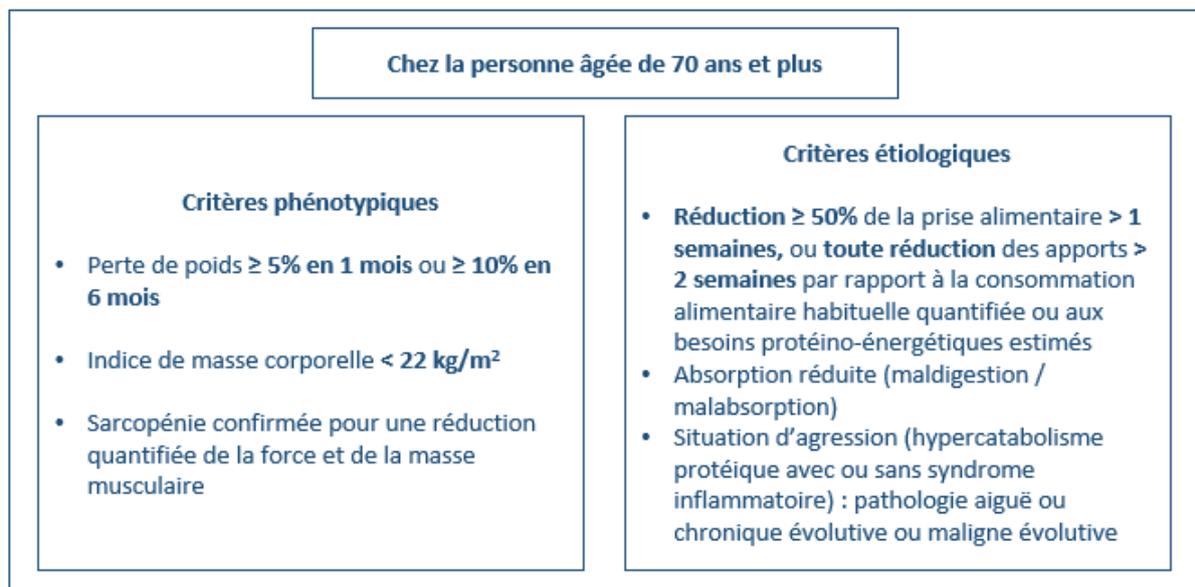
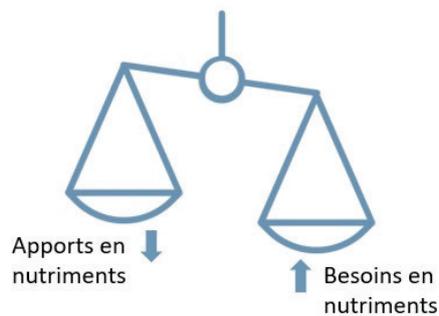


Figure 10 : Critères de diagnostic de la dénutrition chez la personne âgée (28)

Il est important lors du diagnostic d'intégrer également le diagnostic d'autres pathologies ou états sous-jacents, comme des troubles de la déglutition, troubles psychiatriques, troubles neurologiques, troubles moteurs, pathologie digestive, polymédication, situation de handicap, affection aiguë, situation socio-environnementale.

La dénutrition est à prendre dans son ensemble, car elle est le facteur de plusieurs mécanismes :

- Diminution des apports alimentaires
- Augmentation des dépenses énergétiques
- Association des deux



*Figure 11 : Symbolisation des facteurs influençant la dénutrition (30)*

Les conséquences de la dénutrition sont nombreuses entraînant un épuisement des réserves de l'organisme. La personne s'engage alors dans ce qui est appelé la « spirale de la dénutrition » mettant souvent en jeu le pronostic vital si elle n'est pas prise en charge.

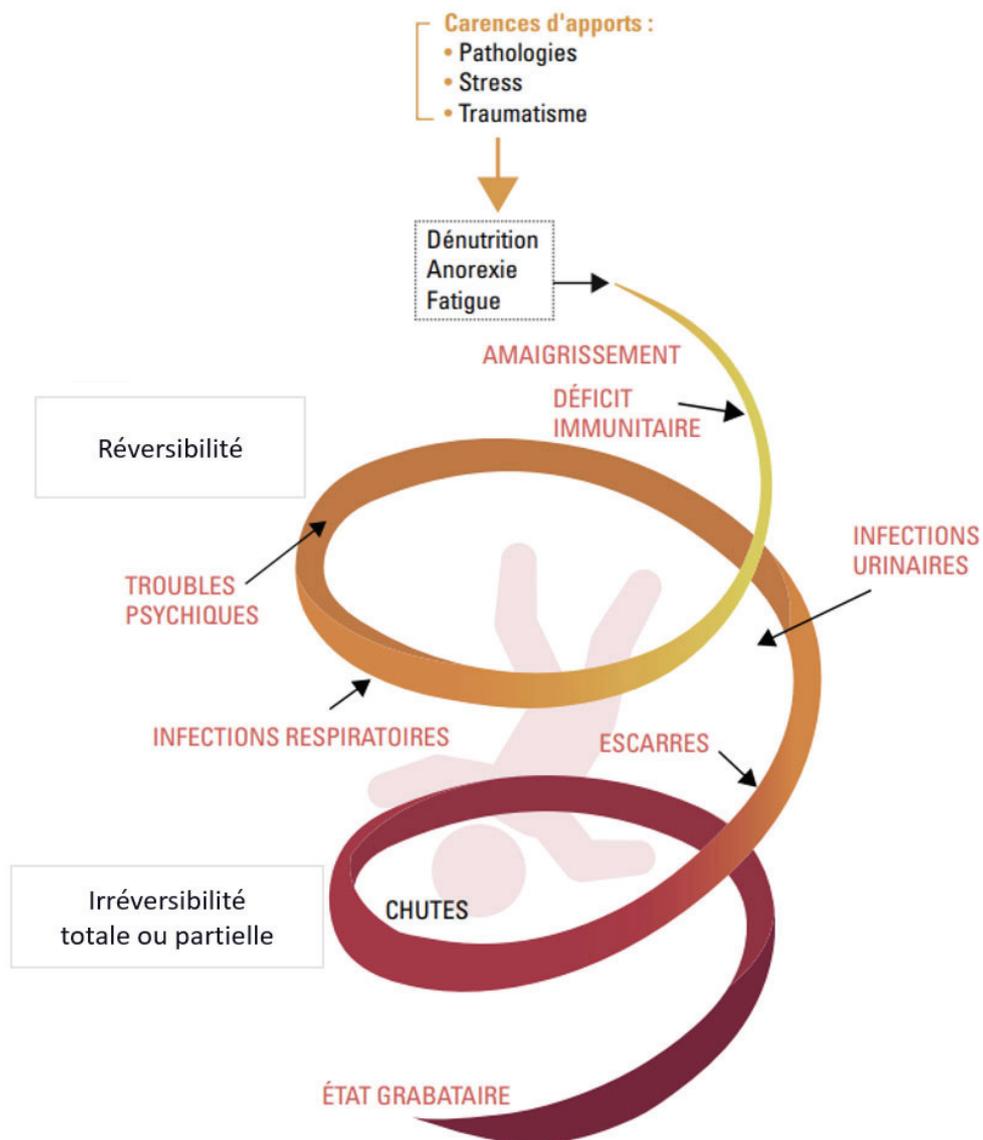


Figure 12 : Spirale de la dénutrition (31)

### 3.2 Professionnels de santé (Médecins, Pharmaciens, Diététiciens, Infirmiers, ...)

Maintenant que nous avons présenté la prévalence de la dénutrition et les patients, nous allons présenter les professionnels de santé et leurs rôles clés dans la prise en charge nutritionnelle du patient.

Les prescriptions de DADFMS sont initiées par un médecin que ce soit à l'hôpital ou en ville.

Concernant les CNO, la prescription se fait généralement de façon transitoire car ils sont prescrits dans la plupart des cas en complément d'une alimentation orale habituelle. Les prescriptions sont faites selon la recommandation de la HAS et de l'ESPEN vue précédemment, qui stipule la prise de CNO afin d'atteindre un apport de 400kcal/jour et/ou 30g/jour de protéines.

Dans le cas d'une première prescription, celle-ci est réalisée par un médecin de ville. La prescription est rédigée pour un mois maximum. Le pharmacien d'officine délivre les CNO pour 10 jours dans un premier temps. Suite à ces 10 jours de supplémentation nutritionnelle effectués, le pharmacien va pouvoir, dans un second temps, adapter la délivrance des CNO suivants selon la préférence du patient en termes de goût et de texture du produit (32).

L'ordonnance doit obligatoirement comprendre : poids du patient, apport calorique cible, types de produit, nombre d'unités par jour et durée de l'ordonnance.

Nous pouvons voir ci-dessous un exemple d'ordonnance type :

Dr DURAND  
10, rue des acacias  
75010 PARIS

M. DUPONT  
82 ans - 61 kg

Nutrition orale adulte  $\geq 10$  g et  $\geq 200$  ml et  $\leq 250$  ml.

Si 1<sup>ère</sup> prescription :

Ex. : 2 bouteilles par jour pendant 1 mois  
= 60 bouteilles par mois

Prescription(s) suivante(s) :

Ex. : 2 bouteilles par jour pendant 1 mois  
= 60 bouteilles par mois renouvelable 2 fois

Signature du médecin

Cachet du médecin

Docteur Alain DURAND  
MÉDECIN GÉNÉRALISTE AGRÉÉ  
10, rue des acacias 75010 PARIS  
Tél. 01 40 23 04 00  
10/07/2019

Figure 13 : Exemple d'ordonnance type de complément nutritionnel oral (33)

Les produits inscrits sur la LPPR, afin d'être pris en charge par l'assurance maladie, doivent être prescrit sous ordonnance complète comprenant l'identification du prescripteur.

Un renouvellement de l'ordonnance peut être effectué pour 3 mois maximum, le médecin doit réévaluer le poids, l'état nutritionnel du patient ou l'évolution de sa pathologie, la tolérance et l'observance du patient vis-à-vis du CNO.

L'observance est un facteur important dans la prise de CNO, on la définit par la quantité de CNO consommée par rapport à la quantité prescrite. En effet, lors du suivi des patients à domicile, nous remarquons que les patients ne consomment pas entièrement les CNO sur toute la période de prescription.

Ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs :

- les patients placés sous CNO sont des patients avec généralement peu d'appétit : patients avec une altération du goût, sous traitement anticancéreux, patients âgés, patients avec des troubles du comportement alimentaire
- les CNO ayant une forte concentration en protéines peuvent laisser un goût métallique en bouche
- les saveurs utilisées sont parfois très sucrées avec un goût qui peut paraître chimique
- le manque de variété, présence majoritaire de boissons lactés
- la texture souvent épaisse, difficile à consommer en quantité
- le manque de connaissance du produit et de son utilité, le manque de conseils

Ainsi, consommer un à deux CNO par jour peut s'avérer compliqué pour les patients. Nous allons décrire plus en détails les causes de non-adhésion aux CNO dans la deuxième partie de ce travail.

Le rôle du médecin, pharmacien, infirmier à domicile, aidant est clé sur l'observance des patients et la surveillance de la tolérance. Lors de la prescription, de la délivrance ou de la consommation, le CNO doit être accompagné de conseils de prise (34):

- en complément des repas et non à la place
- en collation, à distance des repas ou lors du repas en plus des apports usuels

- varier les textures et les goûts des CNO afin de palier la lassitude
- possibilité de les consommer chaud ou froid, par exemple en café frappé ou chocolat chaud
- possibilité de les diluer avec d'autres boissons, par exemple des milkshakes ou thé glacés
- possibilité d'utiliser les CNO dans les préparations alimentaires, par exemple dans des cakes, des soupes, des muffins
- possibilité de fractionner la prise dans la journée

Lors de la prise en charge nutritionnelle, si le patient ne parvient pas à récupérer du poids ou à maintenir son poids malgré la consommation de CNO, ou si sa pathologie l'empêche d'avoir une alimentation orale, la nutrition entérale (NE) peut alors être envisagée. La prescription de NE est initiée par le médecin hospitalier pour une durée maximale de 14 jours incluant les DADFMS ainsi que les dispositifs d'administration et de prestations de service le cas échéant. Il installe la sonde de nutrition, détermine l'apport nutritionnel adéquat à l'état de santé du patient et l'informe. Le premier renouvellement, à la suite de la période de 14 jours, a une durée de 3 mois maximum, elle est réalisée par le même médecin hospitalier qui s'assure de la tolérance du patient au dispositif. Le médecin traitant assure ensuite le suivi en ville ou au domicile du patient après les 3 premiers mois. Il sera en collaboration avec le médecin prescripteur, le personnel soignant et/ou le prestataire de santé.

Le personnel soignant est composé d'infirmiers à domicile ou de proches aidants, qui aident à la mise en place de la NE, accompagnent les patients seuls, dépendants ou âgés. Le personnel soignant joue un rôle clé dans l'éducation du patient et la surveillance de complications éventuelles.

Le prestataire de santé fournit le matériel mentionné sur la prescription comme DADFMS, tubulures, boutons de gastrostomie, pompe de nutrition.

Les DADFMS sont disponibles dans les pharmacies d'officine, où les pharmaciens les commandent et les délivrent aux patients, professionnels de santé, aidants ou prestataires de santé. Le pharmacien et le patient ont la possibilité d'adapter le produit et la marque selon la prescription qu'elle soit en nom de marque ou non.

Les DADFMS sont également disponibles dans les pharmacies hospitalières, où le pharmacien les commande pour chaque service. Dans les établissements hospitaliers, les DADFMS font l'objet d'une évaluation par une commission à travers des appels d'offre. Cette commission est composée de médecins, de pharmaciens, de diététiciens qui se réunissent afin de déterminer si les DADFMS présentés par les industriels ont un bénéfice/prix qui correspond aux usages et aux patients (35). Une fois la décision prise, le pharmacien passe commande des produits sélectionnés et gère la gestion des stocks.

Il est possible également de trouver des DADFMS dans des magasins de matériel médical et chez des prestataires de santé à domicile. Afin de bénéficier de la prise en charge, les magasins et les prestataires doivent être agréés par la Sécurité Sociale et fournir au patient une fiche de soins ainsi qu'une facture que ce dernier transmettra accompagné de l'ordonnance au centre d'assurance maladie auquel il est rattaché.

### 3.3 Industriels

La nutrition médicale est un segment qui regroupe un grand nombre d'acteurs avec les grands groupes de l'industrie agroalimentaire comme Danone avec Nutricia, Nestlé Health Science, Mead Johnson, Lactalis, ainsi que les laboratoires pharmaceutiques Abbott et Fresenius Kabi. Ces grands groupes concentrent l'essentiel du chiffre d'affaires de la Nutrition Spécialisée.

On retrouve peu de nouveaux entrants sur ce marché. La conception et la fabrication des DADFMS nécessitent des investissements importants en recherche et développement et en production ; le savoir-faire et l'apport financier constituent donc des barrières d'entrée sur ce segment.

Contrairement aux marchés de l'alimentation, la nutrition médicale s'adresse à des patients dénutris ou à risque de dénutrition. Comme nous l'avons vu, les circuits de distribution et de vente des DADFMS se rapprochent de ceux du médicament afin d'assurer la supervision par un professionnel de santé. Les industriels commercialisent leurs produits à travers divers canaux de distribution spécialisés :

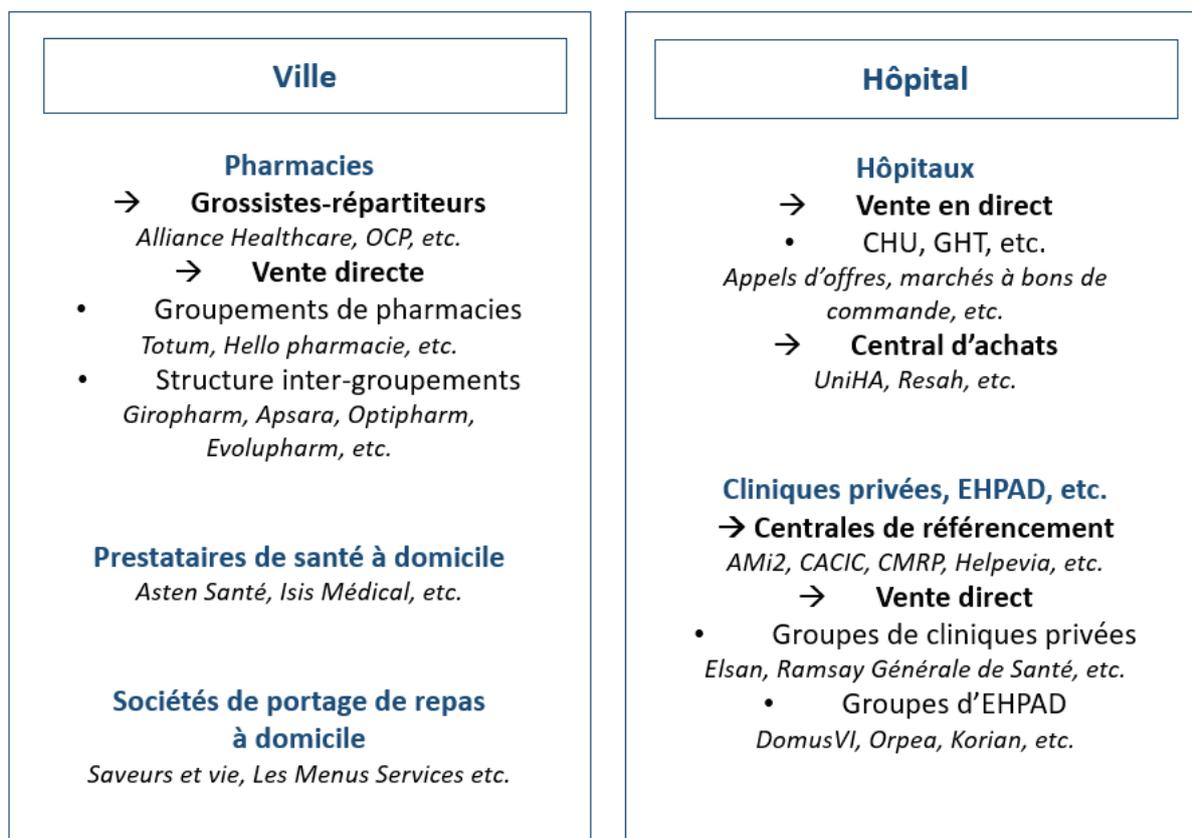


Figure 14 : Les différents circuits de distribution en ville et à l'hôpital en France (36)

Ils entretiennent une relation régulière avec les professionnels de santé via des délégués médicaux afin de présenter et valoriser leurs produits. Les industriels doivent donc être présents à deux niveaux, en termes de notoriété pour les prescripteurs et pharmaciens et également compétitif en termes d'accords commerciaux sur leurs différents canaux de distribution.

Si nous regardons plus en détail le portfolio des produits des industriels, on distingue qu'ils ont une approche globale de la nutrition spécialisée comprenant la nutrition médicale, sportive, bien-être, etc. L'objectif est d'être l'acteur de référence en proposant une offre globale aux clients.

Prenons l'exemple de Nestlé Health Science qui s'est construit autour du concept de la « thérapie nutritionnelle ». Le groupe est présent dans tous les secteurs d'activités :

- nutrition active avec les compléments alimentaires, notamment via l'acquisition récente de The Bountiful Company comprenant la marque Solgar

- nutrition médicale avec les CNO Clinutren et la nutrition entérale Sondalis, Peptamen et Impact
- nutrition thérapeutique avec les médicaments Aimmune Therapeutics

Le groupe se positionne également en amont dans le diagnostic et en aval avec les systèmes de dispensation. Il est donc capable de prendre en charge le patient durant tout son parcours de soin.

#### **4. Les tendances des DADFMS**

Afin d'analyser les tendances des DADFMS nous allons étudier l'impact des facteurs environnementaux sur ce marché en s'appuyant sur une analyse multisectorielle appelée PESTEL : Politiques, Économiques, Sociologiques, Technologiques, Environnementaux et Légaux.

##### **Politiques :**

En France la dénutrition est au cœur de la santé publique, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) reconnaît que la dénutrition en milieu hospitalier, en institution, dans les populations en situation précaire est un facteur de mortalité, de morbidité et de dépenses de santé (37).

Nous aborderons ces points plus en détail dans la seconde partie de ce travail avec une étude de la littérature.

Comme vu précédemment dans la réglementation des DADFMS, ces dernières peuvent être prises en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions, attestant ainsi, que le système de santé français est favorable à l'importance de la nutrition dans le parcours de santé des patients et facilite son intégration. Les professionnels de santé en particulier médecins et pharmaciens ont vu leur rôle se renforcer dans le cadre de l'initiative PNNS 2019-2023 (37) dans la prise en charge et le parcours de soins des patients dénutris.

##### **Économiques :**

Ce facteur est lié au facteur politique, le déficit de l'assurance maladie engendre une limitation des dépenses des hôpitaux et des assurances. Des efforts de réduction des dépenses de santé sont déployés depuis plusieurs années. Les autorités de santé peuvent décider de baisser les prix et/ou réduire les niveaux de remboursement, cette année par exemple, le produit de nutrition orale

Alfamino de Nestlé Health Science, indiqué pour les besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, à vue son remboursement baisser de -5%, à la suite d'une réévaluation du service attendu par rapport aux autres DADFMS de même indication (38). Les établissements de santé font également pression sur les prix en ayant recours de manière plus systématique aux appels d'offres.

On constate actuellement de plus en plus de pénurie de matières premières, telle que l'huile de tournesol due à la guerre en Ukraine et donc une hausse de prix des fournisseurs, à ceci s'ajoute une hausse des coûts de transports qui impacte la logistique des produits.

### **Sociologiques :**

Les évolutions sociologiques sont en faveur du développement de la catégorie des DADFMS. D'une part, on constate une augmentation du nombre de personnes âgées dans la population, l'INSEE projette d'ici 2070, que la proportion des personnes âgées de 60 ans et plus représentera plus d'un tiers de la population totale (39). Ces derniers sont davantage concernés par les affections de longue durée et donc plus à risque de dénutrition. D'autre part, une augmentation de la prévalence de maladies chroniques est à noter, le nombre de personnes inscrites en affection de longue durée à augmenter de 2 millions entre 2016 et 2020 (40).

### **Technologiques :**

Les progrès en recherche & développement et le dépistage permettent le développement de produits et dispositifs innovants dans le diagnostic et le ciblage des pathologies et également l'apport de solutions plus efficaces, plus rapidement.

En parallèle, les progrès en matière de conditionnement permettent de rallonger les durées de conservation des produits, mieux protéger le contenu et donc améliorer le développement du produit, avec par exemple le passage de sachet à l'unité vers les boîtes multiusages avec mesurette qui permettent de réduire le gâchis.

### **Environnementaux :**

Avec la hausse des préoccupations climatiques, les consommateurs et les marques agissent de plus en plus afin de réduire leur empreinte carbone.

Par conséquent, la croissance de l'alimentation à base de plantes, que l'on observe de plus en plus en grande consommation, commence à apparaître sur l'offre des DADFMS. La majorité des DADFMS protéinées sont constituées de produits de lait de vache. Le développement de produits à base de protéines végétales est une innovation qui progresse dans le milieu de la nutrition médicale.

Le « real-food » est un terme que l'on entend de plus en plus, il fait référence à des produits conçus à partir de « vrais » aliments (41) ; en nutrition entérale par exemple, Nestlé a récemment sorti la gamme Compleat, une formule de nutrition entérale complète à base de vrais aliments : viande, légumes, jus suite à la prise en compte, principalement en pédiatrie, du besoins des parents soucieux de comprendre et connaître la source des aliments pour leur enfants.

### **Légaux :**

Dans une catégorie en développement, la réglementation a évolué durant les dernières années. Le nouveau règlement délégué (UE) 2016/128, portant sur les exigences réglementaires des denrées alimentaires, fournit désormais, un cadre législatif unique et bien défini pour les DADFMS. A ce règlement s'ajoute la nouvelle loi n°2013-17, publié le 9 mars 2023, portant sur l'adaptation du droit de l'UE (14). Comme vu précédemment, elle précise les modalités de distribution et de prescriptions des DADFMS. Cela permet d'apporter plus de clartés dans la classification de cette catégorie et de renforcer l'encadrement médical.

Face à ces différents facteurs impactant de manière positive et négative le développement du marché des DADFMS, nous constatons qu'il s'agit d'un secteur en croissance, ouvert à l'innovation avec de nombreux leviers positifs à explorer, malgré des contraintes internes et externes qui peuvent limiter certaines actions.

Comme vu précédemment, sur un marché où la concurrence par les prix est limitée, l'innovation constitue un enjeu clé afin d'élargir la catégorie, d'améliorer l'état de santé des patients et d'augmenter l'observance.

On distingue deux axes principaux d'innovation :

- Renouveler la gamme des produits existants : saveurs, formats, textures etc.
- Développer des produits dont la formulation est adaptée à des maladies ou situations cliniques spécifiques

La cible est double :

- Pour le patient, l'objectif est de faciliter l'acceptation du traitement, faire oublier la dimension médicale du produit et améliorer les bénéfices cliniques avec de nouveaux formats, saveurs ou textures. On observe cette tendance avec le développement de produits de plus en plus « real-food » qui se rapproche des tendances de la grande consommation. A titre d'exemple, Nestlé Health Science a lancé en 2021, Clinutren l'Onctueux, un CNO à la texture yahourt gourmand conditionné dans un emballage inspiré des pots de fromage blanc.
- Pour les professionnels de santé, l'objectif est d'assurer une bonne prise en charge et une amélioration de l'état de santé des patients grâce à des produits innovants sur le plan clinique avec un fort taux de preuves scientifiques. A titre d'exemple, Modulen IBD, formule spécifique de nutrition orale et entérale utilisée dans le « Crohn's Disease Exclusion Diet ». Il s'agit d'un régime d'exclusion de la maladie de Crohn, qui combine nutrition orale et entérale avec un régime alimentaire complet conçu pour soulager les patients et améliorer leur qualité de vie. Ce traitement nutritionnel permet l'induction de rémission lors de maladie de Crohn légère à modérée et aide au maintien de la rémission. De nombreuses études montrent le lien entre la consommation de certains aliments et la maladie de Crohn (42).

Grâce à ces leviers d'innovation, les industriels peuvent proposer de nouvelles références, se positionner sur une nouvelle gamme tarifaire et gagner de nouvelles parts de marché.

Si l'on observe l'offre de CNO actuelle sur le marché français, nous pouvons constater une tendance vers la concentration en protéine et énergie.

Les boissons CNO hyper concentrées représentent en juin 2022, 18% du marché avec une évolution en un an de +5%. Ce secteur se partage entre les principaux industriels suivants :

- Nestlé Health Science - Clinutren Ultra 200ml : 32g de protéine et 450kcal

- Nutricia - Fortimel protein 200ml : 29g de protéine et 490kcal
- Lactalis - Délicat concentré 200ml : 29g de protéine et 452kcal
- Fresenius Kabi - Intense drink 200ml : 28,8g de protéine et 480kcal

Si nous étudions plus en détail le poids en valeur des segments, ainsi que leur évolution sur un an, nous obtenons le graphique suivant (43):

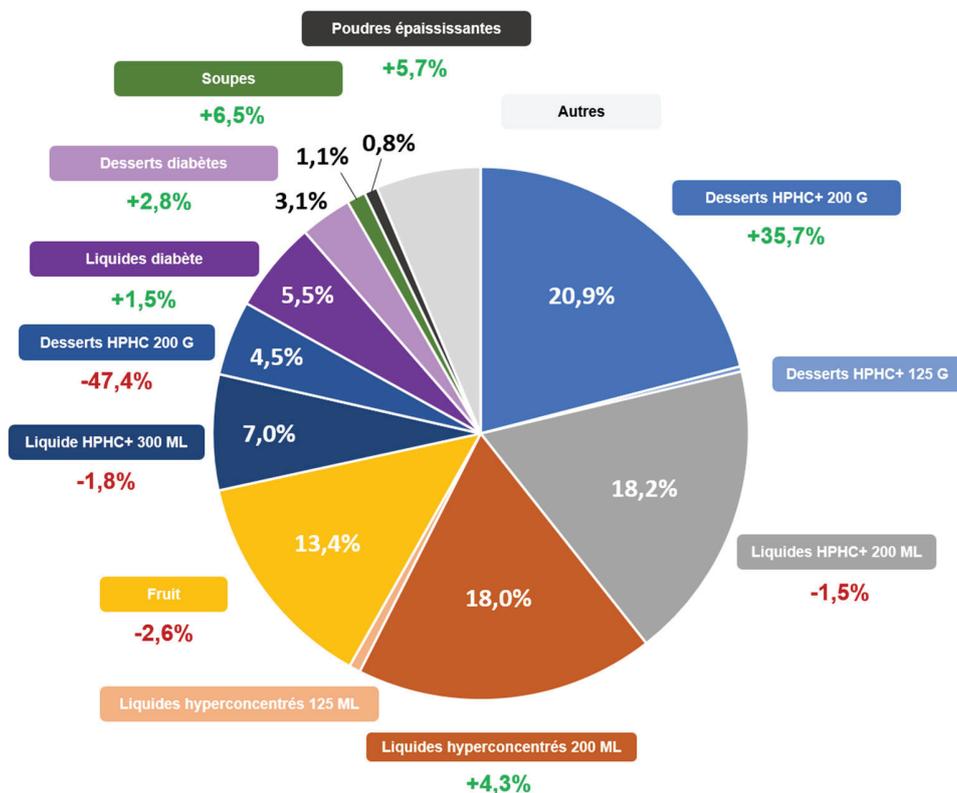


Figure 15 : Marché des CNO en France - poids en valeur et évolution de Avril 2021 à Avril 2022 (43)

Le graphique ci-dessus représente le poids en valeur du marché des CNO par segments en avril 2022. Les chiffres, sous chaque segment, représentent l'évolution du segment sur un an (avril 2021 à avril 2022).

Le marché est tiré par la croissance des segments tels que les desserts et les boissons hyperconcentrées.

- Avec 20.9%, les desserts sont le segment le plus important du marché.
- Les liquides concentrés sont le deuxième segment le plus important du marché avec 18,2%. On observe néanmoins une décroissance de ce segment.
- Les liquides hyperconcentrés se place en troisième position en termes de poids avec une croissance de +4,3% sur un an. Ce segment semble prendre le dessus sur les liquides concentrés.
- Les jus « fruités » sont le quatrième segment le plus important malgré une décroissance depuis 1 ans.
- Les boissons et desserts spécialisés pour les patients diabétiques ont un poids conséquent sur le marché, avec respectivement une croissance de 1,5% et 2,8%. Comme nous l'avons vu précédemment, il y a une tendance à développer une offre spécialisée.
- Enfin le segment des soupes (salées) représente une petite part du marché mais néanmoins avec une croissance significative de +6,5%, attestant du besoin de variété dans l'offre en nutrition médicale.

On observe que l'offre produit type du marché se constitue de boissons standards hyperconcentrées auxquelles les industriels ajoutent de la variété avec des formats desserts, soupes et jus.

## **Partie II. Analyse de l'utilisation des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, leurs avantages clinique et économique dans le système de santé français**

Dans la première partie de ce travail, nous avons rappelé le contexte général des DADFMS, leurs usages, la réglementation et les acteurs principaux. Dans cette deuxième partie, nous allons étudier les avantages médico-économiques des DADFMS afin d'analyser leur impact sur le système de santé et leur avenir.

Le choix de cette problématique s'est fait naturellement suite à mon stage au sein de l'entreprise Nestlé Health Science où j'ai découvert les DADFMS et les différentes gammes existants en France et à l'étranger. Le marché des DADFMS étant en pleine expansion, il me semblait important d'effectuer ce travail afin de mieux sensibiliser les pharmaciens et autres professionnels de santé à l'importance des DADFMS dans la prise en charge des patients dénutris ou à risque de dénutrition.

Souhaitant montrer l'impact de ces produits sur la profession de pharmacie, j'ai choisi de me concentrer sur une seule catégorie de DADFMS, les compléments nutritionnels oraux (CNO).

Nous allons dans un premier temps expliquer la méthodologie utilisée dans ce travail, nous présenterons ensuite les résultats en trois thématiques : bénéfices cliniques, bénéfices sur la qualité de vie des patients et bénéfices économiques. Nous terminerons par une discussion sur l'impact général des CNO sur le système de santé français, les limites et les perspectives.

### **1. Méthodes**

#### *1.1 Choix des bases de données*

Google : moteur de recherche sur internet, utilisé afin de rechercher des revues de presse généralistes ou spécialisées sur les CNO et les rapports publics des autorités.

Google Scholar : service de Google qui permet la recherche de documents scientifiques tels que des thèses, revues universitaires et revues scientifiques.

PubMed : principal moteur de recherche de données bibliographiques scientifiques.

Xerfi : institut d'études privé spécialisé dans l'analyse économique, l'analyse concurrentielle, les études ad hoc, analyses des tendances, etc.

### *1.2 Mots clés*

Les termes utilisés dans les bases de données et moteurs de recherche sont les suivantes : DADFMS ; FSMP ; ONS ; oral nutritional supplement ; CNO ; compléments nutritionnels oraux ; nutrient enriched drink ; malnourished ; malnutrition ; dénutrition ; QALY ; cost-effectiveness ; systematic review ; meta-analysis.

Nous avons utilisé des termes anglophones dans la mesure où de nombreuses études sont réalisées au niveau européen, voir mondial.

### *1.3 Critères de sélection des documents*

Il y a peu d'études réalisées en France dans le cadre du système de santé français, ainsi, seuls les articles les plus pertinents pouvant être extrapolés à notre système de santé, ont été sélectionnés.

## **2. Résultats**

Il est important de rappeler que la dénutrition est un problème de santé publique de dimension mondiale.

On retrouve plusieurs sous-groupes de patients dénutris ou à risque de dénutrition :

- Patients hospitalisés
- Patients âgés
- Patient avec un état de santé mentale diminué (Alzheimer, Parkinson...)
- Patients dénutris atteints d'une pathologie sous-jacente :
  - Cancer
  - Diabète

- Maladies gastro-intestinales
- Surpoids, obésité
- Conditions nécessitant une chirurgie

Les critères de diagnostic de la dénutrition peuvent varier selon la méthode employée ; comme mentionné précédemment dans la partie 3.1, la principale méthode repose sur la combinaison de l'indice de masse corporelle et la perte de poids.

Les recommandations préconisent, dans un premier temps, de fournir des conseils diététiques, augmenter les apports nutritionnels, enrichir l'alimentation et, après réévaluation du patient, lui proposer une supplémentation nutritionnelle par CNO (44).

Le dépistage de la dénutrition reste encore aujourd'hui un acte trop peu réalisé alors qu'il devrait être conduit de manière systématique. La dénutrition, ou risque de dénutrition, est rarement détectée, rarement traitée et entraîne malheureusement des complications souvent insoupçonnées (45).

## 2.1 *Bénéfices cliniques des compléments nutritionnels oraux*

### 2.1.1 *Statut nutritionnel*

Il existe un consensus sur le fait que les CNO favorisent le maintien et/ou le gain de poids corporel chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition.

L'efficacité des CNO dans l'augmentation de l'apport calorique et protéique, et par conséquent du poids corporel, a été démontrée à la fois en milieu hospitalier et en milieu communautaire.

Une revue systématique portant sur 62 études regroupant 10 187 participants, étudiant l'utilisation de CNO chez la personne âgée dans les établissements de santé, nous permet de constater (18,44,46,47) :

- un bénéfice sur la prise de poids d'une supplémentation nutritionnelle orale par rapport aux groupes contrôles (absence de CNO ou de collations)
- 32 des études présentées, ont rapporté, versus contrôle, que les CNO augmentent l'apport quotidien en protéines et/ou en calories alors que 6 études ne montrent aucun effet.

Dans une revue systématique, réalisé par Cawood et al en 2012, sur 36 essais contrôlés randomisés portant sur les CNO à haute teneur en protéines, on constate que les CNO ont augmenté de façon significative - par rapport aux témoins - l'apport calorique quotidien, l'apport protéique et la prise de poids (47).

Enfin, les CNO sont également utilisés pour augmenter l'apport en vitamines et minéraux.

Dans un essai contrôlé randomisé chez des patients résidant en maison de retraite, ces derniers ont été répartis au hasard entre supplémentation CNO et placebo (48). L'apport alimentaire a été évalué chez 66 patients. Il a été constaté que le groupe CNO a vu augmenter de manière significative son statut vitaminique et minéral par rapport au groupe placebo, jusqu'à une normalisation conforme aux valeurs de références.

Il est donc correct d'admettre que les CNO améliorent l'état nutritionnel des patients dénutris ou à risque de dénutrition.

Néanmoins, il est important de tenir compte que les CNO sont à utiliser en complément d'une alimentation normale, en aucun cas, ils ne peuvent remplacer un apport alimentaire quotidien.

Nous nous sommes ensuite intéressés au rapport entre l'apport calorique supplémentaire et la diminution de l'appétit de la prise alimentaire habituelle. Lors d'une étude réalisée en France, sur 12 patients âgés en légère dénutrition, il a été constaté que l'administration de CNO n'a pas affecté la consommation spontanée d'aliments sur 24 heures, malgré une augmentation de l'apport calorique et protéique (49). Le faible taux de patients dans cette étude est dû aux patients éliminés pour cause de troubles mentaux et de manifestations de leur maladie supplémentaires. Ayant un nombre de patients et une période d'analyse courte, nous avons cherché une étude avec des résultats plus significatif. La robustesse de l'étude ENNIGME - étude observationnelle prospective - réalisée en 2020 France sur 191 patients âgés dénutris, 133 patients sous CNO et 58 sans CNO, nous permet d'analyser l'impact de la prise du CNO sur l'appétit (50). Après 6 mois de suivi, on observe une amélioration de l'appétit significativement plus élevée dans le groupe sous CNO.

Ainsi, une supplémentation en CNO, standard et hyperprotéique, permet d'augmenter les apports en énergie, en protéines, en vitamines et minéraux sans affecter la prise alimentaire chez la personne âgée.

### 2.1.2 *Mortalité*

Une seconde certitude scientifique est l'augmentation significative du risque de mortalité lié à l'état de dénutrition des patients. En effet, lors d'une étude multirégionale conduite en 2008, dans 12 pays d'Europe et du Moyen-Orient, comprenant 5 051 patients hospitalisés dans différents services hospitaliers (chirurgie, médecine interne, oncologie, soins intensifs, gastro-entérologie et gériatrie) et suivis durant toute la durée de leur séjour à l'hôpital (51), il a été démontré que les patients présentant un risque de dénutrition avaient plus de complications post-opératoires, effectuaient un séjour plus long en milieu hospitalier et étaient soumis à un taux de mortalité plus élevé que chez les autres patients, 12% vs 1%. Ainsi, la dénutrition ou le risque de dénutrition augmente le risque de mortalité. Il est donc raisonnable de penser que la prévention par CNO chez ces patients, selon les prescriptions médicales adaptées à leur état de santé, devrait réduire les taux de mortalité.

Une revue systématique de la littérature, réalisée par Elia et al en 2016, prend en compte cinq études méta-analyse chez des patients admis à l'hôpital pour une chirurgie abdominale. Ces études montrent de manière significative un bénéfice clinique pour les patients consommant un CNO par rapport à l'absence de CNO (52).

En revanche, ces mêmes auteurs ont évalué l'impact de la prise de CNO en communauté et dans un établissement de soins de longue durée : on constate cette fois-ci, un bénéfice non-significatif de la prise de CNO (53).

L'impact des CNO sur la mortalité est difficile à évaluer dans la mesure où les études réalisées ont des niveaux de qualités différents, avec des protocoles très hétérogènes. Nous nous intéressons ici principalement aux effets des CNO, néanmoins, les interventions entre milieu hospitalier versus communauté comprennent parfois d'autres éléments, tels que des conseils diététiques, une supplémentation en vitamine D ou en calcium. De plus, nous constatons dans les données, que les types de CNO n'étaient pas les mêmes dans les deux études. Comme nous l'avons vu

précédemment, les patients dénutris sont pour la plupart des patients ayant une dénutrition associée à une pathologie, cela renforce notre point précédent mentionnant qu'il faut prendre en compte l'environnement pathologique, l'état de santé du patient, et l'environnement de prise en charge du patient afin d'analyser les réels effets des CNO sur la mortalité.

### 2.1.3 Morbidité

Nous allons à présent nous intéresser à la morbidité ; il s'agit de l'ensemble des effets subséquents à une maladie ou un traumatisme. Ce sont principalement des répercussions délétères et durables sur la santé.

Dans le cas de la dénutrition, les patients dénutris ou présentant un risque de dénutrition sont plus susceptibles de subir des événements indésirables ou de souffrir de certains troubles médicaux que les patients bien nourris. Les complications d'hospitalisation, les infections, les escarres, l'ostéoporose sont le plus souvent associées à la dénutrition ou au risque de dénutrition.

En effet, Schneider et al, à travers une étude portant sur 630 patients dénutris hospitalisés en France, a montré une corrélation entre la dénutrition et le taux d'infection nosocomiale, 11,3 % des patients non à risque ont connu des complications, contre 30,6 % des patients à risque (54). Il est donc nécessaire de réaliser un dépistage de la dénutrition afin de réduire la prévalence d'infection nosocomiale.

Les CNO présentent des avantages évidents en termes d'allègement de la charge de morbidité liée à la dénutrition ou risque de dénutrition. Cawood et al, 2012, ont démontré que les CNO à haute teneur en protéines (>20% de l'apport énergétique total) ont permis une réduction des taux de complication, une réduction des réadmissions à l'hôpital et une amélioration du poids corporel chez les patients présentant une dénutrition ou risque de dénutrition (47). Néanmoins, nous devons là encore, prendre en compte le type de CNO utilisé. L'étude ne permet pas d'analyser la différence entre CNO à haute teneur en protéine et CNO normo protéique, dit standard (<20% de l'apport énergétique total).

Si nous nous intéressons à présent à la durée d'hospitalisation, dans la revue systématique d'Elia et al, 2016, les auteurs constatent que dans 10 des 12 études, la durée de séjour était plus courte de

deux jours pour les groupes sous CNO par rapport au groupe contrôle sans CNO (52). Dans cette étude, ce sont des CNO de type normo protéique qui ont été utilisés.

Nous nous sommes intéressés à la différence d'utilisation entre CNO à haute teneur en protéine et CNO normo protéique car les patients dénutris sont souvent associés à un risque plus élevé d'apparition d'escarres, et d'après une étude de Stratton et al, il y a une amélioration de la cicatrisation des escarres suite à l'utilisation de CNO hyperprotéiques, comprenant un taux en protéines plus important que les types standards (55).

Les CNO permettent donc de réduire la charge de morbidité associée à la dénutrition ou risque de dénutrition. Il est important de dépister les patients à risque afin d'éviter les complications.

Il serait intéressant d'approfondir ce point en analysant dans une même étude la différence d'impact sur les complications entre CNO hyperprotéique et CNO normo protéique.

#### *2.1.4 Bénéfices fonctionnels*

La dénutrition a également un impact négatif sur l'état fonctionnel des patients dans de nombreux contextes, que ce soit à l'hôpital, en maison de soins ou à la maison. Les paramètres qui sont observés pour évaluer l'état fonctionnel des patients comprennent les activités de la vie quotidienne, la masse et la fonction musculaires, la force de préhension, la fragilité, la sarcopénie, les fonctions cognitives ainsi que les chutes et les fractures.

D'après l'étude de Salvi et al, réalisée en 2008, sur 275 patients âgés hospitalisés, le déclin de l'état fonctionnel suivi sur 12 mois, s'est avéré être significativement plus grave chez les patients à risque de dénutrition que chez ceux qui ne l'étaient pas (56). Dans une autre étude, réalisé par Jacobsen et al, conduite en 2016, sur 120 patients admis dans un service de gériatrie, leur état nutritionnel était significativement corrélé à la sarcopénie et à leur performance physique (57).

Il est acquis qu'un apport plus élevé en protéine chez les patients âgés est significativement associé à une perte moindre de la masse corporelle maigre. Une étude réalisée chez 2016 patients suivis pendant 3 ans montre que les patients sous suppléance protéique ont perdu moins de masse corporelle maigre que les patients avec un faible apport en protéine (58).

La dénutrition a donc un impact négatif important sur l'état fonctionnel. Cet impact peut être atténué par un suivi et une prise en charge nutritionnelle, et la prescription de CNO.

Dans une étude prospective observationnelle menée en Espagne, par Dangin et al, sur 91 patients âgés fragiles résidant en maison de retraite, plus de 50% des patients bénéficiant d'une intervention associant exercice physique et CNO ont vu leurs performances physiques s'améliorer après 6 semaines d'intervention (59).

Ainsi, l'utilisation appropriée de CNO a permis d'améliorer la mobilité des personnes âgées.

A la suite de cette constatation, nous nous sommes intéressés à la composition des CNO en acides aminés essentiels et leurs effets sur la force musculaire.

### **Focus sur les acides aminés essentiels (AAEs)**

Si nous nous intéressons davantage aux types d'acides aminés essentiels utilisés dans les CNO plusieurs recommandations ont été publiées :

Il y a au total vingt acides aminés qui composent les protéines musculaires. Neuf sur ces vingt acides aminés sont considérés comme des AAEs et comprennent l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine. Ces AA sont dit « essentiels » car ils ne peuvent pas être produits par le corps humain en quantité physiologiquement significative et doivent donc être ingérés pour avoir alimentation équilibrée (60).

Ces AAEs sont indispensables pour certaines fonctions de l'organisme, telles que la synthèse protéique, la réparation des tissus et le renforcement de l'immunité. Parmi ces neuf AAEs, trois sont des acides aminés à chaînes ramifiées « Branched-Chain Amino Acid » (BCAA) : la leucine, l'isoleucine et la valine. Ces BCAA permettent l'augmentation de la masse musculaire et la prévention de la fonte musculaire en activant les voies biochimiques de l'organisme qui stimulent la synthèse des protéines musculaires.

Selon l'OMS, les besoins quotidiens en BCAA indispensables pour faire face à la perte normale du métabolisme et du renouvellement des protéines chez l'adulte en bonne santé sont les suivants : valine 26 mg/kg masse corporel/jour – isoleucine 20mg/kg masse corporel/ jour – leucine 39 mg/kg masse corporel/jour (20).

Ces besoins peuvent être accrus chez les personnes âgées et les personnes à risque de dénutrition.

Dans ces trois BCAA, la leucine est la plus puissante pour stimuler la synthèse des protéines musculaires indique que 2,5g à 2,8g de leucine par repas doivent être fournis aux adultes âgés en bonne santé pour atteindre le seuil anabolique en protéines alimentaires (61).

Ainsi, nous pouvons retrouver, sur le marché des CNO, de plus en plus de produits hyper-protéinés qui comprennent des protéines de haute qualité, riches ou enrichis en acides aminés essentiels tel que la leucine, afin d'améliorer la force musculaire des personnes âgées.

## *2.2 Bénéfices sur la qualité de vie*

Bien que les effets de la dénutrition sur les bénéfices cliniques des patients âgés soient bien établis, peu d'études ont été menées sur la relation entre dénutrition et qualité de vie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la qualité de vie « comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétude » (62). La santé contribue à la qualité de vie, et l'impact réel de la santé et de la maladie sur la qualité de vie est connu sous le nom de qualité de vie liée à la santé. L'évaluation de la qualité de vie chez les personnes âgées comprend les capacités physiques, cognitives, émotionnelles, comportementales, et l'énergie. Dans la majorité des études pour l'analyse de la qualité de vie, les aspects physiques et mentaux sont analysés séparément utilisant le critère EQ-5D (questionnaire validé pour mesurer la qualité de vie lié à la santé, utilisant le QALY (Quality Adjusted Life Years)) (63).

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

**MOBILITÉ**

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

**AUTONOMIE DE LA PERSONNE**

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

**ACTIVITÉS COURANTES** (exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

**DOULEURS / INCONFORT**

- Je n'ai ni douleur ni inconvient
- J'ai des douleurs ou un inconvient léger(ères)
- J'ai des douleurs ou un inconvient modéré(es)
- J'ai des douleurs ou un inconvient sévère(s)
- J'ai des douleurs ou un inconvient extrême(s)

**ANXIÉTÉ / DÉPRESSION**

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire un X sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

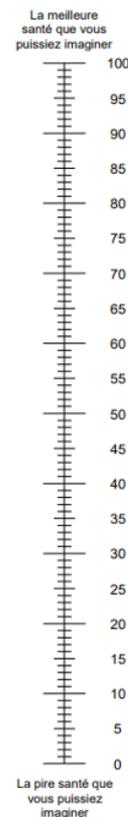


Figure 16 : questionnaire EQ-5D-5L (63)

Une revue systématique réalisée par Rasheed et al, 2013, de 30 publications, incluant 3 309 patients âgés a montré que les personnes souffrant de dénutrition sont significativement plus susceptibles d'avoir une mauvaise qualité de vie tant sur le plan physique que mental (64).

Ainsi, il semblerait que les interventions nutritionnelles avec utilisation de CNO aient un impact sur la qualité de vie. La même revue systématique (64), comprenant des études interventionnelles et observationnelles sur des patients de 65 ans et plus, identifie 13 études où l'on constate une amélioration significative de la qualité de vie, en faveur de l'intervention nutritionnelle par rapport au groupe contrôle. Cependant, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité des méthodes d'études incluses.

Parsons et al, dans une étude randomisée réalisée en 2017, sur 104 patients dénutris résidants en maison de retraite, se sont intéressés aux effets des CNO vs les conseils diététiques sur la qualité de vie. La qualité de vie, mesurée avec le questionnaire EQ-5D sur 12 semaines, était

significativement plus élevée dans le groupe sous CNO que dans le groupe recevant uniquement des conseils diététiques (65).

Cette étude présente toutefois des limites, l'intervention n'a pas été réalisée en aveugle, ce qui a pu influencer les résultats positifs pour le groupe CNO.

Il serait intéressant de faire une étude supplémentaire comparant groupe CNO, groupe conseils diététiques et groupe sans intervention, avec un échantillon plus important de patients, sur une période plus longue et dans des conditions de vie différentes, en institution, à l'hôpital, à domicile, afin de pouvoir mieux évaluer et mieux comparer les résultats.

En s'intéressant davantage à la qualité de vie des patients, il est indispensable de prendre en compte l'observance dans les critères de l'étude. En effet, l'observance est un élément clé afin d'obtenir les bénéfices des CNO.

### *2.2.1 Focus sur l'observance et le rôle du pharmacien*

Comme précédemment mentionné dans la Partie I, point 3.2, on définit l'observance par la quantité de CNO consommée par rapport à la quantité prescrite. Il est indispensable de s'intéresser à l'observance, qui est le principal facteur limitant à l'efficacité de la thérapie nutritionnelle.

La mauvaise observance est due à divers facteurs liés ou non au patient (66) :

- La pathologie : les perceptions de la maladie par le patient et le professionnel de santé peuvent être différentes.
- Le traitement : la polymédication, les différentes formulations galéniques, les différents noms de marque et les ajustements fréquents de la prescription, peuvent perturber voir perdre le patient dans son traitement et ainsi contribuer à une baisse de l'observance.
- Les troubles cognitifs, la démence, le faible statut socio-économique, les difficultés de la pratique, l'état dépressif, etc. du patient peuvent affecter l'observance.
- La relation « professionnels de santé et patient » : Le bon déroulement du projet thérapeutique peut être entravé par l'absence d'empathie, de communication ou d'information entre le patient et son soignant, l'intervention de multiples acteurs (médecins, pharmaciens, infirmiers, aidants), ainsi que par le manque d'implication du patient dans la décision thérapeutique.

- Le patient : les patients placés sous CNO sont des patients avec généralement peu d'appétit, avec une altération du goût, sous traitement anticancéreux, patients âgés, patients avec des troubles du comportement alimentaire.
- Les CNO : goût métallique des protéines, saveurs sucrées, manque de variété et texture épaisse ne favorisent pas la consommation.

Dans une étude portant sur 40 patients réalisée en Angleterre en 2005, Lad H et al. se sont penchés sur les variables affectant l'apport en CNO des personnes âgées. Seules 43% des personnes âgées dénutries ont consommé plus de 80% de la quantité de CNO recommandée par le professionnel de santé. Dans cette étude, l'observance était influencée principalement par des critères intrinsèques au produit : la saveur, le goût, la texture, la quantité à boire, la préférence personnelle mais également par le mode de vie (67).

Hubbard et al, dans une revue systématique incluant 46 études ont étudié les facteurs influençant positivement l'observance (68) :

- Type d'étude - on constate que l'observance est plus élevée lorsqu'elle est réalisée dans le cadre d'une étude clinique versus lors de la pratique clinique. C'est un résultat auquel l'on peut s'attendre avec un biais de sélection, les sujets participent volontairement à l'étude.
- Type de CNO - l'observance est positivement liée à l'apport calorique apporté par le CNO.

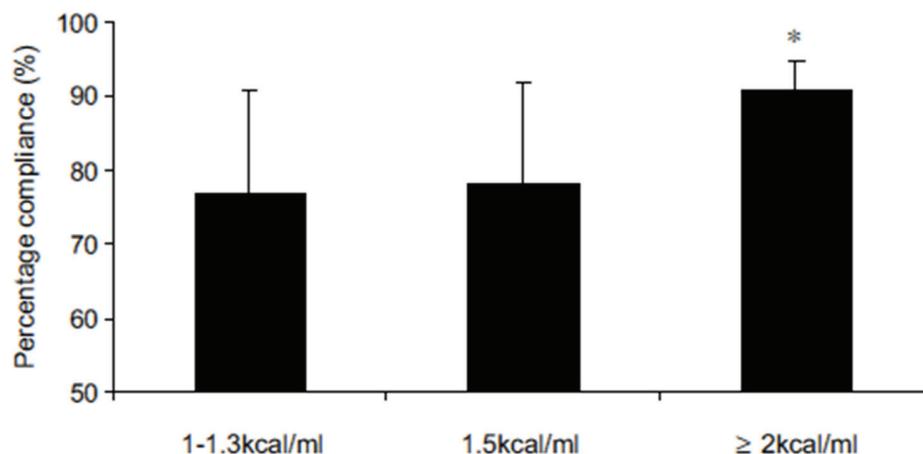


Figure 17 : Comparaison du pourcentage d'observance entre les différentes catégories de CNO selon leurs apports caloriques (68).

“Compliance was significantly greater with ONS of nutrient density  $>2$  kcal/mL ( $N=8$ ) ( $*p<0.05$ ) compared with 1-1.3 kcal/mL ( $N=21$ ) or 1.5 kcal/mL ( $N=12$ ) ONS.”

« L’observance était significativement plus importante avec CNO de densité nutritive  $>2$  kcal/mL ( $N=8$ ) ( $*p<0,05$ ) comparativement à 1-1,3 kcal/mL ( $N=21$ ) ou 1,5 kcal/mL ( $N=12$ ) d’ONS. »

- Variété - les CNO avec plusieurs variétés de saveurs augmentent l’observance

Par conséquent, l’observance est un problème multiple qui n’est pas seulement lié aux patients. Les industriels ont bien compris cela et offrent des gammes larges de saveurs de leurs produits. Les professionnels de santé doivent prendre des mesures supplémentaires, en plus de la prescription et délivrance afin d’assurer une observance optimale de leur patient. Par exemple, le fait d’expliquer à une personne âgée qu’elle a la possibilité de fractionner son CNO en petits volumes et effectuer plusieurs prises tout au long de la journée, au moment du petit-déjeuner, de déjeuner et de goûter, est un conseil simple qui permet d’améliorer l’observance (69).

Médecins, pharmaciens, infirmiers, nutritionnistes, aidants, ainsi que les industriels ont un rôle majeur à jouer dans le suivi des patients, leur qualité de vie et l’innovation produit, avec amélioration des saveurs, des variétés de produits, de l’hyperconcentration permettant la réduction de volume consommé et des conseils apportés.

### 2.3 Bénéfices économiques des CNO

Nous allons dans cette partie nous intéresser au rapport médico-économique, qui devient de plus en plus important dans les soins de santé pour contenir les coûts et maintenir la qualité des soins.

Le fardeau économique mondial de la dénutrition ou du risque de dénutrition est considérable.

Le coût de la dénutrition non liée à la maladie ou le risque de dénutrition est difficile à estimer, il y a peu de données disponibles dans la littérature. En revanche, le coût de la dénutrition liée à une pathologie est décrit dans plusieurs études.

L’étude réalisée par Inotai et al en 2012, publiée à l’ESPEN, explique le modèle réalisé par les auteurs afin d’estimer les coûts directs des soins de santé de la dénutrition comprenant

l'augmentation de la mortalité et la réduction de la qualité de vie exprimées en année de vie ajustées à la qualité de vie QALY (70). Les dix maladies prises en compte dans le modèle sont : accident vasculaire cérébral, maladie coronarienne, cancer du sein, cancer colorectal, cancer de la tête et du cou, bronchopneumopathie chronique obstructive, démence, dépression, troubles musculosquelettiques et pancréatite chronique. Les résultats du modèle montrent que le coût direct de la dénutrition associée à une de ces pathologies a été estimé à plus de 31 milliards d'euros, responsable de 5,7 millions d'années de vie perdues et 9,1 millions de QALYs en un an. La valeur monétaire de pertes de QALY est estimée en multipliant la perte de QALY par l'analyse coût-efficacité de la personne, l'OMS recommande le calcul  $2 \times$  produit intérieur brut/habitant (71) . Nous pouvons constater que les coûts liés à la dénutrition sont, depuis un certain temps, largement reconnus.

Après avoir présenté les coûts globaux de la dénutrition nous nous sommes intéressés aux sources de coûts. Le coût direct de la dénutrition est principalement dû à l'augmentation de la durée du séjour à l'hôpital et à l'augmentation des taux de réadmissions à l'hôpital.

Dans une étude cas-témoins réalisée en Europe sur 1346 adultes dénutris (selon l'IMC, perte de poids récente) appariés à des témoins non dénutris, la durée moyenne de séjour était significativement plus longue pour les patients dénutris. Effectivement, elle était de 15,1 jours versus 12,2 jours chez les témoins non dénutris (72).

Dans une autre étude cas-témoins conduite chez 818 patients hospitalisées, les patients atteints de dénutrition étaient significativement plus susceptibles d'être réadmis dans les 15 jours suivant la sortie par rapport aux patients non dénutris, 17% de réadmissions vs 9% (73).

Cette même étude montre que les coûts de prise en charge sont significativement plus élevés pour ces patients dénutris par rapport aux patients non dénutris.

En conclusion, le poids économique de la dénutrition est principalement dû à l'utilisation accrue de ressources dans :

- les durées de séjour à l'hôpital
- les fréquences de réadmissions
- le traitement des comorbidités et les prises en charge diverses, telles que les escarres
- les visites de médecins généralistes

- les soins de longue durée et de suivi

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intervention nutritionnelle par CNO démontre des avantages cliniques, qui améliorent la morbidité et l'état fonctionnel du patient, ce qui entraîne en premier lieu moins d'admissions, de réadmissions à l'hôpital et une durée d'hospitalisation plus courte, entraînant par conséquent une utilisation moindre de ressources.

La revue systématique réalisée par Elia et al, en 2016 (52), met en évidence le rapport coût-efficacité d'utilisation des CNO versus non-utilisation de CNO en milieu hospitalier :

- Analyse des coûts, montre que l'utilisation de CNO entraîne une économie par rapport au groupe contrôle.
- Analyse du rapport coût-efficacité, est en faveur de l'utilisation des CNO, c'est-à-dire, à la fois moins coûteux et plus efficace que la non-utilisation de CNO.

L'étude ENNIGME - étude observationnelle prospective - réalisé par Seguy et al, en 2020 en France, nous permet de noter que les coûts de santé étaient inférieurs (264€) dans le groupe avec prescription de  $CNO \geq 500 \text{ kcal/j}$ , versus le groupe avec  $CNO < 500 \text{ kcal/j}$  (839€). De plus, le risque d'hospitalisation est réduit de 3 à 5 fois lorsque l'apport en  $ONS \geq 30 \text{ g}$  de protéines/jour ou  $\geq 500 \text{ kcal/jour}$ , respectivement (50).

Ainsi, nous constatons que les coûts d'utilisation des CNO sont compensés par les bénéfices cliniques apportés mais seulement si l'intervention nutritionnelle apporte une quantité suffisante de protéine et calorie.

En maison de soin et en ville, une étude observationnelle réalisée par Arnaud-Battandier et al, en France, chez 378 patients atteints de dénutrition, âgés de plus de 70 ans et pris en charge par leur médecin généraliste a révélé que les coûts de soins de santé par patient sur 12 mois étaient inférieurs de 195€ dans le groupe bénéficiant d'une fréquence plus élevée d'intervention nutritionnelle par CNO hypercalorique et hyperprotéique versus les patients ne bénéficiant pas de cette intervention (74). Les économies sont principalement dues à la réduction des coûts de réadmission à l'hôpital et des visites et soins infirmiers.

Ainsi, l'utilisation de CNO est économiquement très intéressante pour le payeur en milieu hospitalier, afin de réduire les futurs coûts liés à la non prise en charge de la dénutrition.

En conclusion, l'impact des DADFMS sur le système de santé est double : d'une part des avantages cliniques qui améliorent la morbidité, l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients ; d'autre part, un avantage économique médié par la réduction des coûts d'hospitalisation, comprenant la réduction de la durée de séjour, la réduction du taux de réadmission et la réduction de complication. En milieu hospitalier ou en ville, une intervention nutritionnelle adaptée permet une économie de coûts notable pour le système de santé et une amélioration de l'état nutritionnel des patients.

### **3. Discussion**

#### *3.1 Synthèse de l'impact des DADFMS*

Nous avons vu dans ce travail que la prévalence de dénutrition, qu'elle soit au niveau hospitalier ou en ville est élevée et est un problème de santé publique de dimension mondiale. Il existe un consensus clair sur l'importance du dépistage nutritionnel des patients à l'hôpital et en soins de longue durée. Bien que les critères de diagnostic varient, ils reposent principalement sur la combinaison de perte de poids, indice de masse corporelle et perte de masse musculaire. La thérapie nutritionnelle par DADFMS et notamment CNO est un élément important de gestion de la dénutrition ou le risque de dénutrition. Non prise en charge, la dénutrition ou le risque de dénutrition, a un impact avéré et démontré sur l'état clinique des patients, leur qualité de vie et a également un impact considérable sur les coûts des soins de santé. Comme nous l'avons vu, diverses études cliniques ont montré que ces effets peuvent être atténués avec la prescription d'un traitement nutritionnel adéquat, adapté à chacun des patients.

#### *3.2 Limites*

Globalement, il est important de prendre en compte dans notre analyse que nous nous sommes intéressés seulement aux DADFMS compléments nutritionnels oraux et lors de nos recherches, nous avons trouvé peu d'études spécifiques à cette catégorie et plus spécifiquement peu d'études réalisées dans le système de santé français. Pour ces raisons, nous avons inclus dans notre travail des études réalisées en dehors du système de santé français dont nous avons extrapolé les analyses. Nous avons également seulement retenu les études en français et en anglais, ce qui a pu exclure

certaines études pertinentes pour notre sujet. Pour analyser les articles avec les méthodologies les plus robustes possibles, nous avons utilisé des articles publiés dans la revue *Clinical Nutrition* d'ESPEN. Un point important à souligner est que les articles datent pour la plupart de plus de 5 ans. Ceci s'explique pour diverses raisons. Le secteur de la nutrition médicale est, et reste, un petit secteur même si en croissance. Les industriels du secteur investissent mais ne conduisent pas fréquemment d'études. Les produits de nutrition médicale ont beaucoup progressé dans les dernières années, mais les recommandations en elle-même de la prise en charge nutritionnelle restent inchangées. Les études publiées témoignent essentiellement de résultats positifs de la thérapie nutritionnelle et de leurs répercussions cliniques et fonctionnelles. Des études plus approfondies pourraient être conduites afin de faire progresser la catégorie davantage et apporter des preuves plus robustes. Nous sommes donc conscients que notre étude peut comporter plusieurs biais. D'une part, les méta-analyses peuvent faire l'objet de biais de publication avec une surreprésentation d'études aux résultats positifs. D'autres parts, les études n'utilisaient pas les mêmes protocoles de diagnostic de la dénutrition ou le même type de CNO - à savoir à haute teneur en protéine ou non. Nous pouvons également, constater la présence de biais de sélection, certaines études ont été réalisées avec des patients pluri-pathologiques et dénutris et d'autres études avec des patients dénutris uniquement. Nous avons aussi des biais de mesure, dans certaines études où les auteurs ont notifié que les patients ne suivent pas strictement leur prescription de CNO. Enfin on observe une hétérogénéité d'observance dans les études qui rend l'interprétation des conclusions plus difficiles à établir.

### 3.3 *Perspectives*

Ce travail ouvre à de nombreuses perspectives dans la prise en charge des personnes dénutries. Nous nous sommes intéressés à l'amélioration de la connaissance des pharmaciens d'officine sur les DADFMS, plus particulièrement les CNO, les conseils et l'accompagnement qu'ils peuvent fournir aux patients et/ou aidants. Comment le pharmacien d'officine peut aider à améliorer l'observance des patients ?

Les missions du pharmacien d'officine sont en pleine évolution, la vaccination, le renouvellement d'ordonnance, le dépistage et les entretiens pharmaceutiques. Sa position au plus proche du patient

fait de lui un maillon clé du domaine de la prévention, dépistage, suivi, accompagnement patient et collaboration avec les autres professionnels de santé.

Lors de nos recherches, nous avons pu constater dans l'étude observationnelle, prospective ENNIGME, réalisée en France sur 191 patients âgés dénutris, 133 patients sous CNO et 58 sans CNO, que le risque d'hospitalisation et les coûts de santé étaient inférieurs dans le groupe CNO, seulement si l'observance des patients était d'au moins 83,5% (75). Il est clair qu'une bonne observance impacte le bénéfice médical des CNO pour les patients.

En étant proche du patient, le pharmacien peut échanger avec celui-ci, identifier les situations à risque de dénutrition, suivre l'état nutritionnel et effectuer une évaluation préliminaire des apports alimentaires. Ces premiers échanges offrent la possibilité de transmettre ces informations au médecin généraliste qui pourra ensuite terminer le dépistage, poser un diagnostic et initier une potentielle prescription.

Le pharmacien a également un rôle à jouer lors de la dispensation. Comme nous l'avons vu dans la partie 3.2, la délivrance se fait en deux temps. Le médecin généraliste réalise une prescription pour un mois, et sur cette prescription le pharmacien ne dispense que pour une durée de 10 jours. Le pharmacien doit respecter le taux de protéine ou de calorie indiqué sur la prescription, mais il a la possibilité de délivrer le produit le plus approprié au patient : liquide ou semi-liquide, sucré ou salé, goût le plus apprécié... mais également en termes de composition : avec ou sans lactose ou sans gluten, ou autres conditions spécifiques.

Après 10 jours, le patient ou l'aidant, revient chez le pharmacien pour la deuxième délivrance. Le pharmacien voit donc plusieurs fois le patient ou l'aidant du patient sur un mois, ce qui lui permet de valider le produit initial et si nécessaire de l'adapter, de contrôler la tolérance, l'observance et de le conseiller sur la bonne utilisation des CNO.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les causes de non-observance sont multiples et ne sont pas seulement liées aux patients. La pathologie, l'état psychologique et moteur du patient, le traitement médical annexe, la relation soignant-patient mais également la texture du CNO, sa composition, la quantité à consommer par jour et la durée du traitement nutritionnel impactent l'observance.

La qualité des échanges pharmacien-patient ou pharmacie-aidant est importante pour comprendre le contexte de la prescription en général et du CNO en particulier, pour expliquer l'importance de la prescription, conseiller au mieux sur la consommation des produits et améliorer l'observance.

Si le patient est facilement écœuré, le pharmacien peut par exemple adapter le volume de prise des CNO en conseillant des petits volumes concentrés ; il peut également conseiller une prise répartie sur la journée ; il peut informer de la possibilité de chauffer ou de réfrigérer le CNO selon les préférences individuelles. Il peut aussi proposer un produit correspondant à la condition du patient, intolérance au lactose, intolérance au gluten, avec ou sans fibres, sans sucre ou adapté aux problèmes de déglutition.

Une meilleure connaissance de cette catégorie de produits permet un meilleur accompagnement des patients, d'assurer un niveau d'observance élevé et de garantir l'utilité de la prise en charge nutritionnel. Professionnels de santé, patient, aidant et système de santé français en seraient tous bénéficiaires.

Néanmoins, le pharmacien d'officine ne peut réaliser ce rôle de suivi, d'accompagnement et de collaboration seulement s'il est informé sur les DADFMS, plus particulièrement les CNO. Les principales formations effectuées sont faites par le biais de la faculté de pharmacie, de diplômes universitaires, de conférences ou de formations par les industriels.

Les formations à la faculté restent très globales sur la nutrition et l'existence des DADFMS. Il y a peu d'apprentissage approfondi de la dénutrition et de la thérapie nutritionnelle. Les pharmaciens sont principalement informés par les délégués pharmaceutiques des entreprises. Ces types de formations permettent de rester à jour sur les nouveautés, de connaître les variétés de gamme de produit, cependant il s'agit tout de même de formations à visée commerciale, ce qui peut susciter des conflits d'intérêts.

Il y a pourtant un réel intérêt pour un outil simple dans la pratique du pharmacien afin d'être mieux formé, mieux accompagné dans le suivi nutritionnel des patients et pouvoir échanger de façon facilitée avec le médecin généraliste. De plus, il est important de notifier que la gestion du temps à l'officine est un point majeur également. L'outil devrait être facilement accessible et rapide d'utilisation.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes documentés sur les perspectives futures de la prise en charge des personnes dénutries, notamment les personnes âgées.

L'OMS lance un ensemble d'outils pour accompagner les professionnels de santé à améliorer la qualité des soins apportés aux personnes âgées (76).

Dans les outils, nous trouvons une application numérique, appelée ICOPE « Integrated Care for Older People » qui fournit des conseils pratiques pour répondre aux besoins des personnes âgées et de leurs aidants. Le programme s'adresse aux patients de 60 ans et plus, autonomes et vivant dans leur domicile. Le test peut être réalisé en auto-évaluation ou avec l'aide d'un professionnel de santé ou aidant.

Le programme ICOPE se présente en 6 domaines principaux :

- Mémoire
- Mobilité
- Nutrition
- Vision
- Audition
- État psychologique

Pour chaque domaine, 5 étapes sont définies :

1. Dépistage
2. Évaluation
3. Plan de soin personnalisé
4. Fléchage du parcours de soin et suivi du plan d'intervention
5. Implication des collectivités et soutien aux aidants

Si une fragilité est dépistée, une deuxième étape d'évaluation s'enclenche puis un suivi personnalisé est mis en place.

Voici ci-dessous le détail des étapes clés pour la catégorie « Nutrition » :

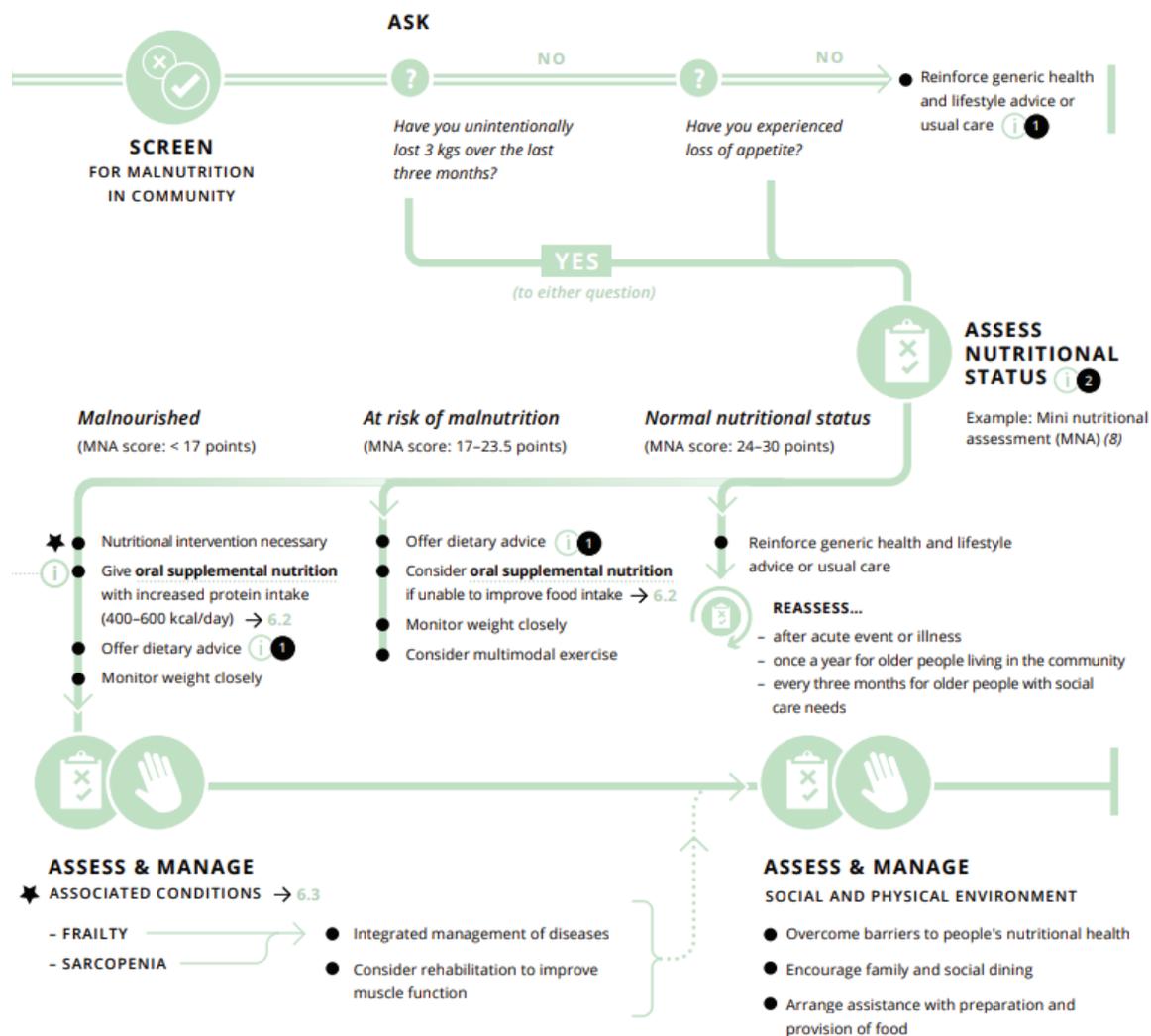


Figure 18 : Parcours de soin pour la prise en charge de la dénutrition (76)

En France, le programme est actuellement implémenté par la Région Occitanie – Pyrénées/Méditerranée au sein du Gérontopôle de Toulouse. Il a permis de former plus de 3 000 professionnels de santé sur la prise en charge globale des personnes âgées. De janvier 2020 à mai 2022, 18 572 patients d'un âge moyen de 75 ans ont intégré le programme. Dès l'étape 1 Dépistage, 92,6% ont reçu une alerte dans un des 6 domaines. 19,1% en nutrition, ce qui correspond à 3 268 patients. Les étapes 2 et 3 ont permis de mettre en place des plans de soin personnalisés, le domaine avec le plus de plan de soins était la mobilité à 81,4%, le deuxième domaine était la nutrition à

77,4%. Les constatations du programme ICOPE montrent qu'une intervention précoce permet de mettre en œuvre des interventions rapides et personnalisées pour prévenir la perte d'autonomie chez la personne âgée et prévenir les effets négatifs de la dénutrition (77). L'objectif national est d'étendre le programme et d'en faire bénéficier davantage de personnes âgées (78).

Ainsi, nos conclusions précédentes sur l'importance du dépistage, d'un critère de diagnostic fixe et commun et d'une prise en charge personnalisée font partie intégrante du programme ICOPE. Comme nous l'avons introduit en Partie I - 3.1, les personnes âgées représentent une part très importante de la population mondiale. L'INSEE projette que la part des personnes âgées d'au moins 60 ans va se renforcer pour représenter plus d'un tiers de la population totale à horizon 2070 (39). Les personnes âgées étant plus concernées par les problèmes de dénutrition et les plus touchées par les maladies chroniques ou autres pathologies, elles nécessitent donc une prise en charge nutritionnelle adaptée.

Il s'agit d'un enjeu majeur pour le système de santé que de maximiser la prise en charge nutritionnelle des patients. Correctement suivis, ils peuvent être plus autonomes et moins dépendants des soins. Les professionnels de santé et aidants traitent souvent d'abord la maladie et ne disposent pas toujours de formation ou de conseils pour reconnaître et gérer efficacement le déclin des capacités fonctionnelles des patients avant l'enclenchement de la spirale de la dénutrition. Avec un meilleur accompagnement permettant d'identifier les risques, ils pourront fournir des soins nutritionnels appropriés.

Le test réalisé dans la Région Occitanie a permis de constater qu'une fois mis en place ce programme bénéficie aux professionnels de santé, patients et aidants.

Ainsi, un accompagnement global tel que l'ICOPE, favorise un vieillissement en bonne santé de façon simplifiée et moins coûteuse.

Nous nous sommes intéressés aux différentes parties prenantes du programme ICOPE. D'une part l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'assurance maladie qui assurent les financements ; d'autre part, les sociétés savantes spécialisées dans la nutrition telles que ESPEN et EuGMS qui donnent leur soutien et permettent un relai de l'information de ce programme. Comme nous l'avons vu précédemment, la formation des professionnels de santé est assurée par les industriels experts de la catégorie. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressées au rôle des Medical Science

Liaisons (MSL) qui ont fait leur apparition dans le monde pharmaceutique. Ces derniers sont des professionnels hautement qualifiés qui ont une formation scientifique approfondie et une expérience dans le domaine de la santé. Ils assurent la formation continue des professionnels de santé, en fournissant les dernières avancées et connaissances du domaine. En organisant des séminaires, des webinaires en collaboration avec les sociétés savantes, les industriels et parfois les universités, ils permettent de changer la relation « professionnels de santé et industriels », Cette collaboration est stratégique pour le futur afin de développer la catégorie, d'innover en produits et services, d'approfondir l'apprentissage qui contribue à améliorer les bénéfices pour le système de santé.

## Conclusion

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales sont des produits de nutrition spécialisée se situant à la frontière entre l'aliment et le médicament.

Nous avons, dans un premier temps, présenté les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, les différentes catégories, leur cadre réglementaire et les principaux acteurs afin de comprendre les tendances des marchés dans lesquelles elles sont utilisées.

Dans un second temps, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales afin d'étudier leurs bénéfices cliniques, leurs bénéfices sur la qualité de vie des patients et leurs bénéfices économiques dans notre système de santé. Nous nous sommes concentrés sur un seul type de denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales : les compléments nutritionnels oraux.

Notre analyse nous a permis de mettre en évidence qu'une prise en charge nutritionnelle adaptée des patients dénutris ou à risque de dénutrition permet une amélioration de l'état clinique des patients, de leur qualité de vie tout en présentant un avantage économique pour le système de santé. Nous avons constaté que l'efficacité des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales en termes de réduction du risque d'hospitalisation et du coût de santé est dépendante de l'observance des patients.

Les pharmaciens, médecins, diététiciens, infirmiers et aidants jouent un rôle clé dans la thérapie nutritionnelle. La position du pharmacien d'officine qui est proche du patient et qui a l'opportunité d'échanger avec ce dernier peut assurer un rôle de dépistage, de surveillance et d'amélioration de l'observance.

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales sont peu enseignées dans les études de santé. Avec un statut réglementaire qui se différencie des médicaments et des dispositifs médicaux, elles sont par conséquent moins connues par les professionnels de santé que ces derniers.

Il existe aujourd'hui des programmes de formation mis en œuvre par les industriels et les sociétés savantes spécialisés dans la nutrition qui sont centrés sur la dénutrition ou le risque de dénutrition. Nous sommes aujourd'hui à un tournant pour cette catégorie de produits et l'étude de leurs bénéfices pour le système de santé. Afin d'atteindre cet objectif, les pistes de réflexion envisagées sont les suivantes :

- Approfondir la formation des professionnels de santé via les industriels et les sociétés savantes. L'enseignement devrait être fait de manière impartiale en s'appuyant sur des études avec des méthodologies pertinentes pour démontrer l'avantage médico-économique sur le marché français. Ces formations pourraient être réalisées par le biais de « medical science liaison ».
- Des outils de prise en charge, déployés par l'organisation mondiale de la santé, sont actuellement en phase de test. Ils donnent des résultats encourageants démontrant qu'une prise en charge globale de la dénutrition a un impact positif pour les patients et pour le système de santé.

Tous les professionnels de santé sont concernés par les enjeux de la dénutrition et tous peuvent y contribuer et plus spécifiquement les pharmaciens d'officine.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : Hans-Martin SPÄTH

Signature:



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **21 MARS 2023**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



## Bibliographie

1. European commission. Food for special medical purposes [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: [https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/specific-groups/food-special-medical-purposes\\_en](https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/specific-groups/food-special-medical-purposes_en)
2. Den Boer A, Boesveldt S, Lawlor JBen. How sweetness intensity and thickness of an oral nutritional supplement affects intake and satiety. *Food Qual Prefer.* 1 janv 2019;71:406-14.
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2017;36(1):49-64.
4. Stippler D, Bode V, Fischer M, Kollex K, Rohde E, Tisowsky B, et al. Proposal for a new practicable categorization system for food for special medical purposes - Enteral nutritional products. *Clin Nutr ESPEN.* déc 2015;10(6):e219-23.
5. Nutricia. Mon alimentation par sonde [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.monalimentationparsonde.be/Adultes/Starten-met-sondevoeding/Stap-1-Het-kiezen-van-de-sonde>
6. Les différents types de sondes [Internet]. Entérale à domicile. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.enteraledomicile.fr/comprendre-la-nutrition-enterale/les-differents-types-de-sondes/>
7. Bouton de gastrostomie SFNCM [Internet]. SNFCM. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=bouton+de+gastrostomie+SFNCM&hl=fr&sxsrf=APwXEddWe3Qk3phvJcGILSOqPgvtvs-egA:1680084759300&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi-5ZS684D-AhXTUqQEHaREcQsQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1379&bih=739&dpr=2#imgsrc=aELVgNlaBipjsM](https://www.google.com/search?q=bouton+de+gastrostomie+SFNCM&hl=fr&sxsrf=APwXEddWe3Qk3phvJcGILSOqPgvtvs-egA:1680084759300&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi-5ZS684D-AhXTUqQEHaREcQsQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1379&bih=739&dpr=2#imgsrc=aELVgNlaBipjsM)
8. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
9. LEEM. Le parcours du médicament [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>
10. Normes officielles | CODEXALIMENTARIUS FAO-WHO [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/fr/>
11. DGCCRF. Allégations nutritionnelles et de santé-economie.gouv [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
12. DGCCRF. Point sur les denrées destinées à une alimentation particulière-economie.gouv [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/point-sur-denrees-destinees-a-alimentation-particuliere>

13. Office des publications de l'Union européenne. Règlement délégué (UE) 2016/128-Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/foods-for-special-medical-purposes.html>
14. LOI n° 2023-171 du 9 mars 2023 - Légifrance [Internet]. Légifrance. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000047281777/>
15. ANSES. Avis de l'Anses relatif à une demande d'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels en cas de dénutrition des personnes âgées atteintes de sarcopénie [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-une-demande-d%C3%A9valuation-dune-denr%C3%A9e-alimentaire-destin%C3%A9e-%C3%A0-des-fins>
16. DGCCRF. Publication Journal officiel-Diététique-economie.gouv [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/publications/juridiques/panorama-des-textes/Dietetique-regime>
17. Centre National de Formation en Sécurité et Environnement. Méthode HACCP hygiène alimentaire [Internet]. Formation Hygiène Alimentaire Haccp. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://formation-haccp.info/methode-haccp/>
18. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr Edinb Scotl. févr 2019;38(1):10-47.
19. EFSA. Dietary Reference Values for nutrients Summary report [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/e15121>
20. WHO/FAO/UNU expert consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
21. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr Edinb Scotl. déc 2014;33(6):929-36.
22. DGCCRF. Étiquetage des denrées alimentaires : nouvelles règles européennes-déclaration nutritionnelle UE 1169/2011 INCO [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/etiquetage-des-denrees-alimentaires-nouvelles-regles-europeennes>
23. ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014sa0072.pdf>

24. Assurance maladie. Liste des Produits et des Prestations : Fiche [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p\\_code\\_tips=1188000&p\\_date\\_jo\\_arrete=%25&p\\_menu=FICHE&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1188000&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI)
25. Haute Autorité de Santé. Avis de la CNEDiMTS [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5969\\_INFASOURCE\\_03\\_septembre\\_2019\\_\(5969\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5969_INFASOURCE_03_septembre_2019_(5969)_avis.pdf)
26. Haute Autorité de Santé. Règlement intérieur de la CNEDiMTS [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/reglement\\_interieur\\_cnedimts\\_cd\\_2021\\_07\\_15\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/reglement_interieur_cnedimts_cd_2021_07_15_vf.pdf)
27. Ministère de la Santé et de la Prévention. Semaine nationale de la dénutrition du 12 au 20 novembre 2021 : tous mobilisés [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/semaine-nationale-de-la-denuitration-du-12-au-20-novembre-2021-tous-mobilises>
28. Haute Autorité de Santé FF de nutrition. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70ans et plus [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368\\_recommandations\\_denuitration\\_pa\\_cd\\_20211110\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denuitration_pa_cd_20211110_v1.pdf)
29. Haute Autorité de Santé FF de nutrition. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277\\_recommandations\\_rbp\\_denuitration\\_cd\\_2019\\_11\\_13\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitration_cd_2019_11_13_v0.pdf)
30. Agence profession santé pour Nestlé Health Science. La dénutrition, un enjeu de santé publique insuffisamment identifié et traité [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/sites/default/files/2020-07/Info1-La-denuitration-septembre.pdf>
31. Pr Agathe Raynaud-Simon. Dénutrition : la reconnaître et la soigner – SFGG [Internet]. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). 2022 [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/denuitration-la-reconnaitre-et-la-soigner-itv-du-pr-agathe-raynaud-simon/>
32. Haute Autorité de Santé. Dénutrition chez la personne âgée (>70ans) et aide à la prescription des compléments nutritionnels oraux [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denuitration-aide-prescription-cno\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denuitration-aide-prescription-cno_assurance-maladie.pdf)
33. Nestlé Health Science. Bonnes pratiques de prescription des CNO [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/professionnel-sante/medecins-generalistes-bonnes-pratiques-prescription-cno>
34. Société Francophone Nutrition clinique et métabolisme. Guide compléments nutritionnels oraux nouveau cadre de prescription [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur:

[https://www.sfnm.org/images/stories/ENC\\_Brochure\\_Guide\\_d%C3%A9nutrition\\_M%C3%A9dG%C3%A9n\\_vdif%20f\\_0113.pdf](https://www.sfnm.org/images/stories/ENC_Brochure_Guide_d%C3%A9nutrition_M%C3%A9dG%C3%A9n_vdif%20f_0113.pdf)

35. Légifrance. Décret n°2006-975 du 1 août 2006 portant code des marchés publics. [Internet]. 2006 [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000264576/>
36. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
37. Ministère des solidariés et de la santé. Programme National Nutrition Santé PNNS 2019-2023 [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf)
38. Décision du 25 janvier 2023 fixant le tarif de responsabilité et le prix limite de vente au public (PLV) - Légifrance [Internet]. Légifrance. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047282242>
39. Insee. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
40. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021 [Internet]. l'Assurance Maladie. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>
41. Alexandra Chopard. Les CNO au beau fixe [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2021 [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/les-cno-au-beau-fixe>
42. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. avr 2018;113(4):481-517.
43. GERS GIE. Donnée Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques - chiffres clés [Internet]. GERS. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gie-gers.fr/nos-analyses/>
44. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee)
45. Marais ML. Malnutrition in older persons: underestimated, underdiagnosed and undertreated. *South Afr J Clin Nutr*. 2017;30(2):4-6.
46. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 avr 2009;(2):CD003288.

47. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev.* 1 avr 2012;11(2):278-96.
48. Manders M, de Groot CPGM, Blauw YH, Dhonukshe-Rutten R a. M, van Hoeckel-Prüst L, Bindels JG, et al. Effect of a nutrient-enriched drink on dietary intake and nutritional status in institutionalised elderly. *Eur J Clin Nutr.* oct 2009;63(10):1241-50.
49. Irvine P, Mouzet JB, Marteau C, Sallé A, Genaitay M, Favreau AM, et al. Short-term effect of a protein load on appetite and food intake in diseased mildly undernourished elderly people. *Clin Nutr.* 1 oct 2004;23(5):1146-52.
50. Seguy D, Hubert H, Robert J, Meunier JP, Guérin O, Raynaud-Simon A. Compliance to oral nutritional supplementation decreases the risk of hospitalisation in malnourished older adults without extra health care cost: Prospective observational cohort study. *Clin Nutr.* 1 juin 2020;39(6):1900-7.
51. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, et al. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr.* 1 juin 2008;27(3):340-9.
52. Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr.* 1 avr 2016;35(2):370-80.
53. Elia M, Normand C, Laviano A, Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in community and care home settings. *Clin Nutr.* 1 févr 2016;35(1):125-37.
54. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr.* juill 2004;92(1):105-11.
55. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 1 août 2005;4(3):422-50.
56. Salvi F, Giorgi R, Grilli A, Morichi V, Espinosa E, Spazzafumo L, et al. Mini Nutritional Assessment (short form) and functional decline in older patients admitted to an acute medical ward. *Aging Clin Exp Res.* août 2008;20(4):322-8.
57. Jacobsen EL, Brovold T, Bergland A, Bye A. Prevalence of factors associated with malnutrition among acute geriatric patients in Norway: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 6 sept 2016;6(9):e011512.
58. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2008;87(1):150-5.
59. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* févr 2001;280(2):E340-8.

60. Lopez MJ, Mohiuddin SS. Biochemistry, Essential Amino Acids [Internet]. StatPearls. 2022 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>
61. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 1 août 2013;14(8):542-59.
62. Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie)
63. Available EQ-5D versions – EQ-5D [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/all-eq-5d-versions/>
64. Rasheed S, Woods RT. Malnutrition and quality of life in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. mars 2013;12(2):561-6.
65. Parsons EL, Stratton RJ, Cawood AL, Smith TR, Elia M. Oral nutritional supplements in a randomised trial are more effective than dietary advice at improving quality of life in malnourished care home residents. *Clin Nutr*. 1 févr 2017;36(1):134-42.
66. Galmiche M, Alessandrini E, Eyrault E, Kotovtchikhine A, Palomba K, Dorigny B, et al. Influence de la concentration des compléments nutritionnels oraux sur leur observance et les apports protéino-énergétiques des patients hospitalisés : résultats d'une étude randomisée en cluster. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2014;28:S32-3.
67. Lad H, Gott M, Gariballa S. Elderly patients compliance and elderly patients and health professional's, views, and attitudes towards prescribed sip- feed supplements. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(5):310-4.
68. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr*. 1 juin 2012;31(3):293-312.
69. Stange I, Bartram M, Liao Y, Poeschl K, Kolpatzik S, Uter W, et al. Effects of a Low-Volume, Nutrient- and Energy-Dense Oral Nutritional Supplement on Nutritional and Functional Status: A Randomized, Controlled Trial in Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc*. 1 août 2013;14(8):628.e1-628.e8.
70. Inotai A, Nuijten M, Roth E, Hegazi R, Kaló Z. Modelling the burden of disease associated malnutrition. *E-SPEN J*. 2012;7(5):e196-204.
71. World Health Organization, Baltussen RMPM, Adam T, Tan-Torres Edejer T, Hutubessy RCW, Acharya A, et al. Making choices in health : WHO guide to cost-effectiveness analysis [Internet]. 2003 [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42699>
72. Pernicka E, Wilson L, Bauer P, Schindler K, Ljungqvist O, Hiesmayr M. Malnutrition assessed by BMI and weight loss causes increased length of hospital stay. Results of the nutrition day study. *Clin Nutr Suppl*. 31 déc 2010;5:168-168.

73. Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr.* juin 2012;31(3):345-50.
74. Arnaud-Battandier F, Malvy D, Jeandel C, Schmitt C, Aussage P, Beaufrère B, et al. Use of oral supplements in malnourished elderly patients living in the community: a pharmaco-economic study. *Clin Nutr.* 1 oct 2004;23(5):1096-103.
75. Simon AR, Guérin O, Marty J, Bonhomme C, Coplo C, Gautry J, et al. ENNIGME : étude non-interventionnelle de l'impact économique de la prise en charge nutritionnelle par compléments nutritionnels oraux (CNO) chez des personnes âgées dénutries en ambulatoire. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 oct 2016;64:S281.
76. WHO. Integrated care for older people (ICOPE): guidance for person-centred assessment and pathways in primary care [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-FWC-ALC-19.1>
77. Nestlé Health Science. ESPEN 2022 - Appetite and weight loss data from ICOPE WHO program in France, Prof. M-E Soto-Martin [Internet]. Youtube. 2022 [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=kpa70gtevjE>
78. ARS occitanie. ICOPE - Un programme pour prévenir la dépendance [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/icope-un-programme-pour-prevenir-la-dependance>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**MARTIN Pauline**

**Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, patients dénutris ou à risque de dénutrition : réglementation, bénéfices cliniques et économiques en France.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 86p.

**RESUME**

Comment les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales se développent-elles en France ? Et comment les compléments nutritionnels oraux impactent-ils notre système de santé ? Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales comprennent les compléments nutritionnels oraux et la nutrition entérale. Elles sont conçues pour alimenter des patients qui, en raison d'une pathologie particulière, d'un trouble ou d'une maladie donnée, ont des besoins nutritionnels qui ne peuvent pas être satisfaits en consommant des denrées alimentaires ordinaires. Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales étudiées ont récemment vu leur réglementation changer. Le système de santé est favorable à la prise en charge nutritionnelle. Dans le cadre du Programme National Nutrition Santé, les professionnels de santé voient leur rôle se renforcer dans la prise en charge et dans le parcours de soin des patients dénutris. Nous avons constaté que les compléments nutritionnels oraux ont des bénéfices cliniques, des bénéfices sur la qualité de vie des patients et des bénéfices économiques pour notre système de santé. Afin d'accroître ces bénéfices, il serait pertinent de renforcer la formation des professionnels de santé et plus particulièrement celle des pharmaciens d'officine.

**MOTS CLES**

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales ; Compléments nutritionnels oraux ; Dénutrition

**JURY**

M. SPÄTH Hans-Martin, MCU, HDR

Mme GOUDABLE Joelle, PU-PH

Mme CHAIB Samira, PhD, Responsable Affaires Scientifiques et Réglementaires Nestlé Health Science

Mme FORTIER BEAULIEU Bertille, Docteure en pharmacie, Consultante en digital health sciences

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 14 avril 2023

**CONTACT**

joelle.goudable@univ-lyon1.fr