



Maisons-Alfort, le 11 juillet 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, pour les besoins nutritionnels des patients en situation de stress inflammatoire et oxydant.

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 20 novembre 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 novembre 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment destiné à des fins médicales spéciales, présenté comme « pour les besoins nutritionnels des patients en situation de stress inflammatoire et oxydant ».

Le produit est un supplément sous la forme d'un module poudre, incomplet du point de vue nutritionnel, à ajouter à un soluté complet de nutrition entérale par sonde (gastrique, duodénale ou jéjunale). Le produit est présenté comme un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales et est soumis aux dispositions des arrêtés du 20 septembre 2000, du 5 juin 2003 et du 9 novembre 2004¹. Il est présenté par le pétitionnaire comme « destiné aux patients en soins intensifs, pour s'adapter aux besoins nutritionnels de patients en situation d'agression : stress inflammatoire et oxydant, agressions comme une intervention chirurgicale, un traumatisme, une sepsis ou des brûlures. »

Le produit est disponible sous la forme de portions de 16 g de poudre (64 Kcal), apportant 0,8 g de glucides, 0,16 g de lipides insaturés, 15 g de protéines (contenant notamment 12 g de glutamine et 2,6 g de cystéine), 20 mg de sodium, 140 mg de vitamine C, 19,4 mg (29 UI) de vitamine E, 1013 µg de bêta-carotène, 6 mg de zinc et 50 µg de sélénium (sous forme de sélénate de sodium). La posologie est fixée à 2 modules par jour selon la prescription médicale. Le produit ne peut être utilisé qu'avec un soluté de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire.

Les allégations revendiquées sont : « le module poudre aide à limiter la réponse inflammatoire et à combattre le stress oxydant chez les malades en phase critique » ; et « contient un mélange d'acides aminés et d'antioxydants aidant à maintenir le rôle de barrière et la fonction immunitaire de la muqueuse intestinale et favorisant le système antioxydant ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 30 mars 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

En ce qui concerne les données techniques :

Les résultats des analyses microbiologiques après addition du produit dans le soluté de nutrition par sonde sont fournis et n'appellent pas d'observations particulières. Il n'est toutefois indiqué ni l'origine des matières premières ni les résultats des analyses des substances indésirables.

¹ Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
Arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière ;
Arrêté du 9 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation du produit :

La durée maximale d'utilisation conseillée n'est pas précisée. Or, les patients auxquels le produit est destiné effectuent généralement des séjours hospitaliers prolongés (plusieurs mois). Aucune indication n'est donnée concernant les critères qui vont justifier la décision d'arrêt d'utilisation du produit ou le relais avec un autre produit.

Le pétitionnaire réalise des calculs de simulation avec l'apport de 2 modules du produit et 2000 kcalories de nutrition par sonde. Ce calcul est acceptable, un patient de réanimation recevant souvent moins de 2000 kcalories par voie entérale en raison de l'intolérance digestive de ces malades, en particulier lors de la phase précoce de l'agression. Le pétitionnaire n'a pas envisagé l'éventualité d'apports intraveineux (par voie parentérale) en parallèle pour certains nutriments dont le sélénium, le zinc, les vitamines C et E, le bêta-carotène ou la glutamine, alors que cette pratique est courante dans certains services de soins intensifs et de réanimation.

En ce qui concerne la population cible :

La population ciblée par le pétitionnaire comprend tout malade hospitalisé en réanimation, en cas de stress inflammatoire et oxydant, ou suite à une agression (intervention chirurgicale, polytraumatisme, sepsis grave ou brûlures graves, etc).

En ce qui concerne la tolérance du produit :

L'osmolarité maximale, en prenant en compte l'utilisation conjointe des solutés de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire, est de 615 mOsm.kg^{-1} , osmolarité élevée mais comparable à celle d'autres produits d'alimentation par sonde déjà sur le marché. Toutefois, une forte osmolarité peut être à l'origine d'une intolérance digestive, situation fréquente dans la population cible. Le pétitionnaire a réalisé un test de tolérance, contrôlé et ouvert, pendant au moins 5 jours chez 21 patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure de l'œsophage, l'estomac ou le pancréas. Dans le groupe contrôle, les patients sont alimentés exclusivement avec le produit de nutrition entérale du pétitionnaire. Dans le groupe test, les patients reçoivent la même nutrition entérale, supplémentée avec un module du produit. Les traitements sont administrés de façon aléatoire immédiatement après l'intervention chirurgicale. Selon le pétitionnaire, le produit a été bien toléré, les douleurs abdominales sont de fréquence identique dans les 2 groupes et le nombre de fécès par jour est plus faible dans le groupe test que dans le groupe contrôle, toutefois les données chiffrées ne sont pas fournies (notamment la significativité). Par ailleurs, la population testée n'est qu'une catégorie très particulière des malades susceptibles de recevoir ce produit, et correspond à la catégorie la moins grave.

En ce qui concerne l'efficacité du produit :

Tout patient hospitalisé en réanimation développe, suite à l'agression initiale, une réaction afin de rétablir l'homéostasie, qui se traduit par des modifications majeures de nombreuses fonctions de l'organisme. Plus l'agression est sévère, plus l'ampleur de la réponse est élevée, mettant parfois en cause le pronostic vital du malade. Cette réaction à l'agression est à l'origine d'un hypercatabolisme conduisant à un état de dénutrition et à une diminution notable de l'immunité. Au cours de la réaction à l'agression, il est observé, entre autres, une production de radicaux libres et une diminution de l'activité des divers systèmes antioxydants, une diminution du pool de glutamine et d'autres acides aminés.

La supplémentation proposée par le pétitionnaire vise à rétablir soit le pool de glutamine, soit l'activité antioxydante. Le glutathion (GSH) joue un rôle important dans l'activité antioxydante, car il peut directement jouer un rôle dans l'élimination d'espèces réactives de l'oxygène, ou servir de substrat pour des activités enzymatiques liées à la défense face au stress oxydant (cas de la GSH peroxydase). Ce produit est novateur, associant 7 nutriments qui, pris individuellement, ont un intérêt potentiel chez les malades agressés. Le choix de l'utilisation de sélénium, de bêta-carotène et des vitamines C et E est justifié par le pétitionnaire par leurs propriétés antioxydantes, même si, comme le reconnaît le pétitionnaire, ces éléments peuvent devenir dans certaines conditions nettement prooxydants *in vivo* et *in vitro*. Il faut noter que la plupart des études citées par le pétitionnaire ont été faites *in vitro* ou sur modèles animaux.

Glutamine : elle est précurseur de GSH, substrat énergétique, précurseur pour la synthèse des nucléotides, modulateur pour la synthèse du monoxyde d'azote radicalaire, et activateur de synthèse protéique dans les entérocytes. Plusieurs études ont analysé l'effet d'une supplémentation par voie intraveineuse ou entérale de glutamine chez les patients de réanimation. Il semble admis, bien que cela porte encore à discussion (Alpers, 2006), que l'apport de glutamine par voie intraveineuse à des concentrations élevées ($> 0,2 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) soit associé à une diminution

de la mortalité, à une diminution des complications infectieuses et de la durée de séjour en postopératoire. En revanche, l'efficacité de l'administration de glutamine par voie entérale reste controversée (Buchman, 2001 ; Novak *et al.*, 2002 ; Alpers, 2006).

Cystéine : les raisons de son incorporation dans le produit sont liées à son rôle de précurseur du GSH. En effet, une partie relativement élevée de la cystéine est utilisée pour la synthèse de GSH, dont les concentrations peuvent être abaissées en situation de dénutrition. Dans un modèle de sepsis chez le rat, l'apport exogène de cystéine prévient la baisse des réserves de l'organisme et maintient la synthèse de GSH (Malmezat *et al.*, 1998).

Vitamines C et E, zinc, bêta-carotène : des études réalisant une supplémentation de courte durée (2 à 3 semaines) semblent montrer une efficacité supérieure de l'apport intraveineux par rapport à l'apport entéral (Berger, 2006). Les études concernant les suppléments en ces nutriments sont encore trop insuffisantes pour pouvoir émettre des recommandations.

Sélénium : un apport intraveineux est associé à une diminution de la mortalité des patients de réanimation, lorsqu'il est supérieur à 500 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ et lorsque la supplémentation en sélénium n'est pas associée à d'autres micronutriments (Heyland *et al.*, 2005). En revanche, l'apport par voie entérale ne permet pas d'influencer le taux d'infection, de mortalité et la durée de séjour (Heyland *et al.*, 2005 ; Avenell *et al.*, 2004).

Il n'y a donc pas de consensus scientifique pour admettre que chacun de ces nutriments, pris indépendamment ou en association, en nutrition entérale, présente un intérêt pour ces patients. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité nutritionnelle de ce mélange de nutriments apportés par voie entérale et aucune donnée ne permet de savoir si ce mélange est adapté aux besoins nutritionnels des patients agressés. Le pétitionnaire déclare prévoir une étude clinique sur le produit, sans précisions sur le protocole. Par ailleurs, aucune étude de biodisponibilité n'a été effectuée.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi du produit :

Les calculs et simulations présentés par le pétitionnaire sont basés sur la somme des composés présents dans le produit et dans le soluté complet de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire. Les simulations du pétitionnaire donnent un apport maximum par voie entérale de :

Glutamine (29,2 à 31,8 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$) : le seul effet indésirable d'une supplémentation parentérale en glutamine (d'environ 20 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$) a été une augmentation du taux des enzymes hépatiques, qui cesse après arrêt de l'administration (Hornshy-Lewis *et al.*, 1994). La supplémentation par voie entérale de glutamine, jusqu'à 60 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$, n'a pas montré d'effet indésirable (Déchelotte *et al.*, 1991 ; Hankard *et al.*, 1996). Cependant, comme l'indique le pétitionnaire, une certaine prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance hépatique grave.

Cystéine (5,7 à 7,9 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$) : une étude d'un supplément d'acides aminés par voie entérale, apportant 6,1 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ de cystéine, ne décrit pas d'effet secondaire (Mansoor *et al.*, 2007). Une dose unique de cystéine (5 ou 10 g) entraîne des nausées chez l'homme sain (Carlson *et al.*, 1989). Dans l'étude de Tribble (1989), une dose d'environ 3 g de cystéine produit chez les patients cirrhotiques une élévation marquée des concentrations plasmatiques de cystéine, suggérant que le métabolisme de la cystéine est altéré dans cette situation. La sécurité d'apport en cystéine ne paraît donc pas certaine.

Vitamine C (473 à 503 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) : pour des doses élevées de vitamine C (200 à 1000 mg en une dose unique), on observe une saturation des transporteurs intestinaux et une excrétion urinaire. La limite de sécurité française pour la vitamine C se situe à des valeurs relativement élevées (supérieures à 500 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) (Martin *et al.*, 2001). Un des risques liés à l'excès de vitamine C est un risque d'activité prooxydante pour des doses de 500 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ (Podmore *et al.*, 1998). Toutefois, des études cliniques de supplémentation à plus de 1 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ pendant des durées variables (jusqu'à 3 ans) ne montrent pas d'effets secondaires (Bendich et Langseth, 1995).

Vitamine E (67 à 71 mg équivalent tocophérol $\cdot\text{j}^{-1}$) : la toxicité aiguë de la vitamine E reste faible même si un apport élevé de vitamine E, qui augmenterait le risque hémorragique chez les patients recevant un antivitamine K, est à éviter chez ces patients (Martin *et al.*, 2001).

Zinc (32 à 35 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) : une étude a rapporté une augmentation des pertes urinaires de zinc chez des patients ayant subi un traumatisme crânien (McClain *et al.* 1986). La dose apportée par le produit est supérieure à la limite de sécurité définie au niveau européen par le Scientific committee on food (SCF), qui est de 25 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ pour l'adulte sain, de 18 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ pour les enfants de 11 à 14 ans².

² Opinion of the Scientific committee on food on the tolerable upper intake level on zinc. 5 mars 2002

Sélénium (200 à 214 µg.j⁻¹) : des études réalisées chez des malades de réanimation sur de courtes périodes avec ces nutriments à des doses parfois supérieures (jusqu'à 500 µg.j⁻¹) n'ont pas montré de toxicité. Des études cliniques chez des patients ayant subi divers traumatismes ou brûlures ont montré des pertes de sélénium dans les urines (Berger *et al.*, 1996). La dose limite de sécurité européenne est fixée par le SCF à 300 µg.j⁻¹ chez l'adulte sain, et à 200 µg.j⁻¹ chez les enfants de 11 à 14 ans³.

Bêta-carotène (2000 à 2380 µg équivalent rétinol.j⁻¹) : la somme en équivalent rétinol (ER) du bêta-carotène et de la vitamine A (contenus dans le soluté de nutrition entérale et dans le produit), est équivalente à 4300 µg ER.j⁻¹, qui est inférieure à la valeur de 7500 ER.j⁻¹ susceptible de provoquer des troubles hépatiques (Martin *et al.*, 2001).

Des études réalisant une supplémentation entérale en vitamines C et E, zinc et bêta-carotène de courte durée (2 à 3 semaines), n'ont pas décrit d'effet toxique, alors que d'autres études montrent qu'une supplémentation prolongée pourrait entraîner des effets délétères (Berger, 2006).

En ce qui concerne les allégations :

« Contient un mélange d'acides aminés et d'antioxydants aidant à maintenir le rôle de barrière et la fonction immunitaire de la muqueuse intestinale et favorisant le système oxydant » et « Le module poudre aide à limiter la réponse inflammatoire et à combattre le stress oxydant chez les malades en phase critique ».

Même si les effets liées à certains de ces nutriments pris isolément permettent d'étayer ces allégations, aucun résultat d'étude réalisée avec ce mélange de nutriments ne permet d'accepter ces deux allégations pour le produit.

En ce qui concerne l'étiquetage :

La composition précise du produit ainsi que la valeur énergétique totale sont indiquées. Il est précisé sur l'étiquette que le produit ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans ; le choix de cet âge n'est toutefois pas justifié dans le dossier. L'osmolarité n'est pas indiquée.

En conclusion, l'Afssa considère le concept du produit novateur. Cependant, l'absence d'étude réalisée avec ce mélange de nutriments ne permet pas de conclure quant à l'efficacité nutritionnelle et à la sécurité d'emploi du produit. En effet, aucune donnée scientifique ne permet de préciser que le produit administré en nutrition entérale est adapté aux besoins nutritionnels des patients agressés. L'étude de tolérance présentée par le pétitionnaire est limitée à une catégorie très particulière des patients susceptibles de recevoir ce produit.

L'Afssa estime que :

- des compléments d'information devront être apportés :
 - la sécurité d'emploi des niveaux de glutamine et de cystéine utilisés doit être précisée pour des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale grave ;
 - les indications sur les situations cliniques nécessitant une prise en charge nutritionnelle par le produit doivent être mieux définies, afin de préciser clairement les pathologies pour lesquelles l'utilisation du produit est souhaitable et sûre ;
 - la biodisponibilité des principaux nutriments, la tolérance et l'efficacité du produit dans toutes les situations cliniques envisagées doivent être évaluées par des études cliniques ;
 - l'origine des matières premières, les résultats des analyses des substances indésirables doivent être précisés ;
 - le choix de l'âge limite indiqué sur l'étiquetage (« ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans ») doit être justifié ;
- des précisions doivent être mentionnées sur l'étiquetage :
 - l'osmolarité doit être indiquée ;
 - la durée d'utilisation conseillée est à préciser, ainsi que les critères ou paramètres qui justifient la décision d'arrêt ou de poursuite d'utilisation du produit ;
 - les possibilités d'administration intraveineuse de glutamine, cystéine, sélénium, zinc, bêta-carotène, vitamines C et E associée à la nutrition entérale doivent être précisées.

Par ailleurs, les 2 allégations proposées pour ce produit ne sont pas acceptables.

³ Opinion of the Scientific committee on food on the tolerable upper intake level on selenium. 19 octobre 2000

Bibliographie :

- Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 2006; 130 (2 Suppl 1): S106-16.
- Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: CD003703.
- Bendich A, Langseth L. The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 124-36. Erratum in: *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 398. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 218.
- Berger MM, Cavadini C, Chiolerio R, Dirren H. Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. *J Trauma* 1996; 40: 103-9.
- Berger MM, Shenkin A. Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 711-6.
- Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 25-32.
- Carlson HE, Miglietta JT, Roginsky MS, Stegink LD. Stimulation of pituitary hormone secretion by neurotransmitter amino acids in humans. *Metabolism* 1989; 38: 1179-82.
- Dechelotte P, Darmaun D, Rongier M, Hecketsweiler B, Rigal O, Desjeux JF. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: G677-82.
- Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Effect of glutamine on leucine metabolism in humans. *Am J Physiol* 1996; 271: E748-54.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 327-37.
- Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P, Klang M, Pearlstone D, Brennan MF. L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 268-73.
- Malmezat T, Breuille D, Pouyet C, Mirand PP, Obled C. Metabolism of cysteine is modified during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr* 1998; 128: 97-105.
- Mansoor O, Breuille D, Bechereau F, Buffiere C, Pouyet C, Beaufrere B, Vuichoud J, Van't-Of M, Obled C. Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 30-40.
- Martin, A., Azais-Braesco, V., Bresson, J.L., Couet, C., Cynober, L., Guéguen, L., Lairon, D., Laville, M., Legrand, P., Patureau Mirand, P., Pérès, G., Pieter de Courcy, G., Vidailhet, M. (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, Tec&Doc.
- McClain CJ, Twyman DL, Ott LG, Rapp RP, Tibbs PA, Norton JA, Kasarskis EJ, Dempsey RJ, Young B. Serum and urine zinc response in head-injured patients. *J Neurosurg* 1986; 64: 224-30.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9.
- Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392: 559.
- Tribble DL, Jones DP, Ardehali A, Feeley RM, Rudman D. Hypercysteinemia and delayed sulfur excretion in cirrhotics after oral cysteine loads. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1401-6.

Mots clefs :

Nutrition entérale, agression, dénutrition, antioxydant, glutamine, cystéine, vitamine C, vitamine E, bêta-carotène, zinc, sélénium

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND