

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation d'un mélange nutritif semi-élémentaire liquide et complet, de formule nutritionnelle hypercalorique et hyperprotéinée, pour nutrition entérale par sonde des patients à fonction digestive altérée

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 26 mai 2011 par Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une évaluation d'un mélange nutritif semi-élémentaire liquide et complet, de formule nutritionnelle hypercalorique et hyperprotéinée, pour nutrition entérale par sonde des patients à fonction digestive altérée.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande concerne un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (addfms). Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire liquide et complet, hypercalorique et hyperprotéiné, riche en acides gras oméga 3 et en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), pour la nutrition entérale par sonde.

1.1. Contexte scientifique

La nutrition entérale est une technique d'alimentation artificielle par sonde couramment utilisée en soins intensifs. Elle est indiquée chez des patients dont le tube digestif demeure fonctionnel mais qui ne peuvent se nourrir normalement, ou dans des situations de dénutrition. Les solutions nutritives apportées sont dites élémentaires ou semi-élémentaires lorsque les nutriments sont directement assimilables par l'organisme.

Les mélanges semi-élémentaires apportent des protéines sous forme de peptides, des glucides sous forme de maltodextrines, et des lipides sous forme de TCM, afin de faciliter leur assimilation. Ces mélanges sont dépourvus de fibres alimentaires et leur osmolarité est comprise entre 290 et 400 mOsm.L⁻¹. L'intérêt de ces produits réside en leur absorption sans clivage enzymatique.

La composition nutritionnelle des mélanges semi-élémentaires a fait l'objet de recommandations de sociétés savantes françaises (Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme, SFNEP) et internationales (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN ; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN ; Society of Critical Care Medicine, SCCM). L'apport énergétique recommandé se situe entre 25 et 30 kcal/kg/j pour le patient dénutri, avec un apport protéique d'environ 20 % de l'apport énergétique total. D'un point de vue qualitatif, certains

acides aminés sont indispensables chez le patient agressé (glutamine, acides aminés branchés, acides aminés soufrés) et l'apport doit être adapté dans les situations pathologiques où le métabolisme des protéines et des acides aminés est altéré (insuffisance rénale ou hépatique). La qualité des apports lipidiques, notamment le ratio entre les acides gras polyinsaturés n-6 et n-3, doit également être prise en compte dans les situations d'agression. La SFNEP préconise un rapport n-6 /n-3 entre 2/1 et 3/1 afin de limiter la réaction inflammatoire.

1.2. Contexte réglementaire

Les produits de nutrition entérale sont régis au niveau de l'Union européenne par la directive 1999/21/CE relative aux additifs, transposée en France par l'arrêté du 20 septembre 2000. Ces produits entrent dans la catégorie des aliments complets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres d'une pathologie, un trouble ou une maladie, peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni le 15 décembre 2011, sur la base de deux rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

1.3. Composition du produit

Le produit contient, pour 100 mL :

- 150 kcal ;
- 9,4 g de protéines (soit 25 % de l'apport énergétique) ;
- 14 g de glucides dont 1,4 g de glucides simples (soit 36 % de l'apport énergétique) ;
- 6,5 g de lipides dont 3,8 g d'acides gras saturés, 3,4 g de TCM, 0,65 g d'acides gras monoinsaturés, 1,08 g d'acides gras polyinsaturés, 0,36 g d'acides gras oméga-3 (soit 39 % de l'apport énergétique).

Le produit est exempt de fibres et de lactose et son osmolarité est de 380 mOsm/L.

Le produit est hypercalorique. Le pétitionnaire propose une consommation de 1000 à 1500 mL/j, soit un apport énergétique total compris entre 25 et 30 kcal/kg p.c./j, ce qui correspond aux recommandations dans les situations de dénutrition ou en post-agression.

Le produit, hyperprotéique, apporte 9,4 g/100 mL de protéines, soit 94 à 141 g/j. Ces niveaux sont équivalents à 15 à 25 % de l'apport énergétique journalier, soit 1,2 à 2 g/kg p.c./j, ce qui correspond également aux recommandations.

1.4. Intérêt nutritionnel

Apport protéique

L'apport protéique est composé de lactosérum hydrolysé, une forme peptidique qui répond aux recommandations. Il a par ailleurs été démontré que les peptides ont un effet trophique permettant d'améliorer le maintien de la muqueuse intestinale et de limiter la translocation bactérienne (Baumgart, 2002).

Le pétitionnaire indique que le lactosérum présente une meilleure digestibilité que les autres protéines, du fait de sa solubilité liée à son origine, la coagulation de la caséine. De plus, il souligne la richesse de cette protéine en cystéine, précurseur de glutathion, et l'intérêt de cet acide aminé dans le processus de lutte contre le stress oxydatif. Les besoins en cystéine sont en effet majorés

lors du stress oxydatif et une supplémentation chez ces patients semble améliorer la synthèse des protéines musculaires (Mansoor et al., 2001 ; Mansoor et al., 2007).

Le Comité relève toutefois que le produit est composé d'hydrolysats de lactosérum, et non pas de lactosérum natif. Cette hydrolyse induit la perte de cette propriété de meilleure digestibilité par rapport à une autre protéine. De plus, l'intérêt et l'efficacité des acides aminés de cette protéine restent à démontrer dans des situations d'agression ou chez le patient à fonction digestive altérée.

L'hydrolysate de lactosérum contient environ 6 % de glutamine. Le pétitionnaire souligne l'intérêt de la supplémentation en glutamine apportée par voie entérale sur la morbidité infectieuse chez des polytraumatisés (Houdijk et al., 1998). Il indique par ailleurs que chez des patients brûlés, la supplémentation entérale en glutamine permet de réduire l'incidence des hémocultures positives avec une diminution de la mortalité (Garrel et al., 2003). Plus spécifiquement, la glutamine apportée par le lactosérum favoriserait chez l'animal le gain de poids, l'utilisation de l'azote et l'augmentation des concentrations en glutamine dans le plasma et dans les muscles (Boza et al., 2000).

Le Comité note que les études présentées par le pétitionnaire concernant les effets de l'apport de glutamine *via* l'utilisation du lactosérum ont été menées exclusivement chez le rongeur. Des études sont nécessaires pour prouver l'effet de la glutamine du lactosérum chez l'Homme, en particulier sur la morbidité infectieuse.

Apport glucidique

La source glucidique du produit, sous forme de polymères de glucose sans lactose, répond aux besoins et spécificités nutritionnels des patients ciblés.

Apport lipidique

L'apport lipidique sous forme de TCM permet une digestion indépendante de la formation de micelles mixtes, une voie d'absorption préférentiellement portale (et non par le système lymphatique), et une assimilation et un métabolisme rapides au niveau tissulaire, en particulier hépatique. De plus, l'apport lipidique de ce produit représente 39 % de l'apport énergétique total. Concernant les acides gras oméga-3, leur utilisation est indiquée au cours de différentes situations pathologiques telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les phases post-traumatiques, les brûlures et les soins intensifs chirurgicaux et médicaux. Chez les patients agressés, les oméga-3 présentent des effets bénéfiques par diminution de la mortalité, des infections et de la durée d'hospitalisation (Marik & Zaloga 2008).

Même si peu de données existent quant à l'intérêt de ces acides gras lors d'une altération de la fonction digestive, leur utilisation est justifiée par leur effet anti-inflammatoire au cours de l'agression. Le rapport n-6/n-3 optimal n'a pas été précisément déterminé dans ces situations, mais il semble qu'un rapport 2/1 permette de moduler favorablement l'inflammation (Mizock, 2010). Dans le produit proposé par le pétitionnaire, ce rapport est de 2/1.

Le Comité estime que la composition du produit est suffisamment décrite et répond aux besoins et spécificités des populations en situation de dénutrition et dans l'incapacité de recevoir une alimentation par voie orale.

Il souligne toutefois que l'argumentaire utilisé par le pétitionnaire pour justifier l'utilisation du lactosérum n'est pas approprié.

1.5. Population cible

Le produit est destiné aux patients en situation de malabsorption ou d'intolérance digestive, et aux patients agressés de réanimation. Les indications proposées par le pétitionnaire sont celles nécessitant une nutrition entérale spécifique par sonde (sepsis, brûlé, polytraumatisé, transplanté, postchirurgie, pancréatite aiguë, cancer, syndrome de détresse respiratoire aiguë, intolérance à la nutrition polymérique), et en particulier en nutrition entérale précoce ou en relais de la nutrition parentérale.

Le Comité estime que le produit est adapté à la prévention et au traitement de la malnutrition chez des adultes atteints de pathologies interdisant toute alimentation orale.

1.6. Indications et allégations

Le pétitionnaire propose les indications et les allégations suivantes :

- Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition ;
- Pour la nutrition entérale des patients à fonction digestive altérée et présentant un hypercatabolisme majeur ;
- Nutrition entérale spécifique des patients agressés ;
- Préserve la masse musculaire ;
- Aide à moduler l'inflammation ;
- Préserve l'intégrité et les fonctions immunitaires de la barrière intestinale ;
- Aide à lutter contre le stress oxydatif.

Ces affirmations sont basées sur les résultats d'études réalisées avec d'autres produits de la gamme du pétitionnaire (dont la composition nutritionnelle n'est pas indiquée) ou avec certains des constituants du produit.

Le Comité estime que les allégations « pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition » et « pour la nutrition entérale des patients à fonction digestive altérée » sont justifiées au regard de la formulation du produit qui répond bien aux spécificités et aux besoins nutritionnels particuliers de ces situations pathologiques.

Toutefois, en l'absence d'élément permettant de juger la spécificité du produit dans les situations d'agression, le Comité estime que la mention « nutrition entérale spécifique des patients agressés » n'est pas recevable.

Concernant l'allégation « préserve la masse musculaire », il a été rapporté que le lactosérum, grâce à ses capacités d'assimilation tissulaire et à sa richesse en acides aminés branchés (12 à 14 % de leucine), pouvait favoriser l'anabolisme protéique au niveau du muscle squelettique chez le sujet âgé sain sarcopénique (Walrand, 2005).

Cependant, aucune étude n'a démontré cet effet dans les situations ciblées par le produit, où les apports azotés sont fortement modifiés quantitativement et qualitativement. Le Comité estime donc que cette allégation n'est pas justifiée.

En l'absence d'étude clinique réalisée avec le produit, il n'est pas possible de juger le bien-fondé des allégations « et présentant un hypercatabolisme majeur », « aide à moduler l'inflammation », « préserve l'intégrité et les fonctions immunitaires de la barrière intestinale » et « aide à lutter contre le stress oxydatif ».

1.7. Données technologiques

La liste des matières premières, le procédé de fabrication, les contrôles de qualité sont décrits et n'appellent pas de commentaires du Comité.

Le produit est conditionné en poches de 500 mL, sa péremption est de 12 mois, et il doit être utilisé dans les 24 h après trocardage. Le pétitionnaire ne présente pas les résultats des études de stabilité évoquées dans le dossier.

Le Comité juge insuffisantes les données concernant la stabilité du produit. En particulier, le pétitionnaire n'aborde pas les risques de peroxydation des acides gras oméga-3 contenus dans le produit au cours du stockage.

1.8. Etiquetage

L'étiquetage répond aux exigences réglementaires, il y est notamment indiqué :

- la composition nutritionnelle ;
- les situations dans lesquelles le produit peut être utilisé ;
- les instructions pour la préparation, l'utilisation et le stockage ;
- que le produit doit être utilisé sous contrôle médical ;
- qu'il peut être utilisé comme seule source de nutrition ;
- qu'il ne doit pas être utilisé chez les enfants ;
- qu'il ne doit pas être utilisé par voie parentérale.

Le Comité estime que cet étiquetage est complet mais qu'il devrait faire apparaître de façon plus lisible, en augmentant la taille des caractères, que le produit ne doit pas être utilisé chez les enfants.

1.9. Conclusion du CES

Le Comité estime que le produit est adapté aux patients adultes dénutris présentant une altération de la fonction digestive. Sa composition nutritionnelle répond aux besoins des patients se trouvant dans ces situations pathologiques et le produit est conforme aux exigences réglementaires.

Cependant, les éléments présentés dans le dossier du pétitionnaire sont insuffisants pour juger le bien-fondé des allégations « Préserve la masse musculaire », « Aide à moduler l'inflammation », « Préserve l'intégrité et les fonctions immunitaires de la barrière intestinale », « Aide à lutter contre le stress oxydatif », « Nutrition entérale spécifique des patients agressés » et « présentant un hypercatabolisme majeur ».

Le Comité estime par ailleurs que l'étiquetage devrait faire apparaître de manière plus lisible, en augmentant la taille des caractères, que le produit ne doit pas être utilisé chez les enfants.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Sur la base des conclusions du CES « Nutrition humaine », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, estime que le produit est conforme aux exigences réglementaires et que sa composition nutritionnelle est adaptée aux patients adultes dénutris présentant une altération de la fonction digestive.

Toutefois, en l'absence de justification de certaines des allégations proposées, l'agence ne peut statuer sur la capacité du produit à répondre par sa composition à l'ensemble des revendications effectuées.

De plus, le dossier du pétitionnaire devrait être complété par des données concernant la stabilité des acides gras oméga-3 dans le produit.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ; nutrition entérale ; lactosérum ; dénutrition ; allégation ; peroxydation

BIBLIOGRAPHIE

- Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-94.
- Fraipont V, Neicken C, Oaleed Noordally S, Preiser JC, Bouteloup C. Nutrition entérale : techniques, produits, surveillance et complications. *Questions de Nutrition Clinique (QNC) en réanimation et soins intensifs*. Edition SFNEP et SBNC, 2010, pp 57-69.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-23.
- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006; 25: 260-74.
- Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1980-90.
- Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; American College of Critical Care Medicine; A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37: 1757-61.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
- Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-84.
- Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition* 2010; 26: 701-7.
- Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
- Rees RG, Hare WR, Grimble GK, Frost PG, Silk DB. Do patients with moderately impaired gastrointestinal function requiring enteral nutrition need a predigested nitrogen source? A prospective crossover controlled clinical trial. *Gut* 1992; 33: 877-81.
- Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, Greenberg GR. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut* 1994; 35: 783-7.
- Traité de Nutrition Artificielle de l'Adulte, SFNEP ed, Springer France, 2nde édition, 2001.
- Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 365-85.
- Wischmeyer P. Nutritional pharmacology in surgery and critical care: 'you must unlearn what you have learned'. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 381-8.