

AVIS

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

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

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 24 juillet 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcr) d'une demande d'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.

2. CONTEXTE

Le produit faisant l'objet de cette évaluation est présenté sous la forme d'un module en poudre, incomplet du point de vue nutritionnel. Il est destiné à être ajouté à un soluté complet de nutrition entérale par sonde (gastrique, duodénale ou jéjunale). Il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales 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, un sepsis ou des brûlures ».

Cette demande fait suite à une première évaluation de l'Afssa. Dans son avis du 11 juillet 2007, l'Afssa considérait que : « 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.

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.

L'Afssa estimait également que :

- « des compléments d'informations 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. »

Les compléments d'informations transmis par le pétitionnaire en réponse aux conclusions de l'avis de l'Afssa (2007) font ainsi l'objet de la présente évaluation.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition Humaine » réuni le 20 novembre 2008.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est présenté ci-dessous :

Concernant la sécurité des niveaux d'emploi de glutamine et de cystéine dans le produit pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que la sécurité des niveaux d'emploi de glutamine et de cystéine dans le produit devait être précisée pour des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale grave.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le pétitionnaire fait valoir que le profil métabolique des patients ayant une atteinte hépatique sévère est proche de celui des patients en situation de stress inflammatoire et oxydant, comme par exemple lors de septicémie avec jeûne prolongé (Teran et al. 1995). Ces patients peuvent présenter un bilan azoté négatif. Teran et al. (1995) émettent l'hypothèse qu'une supplémentation en glutamine peut être efficace dans les cas de cirrhose et peut permettre d'atteindre un bilan azoté positif.

L'Anses note que l'argumentaire du pétitionnaire concerne l'intérêt de l'emploi de la glutamine chez les patients en situation de stress inflammatoire et chez les insuffisants hépatiques, et non la sécurité du niveau d'emploi de cet acide aminé dans le produit.

Dans l'article cité par le pétitionnaire (Teran et al. 1995), un paragraphe est dédié à la question de la sécurité d'emploi de la glutamine chez le patient cirrhotique. Ce paragraphe résume une étude réalisée chez le patient cirrhotique montrant que la prise de 20 g de glutamine lors d'un test oral s'accompagne d'un doublement de l'ammoniémie, et se traduit par des altérations des fonctions cérébrales, quoique jugées mineures par les auteurs.

L'Anses note que d'après cette étude, l'augmentation de l'ammoniémie induite par des doses modérées de glutamine (20 g, à comparer aux 12 g de glutamine apportés deux fois par jour par le produit du pétitionnaire, qui s'ajoutent aux 5 à 8 g apportés par les solutés complets de nutrition entérale) chez le patient cirrhotique témoigne du dépassement des capacités métaboliques de détoxication.

Par ailleurs, l'argumentaire du pétitionnaire relatif à la cystéine ne porte pas non plus sur la sécurité du niveau d'emploi de cet acide aminé dans le produit pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais sur l'intérêt de la cystéine chez le rat septique. L'Anses rappelle de plus que certaines études suggèrent un métabolisme altéré de la cystéine chez les patients cirrhotiques, chez qui la prise de 3 g de cystéine entraîne une élévation marquée des concentrations plasmatiques de cystéine (Tribble et al. 1989).

L'Anses estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de démontrer que les niveaux d'emploi de cystéine et de glutamine dans le produit ne présentent pas de risque pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. Or certains résultats de la littérature ne permettent pas d'exclure un risque de dépassement des capacités métaboliques chez ces patients, notamment en ce qui concerne la glutamine. Comme l'indiquait le pétitionnaire dans son dossier initial, une certaine prudence est donc nécessaire. L'Anses estime ainsi que le produit ne devrait pas être utilisé chez ces patients compte tenu de l'absence d'étude à ce sujet.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le pétitionnaire fait valoir qu'une alimentation pauvre en protéines mais supplémentée en acides aminés essentiels est souvent recommandée. Il souligne que la question de la sécurité n'est pas tant celle de l'apport en glutamine mais celle de la charge azotée. Il évoque en outre la publication d'un groupe d'experts (Toigo et al. 2000) suggérant que la cystéine peut être considérée comme un acide aminé conditionnellement indispensable chez les patients en situation d'insuffisance rénale, et indispensable dans les cas d'insuffisance rénale aiguë.

L'Anses note que l'argumentaire du pétitionnaire concerne essentiellement l'intérêt de l'emploi de certains acides aminés chez les patients en situation d'insuffisance rénale, dont la cystéine et la glutamine, et non la sécurité d'emploi de ces acides aminés dans le produit aux doses envisagées par le pétitionnaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme l'indiquait le pétitionnaire dans son dossier initial, une certaine prudence est toutefois nécessaire pour ces patients. L'Anses estime ainsi que le produit ne devrait pas être utilisé chez ces patients compte tenu de l'absence de données permettant de juger de la tolérance de ces acides aminés.

L'Anses note par ailleurs que l'étiquetage du produit présenté par le pétitionnaire dans son dossier initial mentionne que le produit est contre-indiqué pour les patients nécessitant des apports protidiques restreints. Une mention spécifique des patients en situation d'insuffisance rénale et hépatique pourrait être ajoutée.

Concernant les situations cliniques nécessitant une intégration du produit dans la prise en charge nutritionnelle et la définition des populations cibles pour lesquelles le produit peut être utilisé

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que les situations cliniques nécessitant une prise en charge nutritionnelle par le produit devaient être mieux définies, afin de préciser clairement les populations cibles pour lesquelles l'utilisation du produit est souhaitable et sans risque.

Dans le dossier complémentaire, le pétitionnaire indique que le produit est destiné aux populations suivantes : « Patients hypercataboliques : grands brûlés, traumatisme grave, intervention chirurgicale majeure et sepsis ».

Il est difficile de déterminer si la réponse du pétitionnaire concerne ce produit, un produit faisant l'objet d'une évaluation parallèle ou les deux. Si l'on s'en tient aux patients en situation de stress inflammatoire et oxydant, l'Anses souligne la grande hétérogénéité de cette population cible et regrette l'absence de caractérisation précise des besoins des différents types de patients.

Concernant la biodisponibilité des principaux nutriments, la tolérance et l'efficacité du produit

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que la biodisponibilité des principaux nutriments, la tolérance et l'efficacité du produit dans toutes les situations cliniques envisagées devaient être évaluées par des études cliniques.

Dans les compléments d'informations qu'il fournit, le pétitionnaire ne présente pas d'étude clinique réalisée avec le produit. Il indique que les utilisateurs du produit et des délégués médicaux rapportent une bonne tolérance et une préparation facile.

L'Anses réitère sa conclusion selon laquelle les données disponibles, notamment en l'absence d'étude clinique réalisée avec le produit, ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité nutritionnelle et à la tolérance de celui-ci.

Concernant l'origine des matières premières et l'évaluation de la stabilité du produit

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que l'origine des matières premières et les résultats des analyses des substances indésirables devaient être précisés.

L'Anses considère que les compléments d'informations fournis par le pétitionnaire sont satisfaisants.

En ce qui concerne l'évaluation de la stabilité des acides aminés présents dans le produit, le pétitionnaire indique que des tests ont été réalisés sur des lots pilotes, fabriqués dans des conditions similaires à celles utilisées pour la fabrication du produit faisant l'objet de la présente évaluation.

L'Anses s'interroge sur les résultats d'analyse relatifs à la cystéine, car les informations disponibles ne permettent pas de déterminer si les résultats présentés correspondent à un dosage de la cystine ou de la cystéine. De plus, les valeurs figurant dans le tableau sont indiquées sans précision d'unité.

Concernant le choix de l'âge limite indiqué sur l'étiquetage

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que le choix de l'âge limite de 10 ans indiqué sur l'étiquetage (« ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans ») devait être justifié.

Dans les compléments d'informations qu'il présente, le pétitionnaire indique à présent que « le produit doit être administré exclusivement à des patients adultes ».

L'Anses estime que les éléments présentés par le pétitionnaire ne permettent pas de justifier la limite d'âge de 10 ans. Toutefois, ils peuvent laisser entendre que le pétitionnaire restreint l'utilisation de son produit à l'adulte. Si tel est le cas, l'Anses estime que la mention « ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans » doit être remplacée par une mention du type « doit être utilisé exclusivement chez l'adulte ».

Concernant les précisions sur l'étiquetage

Osmolarité

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que l'osmolarité du produit devait être indiquée sur l'étiquetage.

Conformément à la demande de l'Afssa, le pétitionnaire prévoit de mentionner l'osmolarité de la solution obtenue après ajout du produit au soluté complet de nutrition entérale. Celle-ci peut varier de 280 à 330 mOsm/L, selon les solutés.

Critères ou paramètres justifiant la durée d'utilisation du produit

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que la durée d'utilisation conseillée était à préciser, ainsi que les critères ou paramètres permettant de justifier la décision d'arrêt ou de poursuite d'utilisation du produit.

Le pétitionnaire fait valoir qu'il est difficile de fixer des critères et des paramètres d'arrêt ou de poursuite du traitement. Il considère que ces décisions doivent être laissées à l'appréciation du médecin en fonction de la situation clinique du patient.

L'Anses considère que l'argumentation du pétitionnaire est recevable pour ce produit de nutrition entérale.

Possibilités d'administration intraveineuse de glutamine, cystéine, sélénium, zinc, bêta-carotène, vitamines C et E

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que la possibilité d'administration intraveineuse de glutamine, cystéine, sélénium, zinc, bêta-carotène, vitamines C et E associée à la nutrition entérale, pratique courante dans les services de soins intensifs et de réanimation, n'était pas envisagée par le pétitionnaire. L'Afssa considérait qu'une mention sur l'étiquetage signalant la possibilité de cette pratique parallèle était nécessaire.

Le pétitionnaire indique préférer ne pas indiquer une telle possibilité afin de ne pas laisser penser que ce produit peut également être utilisé par voie parentérale.

L'Anses considère cet argument recevable.

Concernant les indications proposées par le pétitionnaire

Dans son précédent avis, l'Afssa (2007) considérait que les deux indications proposées par le pétitionnaire n'étaient pas justifiées.

Le pétitionnaire propose de remplacer l'indication «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 » par « apporte un mélange d'acides aminés et d'antioxydants pour l'intestin durant les stress oxydatifs ».

Malgré cette reformulation, l'Anses considère que l'indication proposée peut laisser supposer un effet antioxydant du produit au niveau de l'intestin. En l'absence d'étude clinique réalisée avec le produit permettant d'établir un tel effet de celui-ci, l'Anses estime que les données disponibles restent insuffisantes pour justifier une telle indication. L'Anses note qu'aucune proposition de reformulation n'est présentée par le pétitionnaire pour la seconde indication proposée initialement².

² Indication figurant dans le dossier initial du pétitionnaire présentée comme une allégation : Le produit « aide à limiter la réponse inflammatoire et à combattre le stress oxydant chez les malades en phase critique ».

5. CONCLUSION

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) estime que :

- les compléments d'informations fournis par le pétitionnaire ne permettent pas de s'assurer de l'innocuité des niveaux d'emploi de glutamine et de cystéine dans le produit pour les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ; en conséquence, le produit ne devrait pas être utilisé chez ces patients. Une mention spécifique des patients en situation d'insuffisance rénale et hépatique parmi les patients pour lesquels le produit est contre-indiqué (patients nécessitant un apport restreint en protéines) pourrait être ajoutée ;
- le dossier complémentaire fourni par le pétitionnaire n'apporte pas de précisions permettant de mieux caractériser la population cible et ses besoins nutritionnels ; en l'absence de telles données, et en l'absence d'études cliniques réalisées avec le produit, les données disponibles restent insuffisantes pour justifier l'intérêt de l'utilisation du produit chez les patients en situation de stress inflammatoire et oxydant ;
- les éléments présentés ne permettent pas de justifier la limite d'âge de 10 ans indiquée initialement sur l'étiquetage. Dans l'hypothèse où le pétitionnaire souhaiterait restreindre l'utilisation de son produit à l'adulte, une mention d'étiquetage le précisant, du type « doit être utilisé exclusivement chez l'adulte », serait alors nécessaire ;
- les compléments d'informations relatifs à l'origine des matières premières et à l'analyse des substances indésirables sont satisfaisants ;
- les données relatives à la stabilité des acides aminés dans le produit ne permettent pas de conclure quant à la stabilité de la cystéine ;
- en ce qui concerne l'étiquetage, les argumentaires du pétitionnaire relatifs à la durée d'utilisation du produit ainsi qu'à la possibilité d'administration par voie intraveineuse de glutamine, cystéine, sélénium, zinc, bêta-carotène, vitamines C et E associée à la nutrition entérale sont jugés recevables par l'Anses ;
- les deux indications proposées par le pétitionnaire ne sont pas scientifiquement justifiées.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Addfms, nutrition entérale, complément, poudre, antioxydants, cystéine, glutamine, hypercatabolisme

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afssa, 2007. Avis du 11 juillet 2007 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.

Teran JC, Mullen KD, McCullough AJ. Glutamine--a conditionally essential amino acid in cirrhosis? *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 897-900.

Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, Fouque D, Heidland A, Teplan V, Wanner C. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (Part 2 of 2). *Clin Nutr* 2000; 19: 281-91.

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.