

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 27 décembre 2015

AVIS

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

relatif à

**« une préparation pour boisson de complémentation nutritionnelle orale glucido-protidique,
destinée aux personnes dénutries, présentant un risque de dénutrition ou des signes
cliniques de fragilisation musculaire et osseuse »**

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'Anses a été saisie le 19 décembre 2013 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à une préparation pour boisson de complémentation nutritionnelle orale glucido-protidique, destinée aux personnes dénutries, présentant un risque de dénutrition ou des signes cliniques de fragilisation musculaire et osseuse.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation concerne un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS), qui correspond à la classe des aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés.

Ce produit est encadré par les textes réglementaires suivants :

- le règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids ;
- l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments destinés à des fins médicales spéciales.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et aux dispositions de l'article 1er,

paragraphe 3b, de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Selon le pétitionnaire, le produit est une préparation pour boisson de complémentation nutritionnelle orale, glucido-protidique pour adultes, conçu pour les sujets dénutris ou à risque de dénutrition, en état de fragilisation musculaire ou osseuse.

Une portion correspond à 72 g de produit à diluer dans 150 mL d'eau pour obtenir 200 mL de produit ainsi reconstitué, alors prêt à consommer. Le produit est conditionné en sachets et présenté en boîtes de 4 sachets.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs externes. Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 12 septembre 2014. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 3 décembre 2015.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition et utilisation prévue du produit

Le pétitionnaire présente le produit est une poudre glucido-protidique à diluer, réalisée à partir de protéines de lactosérum, et de peptides de chair de poisson blanc, enrichie en vitamines (vitamines C, E, B1, B2, B3, B6, B5, B8, B9, B12 et D) et minéraux (fer, zinc, cuivre, sélénium et iode). Le pétitionnaire recommande d'utiliser une à deux portions par jour en complément d'une alimentation variée et équilibrée.

Une portion, soit 200 mL de produit reconstitué, apporte 270 kcal, 56 g de glucides dont 13 g de sucres, 11 g de protéines et 0,15 g de lipides. Le produit est présenté comme ne contenant pas de fibre. Un des ingrédients, à base de peptides de poisson, contient de la gomme arabique.

L'apport en protéines est présenté comme étant principalement assuré par du lactosérum et également par des protéines de poisson.

Pour 100 kcal, le produit apporte 59 mg de sodium, 25 mg de magnésium, 2,2 mg de fer, 0,2 mg de manganèse, 2,9 µg de sélénium, 48 µg de vitamine B9, 7,1 µg de vitamine B8, 1,5 mg de vitamine B5 et 20 mg de vitamine C. Le magnésium et le fer dépassent les valeurs réglementaires maximales de l'arrêté du 20 septembre 2000, avec des teneurs de 25 mg et 2,2 mg pour 100 kcal, respectivement, contre 15 mg et 2 mg dans l'arrêté. Ces dépassements ne sont pas justifiés par le pétitionnaire.

Le produit est présenté comme ne contenant pas de fibres. Le CES pose cependant la question de la composition des glucides non spécifiés et souligne la présence de gomme arabique, qui est une fibre alimentaire.

Au regard des éléments présentés par le pétitionnaire, le CES « Nutrition humaine » constate que les dépassements des limites supérieures réglementaires en fer et magnésium ne sont pas justifiés.

3.2. Population cible

Le pétitionnaire cible les personnes dénutries en général, ou à risque de dénutrition et/ou présentant des signes cliniques de fragilisation musculaire ou osseuse. La prise du produit est recommandée en cas de dépistage d'un état de fragilisation musculaire ou osseuse ou des premiers signes d'une insuffisance d'apports alimentaires, en complément d'une alimentation équilibrée et suffisante. Le pétitionnaire présente également le produit comme recommandé lors d'une perte de masse musculaire chez la personne âgée, en cas d'inactivité physique ou lors d'un régime de restriction calorique.

Le pétitionnaire présente des considérations au sujet de la population âgée. Il précise que le besoin énergétique, de 25 à 30 kcal/kg/j pour un adulte, peut atteindre 40 kcal/kg/j chez la personne âgée. Concernant l'apport protéique, il précise que chez les personnes présentant un syndrome de fragilité sans risque de dénutrition, les apports devraient être supérieurs à 1 g/kg/jour (entre 1 et 1,3 g) et de 1,2 à 1,6 g/kg/jour en cas de dénutrition. Le pétitionnaire présente également les causes de dénutrition.

Selon le pétitionnaire, le diagnostic de dénutrition se fait sur la définition de la malnutrition :

- dénutrition sans inflammation ;
- pathologies chroniques ou situations dans lesquelles un état inflammatoire modéré est présent (obésité sarcopénique, défaillance d'un organe et cancer du pancréas) ;
- pathologie ou affection aiguës en présence d'un état inflammatoire avéré.

Le pétitionnaire précise que le produit cible spécifiquement la fonction musculaire et l'os. La perte musculaire consécutive à la perte de poids ou au phénomène naturel de vieillissement chez les plus âgés ou sarcopénie (Rosenberg, 1997) « se traduit à la fois par une perte de masse mais aussi de force [...] et renforce ainsi son statut de personne fragile ». Le pétitionnaire présente la sarcopénie et l'ostéoporose. Il définit la sarcopénie, s'appuyant sur les données de Boirie et *al.*, (2008) suggérant que la sarcopénie est plutôt due à un déficit de la synthèse des protéines musculaires qu'à un déficit global énergétique lié à une réduction de la prise alimentaire. La concentration en acides aminés plasmatiques est le facteur anabolisant le plus puissant. Le pétitionnaire précise que l'augmentation de l'apport protéique stimule la synthèse protéique chez l'homme âgé, ce qui n'est pas le cas chez la femme.

Le CES considère que la population cible est hétérogène tandis que le pétitionnaire fournit seulement des informations sur les personnes âgées.

Le CES rappelle que, pour les personnes âgées de plus de 70 ans, l'évaluation de la dénutrition protéino-énergétique se fonde sur plusieurs critères. Il s'agit notamment de la perte de poids ($\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois), un IMC < 21 kg/m², une albuminémie < 35 g/l et un score MNA de dénutrition < 17 (HAS, 2007). Le diagnostic se fonde sur d'autres critères biologiques dans des populations plus jeunes.

Le CES reconnaît que la dénutrition protéino-énergétique est fréquente, particulièrement chez les personnes âgées institutionnalisées. Le CES considère que, dans cette population, l'apport énergétique de 36 kcal/kg/j proposé par la HAS (2007) est en pratique rarement atteint car très mal toléré.

Le CES considère que la sarcopénie et l'ostéoporose sont fréquentes au cours du vieillissement, même sans dénutrition associée (Rosenberg, 2011). Ces pathologies accompagnent de manière fréquente la dénutrition : elles sont favorisées par une dénutrition protéino-énergétique.

3.3. Intérêt nutritionnel du produit

Le pétitionnaire présente le lactosérum comme particulièrement favorable pour stimuler la synthèse protéique. Il précise que le lactosérum riche en leucine, en comparaison avec la caséine permet de restaurer l'effet stimulant de la prise alimentaire sur la synthèse des protéines des muscles.

Le pétitionnaire présente la leucine comme jouant un rôle majeur dans le contrôle de l'anabolisme protéique. Il explique qu'un régime supplémenté en leucine permet de restaurer la stimulation de la synthèse protéique musculaire chez l'animal et l'homme âgé ; cet effet bénéfique persiste après dix jours de supplémentation chez l'animal.

Le pétitionnaire évoque l'intérêt de l'arginine et de la méthionine en supplémentation chez les personnes âgées et rappelle que, dans cette population, le besoin en arginine est de 39 mg/kg/j et en méthionine et cystéine de 15 mg/kg/j.

Concernant l'arginine, le pétitionnaire rapporte l'intérêt d'une supplémentation en arginine dans certaines situations physiologiques (post-traumatiques, stress, infections) et le rôle précurseur du NO, dont la disponibilité est diminuée, notamment lors du vieillissement.

Le pétitionnaire évoque le besoin de 5,4 g/j d'arginine et le manque de données chez les sujets de plus de 55 ans. Il suppose une augmentation de ce besoin en raison de la diminution de la consommation de viande au profit de produits laitiers et de produits à bases d'œufs, moins riches en arginine. Concernant la méthionine et la cystéine, le pétitionnaire précise que le besoin est de 2,1 g/j chez l'adulte et que ces acides aminés sont particulièrement recommandés en cas de situations inflammatoires, situations notamment rencontrées chez les personnes âgées ou « agressées ». Il propose donc un apport supplémentaire en méthionine (conduisant à un rapport méthionine sur cystéine de 2:1).

Le pétitionnaire indique que le produit contient des peptides marins bioactifs issus d'un hydrolysate de protéines de poisson. Dans le dossier, ces peptides sont décrits comme ayant des propriétés bénéfiques pour l'os : une étude présente l'intérêt de ces peptides chez la souris, sur l'augmentation de la densité osseuse et des paramètres mécaniques de l'os, et des articles présentent le rôle favorable d'hydrolysats de protéines de chair ou de peaux de poisson sur la santé de l'os.

Le pétitionnaire précise que le calcium et la vitamine D, associés à une activité physique régulière, permettent de limiter la perte osseuse liée à l'âge ainsi que l'effet de la dénutrition protéino-énergétique sur le risque d'ostéoporose et de fracture. Le pétitionnaire indique que les apports calciques sont réduits, de l'ordre de 600 à 800 mg/j en moyenne chez les personnes âgées alors que les apports nutritionnels conseillés sont de 1200 mg/j en France.

Concernant les protéines, le CES reconnaît que les études montrent que le lactosérum favorise l'anabolisme musculaire post-prandial chez la personne âgée. Le CES estime que des études sont nécessaires afin de caractériser les conséquences à long terme d'une supplémentation en lactosérum par comparaison à d'autres sources protéiques afin de pouvoir estimer son efficacité spécifique sur la synthèse protéique et le déclin de la masse musculaire avec l'âge.

Concernant l'arginine, le pétitionnaire rapporte des études qui ne sont pas spécifiques à l'arginine (Flakoll et al., 2004) et n'a pas discuté des autres études relatives à l'arginine dans les conditions ciblées ici. Le CES estime que l'intérêt d'une augmentation de l'apport en arginine reste à démontrer (Afssa, 2007).

Concernant les peptides marins, au regard des éléments présentés par le pétitionnaire, le CES « Nutrition humaine » estime que les données sont très insuffisantes pour conclure quant à leur effet sur le métabolisme ou la physiologie de l'os.

Le CES estime, au vu de la composition du produit et des justifications qui ont été apportées, que seules les personnes âgées dénutries constituent une cible du produit. Le CES estime que le pétitionnaire n'apporte pas les éléments montrant que le produit convient à la population générale dénutrie, ou à risque de dénutrition ou lors d'un état de fragilisation musculaire ou osseuse.

3.4. Etudes réalisées avec le produit

Une étude clinique est annoncée dans le dossier du pétitionnaire. Le pétitionnaire présente un projet d'étude dont le but est de tester l'acceptabilité du produit du point de vue hédonique et sensoriel. Cette étude a été réalisée auprès de 114 personnes âgées à domicile ou en EHPAD. Il semble que le goût sucré ait été perçu comme intense. Ainsi, le pétitionnaire propose un nouvel étiquetage spécifiant d'augmenter la dilution le cas échéant en fonction du goût perçu.

Le CES note que le produit décrit dans le projet d'étude diffère, par sa composition nutritionnelle, du produit décrit dans le dossier. Le CES considère donc que cette étude ne fournit pas d'informations fiables concernant le produit présenté ici. Le CES ajoute que les résultats présentés apportent des données sur le fait que le produit soit apprécié ou non, mais pas son acceptabilité.

En outre, pour les compléments nutritionnels oraux pour lesquels il n'existe pas de preuve directe d'efficacité clinique avec le produit considéré, il convient d'apporter la preuve que leur usage permet d'augmenter effectivement l'apport énergétique total en conditions réelles d'utilisation.

3.5. Etiquetage

Sur le projet d'étiquetage figurent les mentions d'étiquetage prévues par la réglementation, à savoir :

- une mention indiquant que le produit doit être utilisé sous contrôle médical ;
- une mention indiquant que le produit ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation ;
- la mention « soutient l'activité osseuse et musculaire »
- les instructions pour la préparation, l'utilisation et le stockage appropriés du produit après l'ouverture ;
- la composition nutritionnelle pour 100 g de produit et par dose reconstituée de 200 mL ;
- l'osmolarité du produit.

Le CES « Nutrition humaine » n'a pas de commentaire de nature réglementaire à formuler. Le CES estime cependant que l'allégation « soutient l'activité osseuse et musculaire » n'est pas justifiée.

3.6. Conclusion du CES

Le CES considère que la composition nutritionnelle du produit est assez similaire à celle d'autres produits présentés pour les mêmes indications. Les preuves d'un effet particulier des protéines du produit sur le métabolisme musculaire et la dénutrition n'ont pas été apportées. Les données sont très insuffisantes pour juger de l'effet sur l'os des peptides de poisson présents dans le produit.

Par ailleurs, il n'y a pas de données permettant de juger l'acceptabilité et la tolérance du produit.

Le CES estime que, pour les compléments nutritionnels oraux pour lesquels il n'existe pas de preuve directe d'efficacité clinique avec le produit considéré, il convient d'apporter au moins la preuve que ces produits permettent d'augmenter effectivement l'apport énergétique total en conditions réelles d'utilisation.

Concernant la population cible, en l'état des justifications présentées par le pétitionnaire, le CES estime que seules les personnes âgées dénutries pourraient constituer une cible du produit et non la cible plus large proposée par le pétitionnaire, incluant l'ensemble des personnes dénutries ou à risque de dénutrition ou en état de fragilisation musculaire ou osseuse.

Au total, en l'état actuel du dossier, le CES estime que le produit ne convient pas à la prise en charge des populations désignées.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES Nutrition Humaine.

MOTS-CLES

Addfms, dénutrition protéino-énergétique, sarcopénie, ostéoporose, personnes âgées

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2007) Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations.

Rosenberg IH (2011) Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clinics in Geriatric Medicine* 27:3, 337-339.

HAS (2007) Synthèse des recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée.