

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 2015

AVIS

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

**relatif à l'évaluation des compléments d'information concernant un aliment diététique
destiné à des fins médicales spéciales nutritionnellement complet, hypercalorique,
hyperprotéiné et riche en oméga-3 (EPA) pour les besoins nutritionnels en cas de
dénutrition ou de risque de dénutrition**

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 18 septembre 2014 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : « évaluation des compléments d'information concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales nutritionnellement complet, hypercalorique, hyperprotéiné et riche en oméga-3 (EPA) pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition ».

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 complets qui peuvent 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.

Selon le pétitionnaire, le produit est un mélange nutritif complet, hypercalorique et hyperprotéiné, riche en oméga 3, conçu pour répondre aux besoins nutritionnels des patients en cas de dénutrition ou risque de dénutrition.

Le produit est présenté sous forme de bouteilles de 300 mL prêtes à l'emploi, saveur moka, caramel-toffee ou mangue-orange. La quantité recommandée (à adapter selon les recommandations médicales, l'âge et l'état physiologique du patient) est d'une bouteille par jour.

Ce produit a fait l'objet d'une première évaluation du CES nutrition humaine et un avis de l'Anses a été émis le 24 mars 2014 (Anses, 2014).

Dans cet avis, le CES nutrition humaine avait conclu que :

« Le produit convient aux besoins nutritionnels du patient dénutri et respecte les dispositions réglementaires.

Néanmoins, le CES estime que certains aspects de la formulation du produit, notamment ses teneurs élevées en EPA et DHA ne sont pas suffisamment argumentés au regard de leur éventuel intérêt nutritionnel.

En outre, certaines informations sont incomplètes, telle la composition en acides gras du produit. Enfin, le CES souligne que le projet d'étiquetage comporte des allégations sur les propriétés favorables sur l'inflammation et la dénutrition, ainsi qu'une mention sur l'indication en oncologie, alors que le pétitionnaire n'a fourni aucun élément susceptible de les justifier. »

Le CES avait par ailleurs souligné que l'osmolarité du produit (entre 442 et 569 mosmol/l selon l'arôme) était supérieure à la recommandation de la Société francophone de nutrition clinique et métabolique de 400 mosmol/L (SFNEP, 2007).

Suite à cet avis, le pétitionnaire a transmis des compléments d'information portant sur les trois points suivants :

- l'indication spécifique en oncologie, telle que décrite dans la fiche technique ;
- la valeur de l'osmolarité ;
- l'apport en acide docosahexaénoïque (DHA) et la composition du produit en acides gras.

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 spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 16 avril 2015, sur la base des rapports de 2 rapporteurs.

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. Indication en oncologie

Selon le pétitionnaire, sept études montrent un intérêt de la supplémentation en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 à longue chaîne sur la réaction inflammatoire et la perte de poids chez le patient cancéreux. Cependant, parmi les sept études citées, trois sont des études sans contrôle ni répartition au hasard (Murphy et al., 2001 ; Read et al., 2007 ; Dibri-la-Dintijan et al., 2013) et ne peuvent donc pas être utilisées pour évaluer les effets revendiqués. Les quatre autres références citées sont des études randomisées contrôlées :

- l'étude de De Luis et al. (2005) a comparé les effets d'un complément nutritionnel oral (CNO) contenant 2 g d'EPA et 0,6 g de DHA à ceux d'un autre CNO contenant 1,2 g de

- DHA et 0,7 g d'EPA et enrichi en arginine, chez 73 patients ayant subi une chirurgie des voies aériennes supérieures. Une prise de poids significative a été observée dans les 2 groupes, sans différence entre les groupes ;
- l'étude de Fearon et al. (2006) a comparé une préparation avec 2 g ou 4 g d'EPA à un placebo chez 518 patients atteints de cancers digestifs ou des poumons avancés. Une tendance (non significative au seuil de 5%) à la prise de poids a été observée dans les groupes ayant reçu la préparation contenant de l'EPA ;
 - l'étude de Bayram et al. (2009), réalisée en ouvert chez des enfants en chimiothérapie, a comparé la prise d'un CNO contenant 1,09 g d'EPA à un traitement standard non détaillé et elle a rapporté un effet significatif sur le risque de perte de poids ;
 - l'étude de Cockbain et al., 2014 a étudié les effets d'une supplémentation de 2 g d'EPA par jour chez des sujets atteints d'un cancer colorectal en post-opératoire de chirurgie de métastases hépatiques. Elle montre une bonne tolérance, mais ne présente pas de données sur le poids ou le statut nutritionnel des sujets.

Le pétitionnaire s'appuie également sur les recommandations de la SFNEP en oncologie (Hebuterne et al., 2012) selon lesquelles une supplémentation en oméga 3 d'au moins 2 g/j chez les patients cachectiques porteurs d'un cancer est recommandée dans le but de ralentir la perte pondérale (grade B), avec une bonne tolérance et des effets secondaires mineurs (grade A).

Le CES estime que ces données ne permettent pas de démontrer qu'une supplémentation en EPA et DHA a un effet sur la réaction inflammatoire ou limite la perte de poids chez le sujet cancéreux. Le CES juge que les études présentées par le pétitionnaire ne peuvent pas être retenues car elles rapportent des résultats non significatifs ou leurs protocoles ne permettent pas de juger des effets de la supplémentation en oméga 3 en elle-même.

En outre, le CES a identifié des publications récentes qui présentent des résultats contradictoires à ce sujet (Sorensen et al., 2014a ; Sorensen et al., 2014b ; Pottel et al., 2014 ; Ma et al., 2015 ; Mocellin et al., 2013).

Concernant les recommandations de la SFNEP, le CES rappelle que la supplémentation de 2 g/j en EPA n'est recommandée qu'en situation palliative ou palliative avancée chez le malade cachectique. Dans d'autres situations en oncologie, telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou en période péri-opératoire d'une chirurgie oncologique, la supplémentation en AGPI oméga 3 n'est pas recommandée.

En résumé, le CES estime que les dernières études montrent clairement que les résultats concernant les effets bénéfiques d'un apport supplémentaire d'AGPI oméga 3 en oncologie demeurent contradictoires. Ces effets pourraient dépendre du type de cancer, du stade de la maladie et de la supplémentation (dose, type d'acide gras, durée). Les recommandations actuelles de la SFNEP mettent l'accent sur ces différences. Ainsi le CES estime que l'indication spécifique du CNO en oncologie telle que proposée par le pétitionnaire, n'est pas recevable.

3.2. Osmolarité

Le pétitionnaire indique que les CNO sont apportés de façon fractionnée et en complément de l'alimentation, ce qui limite de fait les répercussions de la forte osmolalité intrinsèque du produit. En outre, aucun signalement de mauvaise tolérance du produit n'a été rapporté.

Le CES juge cette argumentation recevable et souligne, d'une manière générale, la nécessité de boire de l'eau après la consommation de CNO hyperosmolaires.

3.3. Teneur en DHA et composition du produit en acides gras

Le pétitionnaire précise que l'apport en DHA du produit est inhérent à celui en EPA puisque la source (huile de poisson) est la même. Le pétitionnaire a également précisé la composition en acides gras du produit qui en contient 6,2 g/100 ml, dont 1,8 g d'acides gras saturés, 2,2 g d'acides gras monoinsaturés et 2,2 g d'AGPI, dont 0,67 g d'EPA et 0,33 g de DHA.

En outre, le pétitionnaire a modifié son projet d'étiquetage afin que la composition nutritionnelle qui y est indiquée soit cohérente avec les informations qui figurent dans son dossier.

Le CES juge ces éléments acceptables.

3.4. Conclusions du CES

Le CES juge les justifications apportées par le pétitionnaire sur l'osmolarité, la quantité de DHA et la composition en acides gras du produit recevables.

En revanche, le CES estime que les nouveaux éléments apportés par le pétitionnaire ne permettent pas de revendiquer une indication spécifique du CNO en oncologie.

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 et souligne à nouveau que l'indication en oncologie n'est pas recevable au regard des éléments fournis dans le dossier.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ; complément nutritionnel oral ; dénutrition ; EPA ; DHA ; oncologie

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2014) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales nutritionnellement complet, hypercalorique, hyperprotéiné et riche en oméga-3 (EPA) pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition, saisine n)2013-SA-0121. Signé le 24 mars 2014.

Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, Crenn P, Golwasser F, Guérin O, Hébuterne X, Latino-Martel P, Meuric J, Mey-Levin, Michallet M, Senesse P, Vasson MP (2012) Recommandations professionnelles : Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer. Sous l'égide de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP).

Bayram I1, Erbey F, Celik N, Nelson JL, Tanyeli A (2009) The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer* 52(5):571-4.

Cockbain AJ, Volpato M, Race AD, Munarini A, Fazio C, Belluzzi A, Loadman PM, Toogood GJ, Hull MA (2014) Anticorectal cancer activity of the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Gut*, 63 (11), 1760-1768.

de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC (2005) A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab.*49(2):95-9.

Dobriša-Dintinjana R, Trivanović D, Zelić M, Radić M, Dintinjana M, Petranović D, Toni V, Vukelić J, Matijasić N (2013) Nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy: does it work? *Hepatogastroenterology* 60(123):475-80.

Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, Murray GD (2006) Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol.* 24(21):3401-7.

Hébuterne X, Bensadoun R-J (2012) Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la pharmaconutrition en cancérologie. *Nutr Clin Metabol* 26 :247-68.

Ma YJ, Yu J, Xiao J, Cao BW (2015) The consumption of omega-3 polyunsaturated Fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutr Cancer* 67(1):112-8.

Mocellin MC, Pastore E Silva Jde A, Camargo Cde Q, Fabre ME, Gevaerd S, Naliwaiko K, Moreno YM, Nunes EA, Trindade EB (2013) Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma Fatty Acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids* 48(9):879-88.

Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC (2011) Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 117(8):1775-82.

Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, Maes A, Goemaere S, Rottey S, Foubert I, Debruyne PR (2014) Echium oil is not protective against weight loss in head and neck cancer patients undergoing curative radio(chemo)therapy: a randomised-controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 14(1):382.

Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke S J (2007). Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Supportive Care in Cancer*, 15, 301–307.

SFNEP (2007) *Traité de Nutrition artificielle de l'adulte*. Ed Springer.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K, Schmidt E (2014a) Effects of perioperative supplementation with omega-3 Fatty acids on leukotriene b4 and leukotriene b5 production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* 6(10):4043-57.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K (2014b) Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 101(2):33-42.