

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 juin 2017

AVIS

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

**relatif à l'évaluation d'une préparation en poudre enrichie en protéines,
destinée aux personnes âgées sarcopéniques et aux personnes dénutries ou à
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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 24 mars 2015 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 en poudre enrichie en protéines, destinée aux personnes âgées sarcopéniques et aux personnes dénutries ou à risque de dénutrition ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur de nouvelles informations soumises par le pétitionnaire au regard de l'avis émis par l'Anses le 21 janvier 2015 relatif à l'évaluation de la saisine 2014-SA-0009 portant sur la même demande. Pour cette dernière, les conclusions du CES « Nutrition humaine » indiquaient qu'en l'absence d'études d'acceptabilité, de tolérance et de répercussion de la consommation du produit sur les apports protéino-énergétiques, il n'était pas en mesure de déterminer si ce produit pouvait convenir aux besoins nutritionnels des personnes âgées dénutries ou sarcopéniques. Les compléments d'information fournis sont évalués dans le cadre de la saisine 2015-SA-0080.

Le pétitionnaire présente le produit comme une poudre hyperprotéinée destinée à enrichir l'alimentation courante des sujets âgés ayant un défaut d'apport protéique ou une sarcopénie liée à l'âge.

Ce produit est soumis au décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et à l'arrêté du 20 juillet 1977 pris pour l'application du décret du 24 juillet 1975 sur les produits diététiques et de régime, ainsi qu'aux dispositions du règlement

(UE) n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), entré en application le 20 juillet 2016.

Ce produit est une DADFMS appartenant à la catégorie 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 », conformément au paragraphe 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

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 (mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » sur la base de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, dont un rapporteur externe au CES. Ces rapports ont été présentés et discutés au CES le 2 mars 2017. Les travaux ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 27 avril 2017.

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 par l'intermédiaire du site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les recommandations françaises et européennes en la matière, notamment celles des sociétés savantes comme *l'European society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN)*, la Société francophone de nutrition clinique et du métabolisme (SFNEP) et de la Haute autorité de santé (HAS) et sur des articles bibliographiques consensuels sur ce sujet.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Présentation du produit

Le produit est un complément nutritionnel oral se présentant sous la forme d'une poudre hyperprotéinée, conçue pour être mélangée à des aliments ou incorporée dans des recettes de plats de l'alimentation quotidienne. Il est conditionné par paquets de 300 g pour la médecine de ville ou de 1 kg pour les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Le produit est accompagné d'un guide d'aliments, de recettes et d'exemples de plats à enrichir avec le produit.

Le produit est présenté comme une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS). Il s'agit d'un aliment incomplet du point de vue nutritionnel ne pouvant constituer la seule source d'alimentation.

La dose journalière recommandée par le pétitionnaire est de 25 g, à répartir en quatre portions.

3.2. Population cible

Dans son dossier initial, le pétitionnaire indiquait que ce produit permettait de répondre aux besoins particuliers des personnes âgées dénutries et/ou sarcopéniques.

Dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » estimait que la définition de la population cible était peu précise, le produit étant successivement présenté dans le dossier et dans le projet d'étiquetage comme étant « spécifiquement élaboré pour répondre aux besoins particuliers des personnes âgées dénutries sarcopéniques », mais également « destiné aux sujets âgés présentant un défaut d'apport protéique et/ou une sarcopénie », puis « destiné aux personnes âgées dénutries » ou encore « à la population âgée fragile sarcopénique à risque de dénutrition ».

Dans la mesure où les définitions de la dénutrition et de la sarcopénie font désormais l'objet d'un consensus scientifique, le CES estimait nécessaire que le pétitionnaire place les caractéristiques de la population-cible par rapport à ces définitions.

En réponse, le pétitionnaire a étayé son dossier en reprenant les définitions de la dénutrition du sujet âgé de plus de 70 ans et de la sarcopénie, et en fournissant les données de la littérature concernant la prise en charge nutritionnelle des sujets âgés dénutris sarcopéniques. Le pétitionnaire a précisé également que son produit s'adressait spécifiquement à la prise en charge de ces sujets et en s'appuyant sur les données de la littérature pour justifier la composition et la posologie de son produit.

Le CES estime que cette population-cible est cohérente avec les données présentées dans le dossier. Il s'agit d'une population âgée de plus de 70 ans, dénutrie et le plus souvent sarcopénique. Le CES précise toutefois que le produit n'est pas destiné spécifiquement à la prise en charge de la sarcopénie du sujet âgé dénutri mais plutôt à celle de la composante protéique de la dénutrition du sujet âgé.

3.3. Composition nutritionnelle

La dose journalière recommandée représente 96 kcal apportées par 20,45 g de protéines, 2,23 g de glucides et 0,35 g de lipides. Les protéines constituent 86 % de l'apport énergétique total du produit.

Dans son dossier initial, le pétitionnaire indiquait que les protéines étaient apportées par un isolat de protéines de lactosérum et de L-leucine sous forme libre, représentant au total 4 g de L-leucine. Le pétitionnaire présentait la leucine comme signal de l'anabolisme protéique, c'est-à-dire comme l'acide aminé le plus efficace pour induire la synthèse protéique.

Dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » constatait la qualité nutritionnelle des protéines utilisées, notamment leur forte teneur en leucine. Le CES reconnaissait leur intérêt de principe à court terme sur l'anabolisme protéique. Il soulignait cependant qu'un bénéfice à long terme n'était pas démontré.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire présente un tableau de synthèse répertoriant les études publiées sur les effets d'une supplémentation à long terme de leucine chez les sujets âgés (Balage et Dardevet 2010).

Le CES souligne que le fort apport en leucine, en particulier en leucine sous forme libre, risque d'induire une augmentation du taux d'oxydation de la valine et de l'isoleucine en déséquilibrant la voie de transamination commune à ces différents acides aminés. De plus, le CES maintient que le bénéfice à long terme des protéines riches en leucine n'est pas démontré.

Par ailleurs, dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » estimait que pour les personnes âgées dénutries, l'apport protéique ne pouvait pas être dissocié d'un apport énergétique. En effet, l'enrichissement en protéines de la ration alimentaire pourrait notamment avoir des effets anorexigènes et risquerait d'aggraver de ce fait la dénutrition. En l'absence d'évaluation de ce risque par le pétitionnaire, le CES considérait que l'utilisation de ce produit en prévention du risque de dénutrition n'était pas justifiée.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire rappelle que les autorités sanitaires (HAS 2007) recommandent actuellement un apport de 1,2 à 1,5 g/kg/j de protéines chez le sujet âgé dénutri. Le pétitionnaire précise également que des recettes ont été développées et sont fournies avec le produit pour permettre d'augmenter la densité énergétique de l'alimentation. Ainsi, le pétitionnaire recommande l'utilisation de son produit dans des aliments dont la densité énergétique a été augmentée grâce à des apports glucidiques ou lipidiques.

Concernant le risque d'effets anorexigènes, le pétitionnaire s'appuie sur deux études (Tieland, Van de Rest, *et al.* 2012, Tieland, Dirks, *et al.* 2012) rapportant qu'un apport supplémentaire de 30 g de protéines par jour n'a pas modifié l'apport énergétique habituel chez des sujets âgés sains. En complément, le pétitionnaire transmet une enquête qu'il a réalisée auprès des professionnels de santé utilisant ce produit en EHPAD afin d'évaluer son effet sur l'appétit des personnes âgées dénutries. Le résultat de l'enquête montre que l'appétit est qualifié de stable dans 95 % des cas.

Le CES estime que l'enrichissement en protéines proposé par ce produit est conforme aux recommandations de la HAS pour les sujets âgés dénutris.

Le CES estime que ce produit ne présente pas de risque anorexigène lorsqu'il est utilisé dans les conditions d'emplois préconisées par le pétitionnaire. Le CES insiste sur l'importance de bien communiquer sur ces conditions d'emploi, tout en doutant de leur bonne application en pratique.

Dans le dossier initial, la composition en vitamines et minéraux était détaillée et exprimée en fonction des apports journaliers recommandés (AJR) issus de la directive 2008/100/CE et aux doses journalières maximales (DJM) relatives aux compléments alimentaires fixées par l'arrêté du 9 mai 2006.

Dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » estimait que la comparaison des teneurs en vitamines et minéraux du produit aux AJR ou aux DJM n'était pas pertinente ; la composition devant être justifiée au regard des valeurs réglementaires et des apports nutritionnels conseillés (ANC). Le CES ajoutait que les teneurs en certaines vitamines (E, C, B1, B6, B9, B12 et B5) et certains minéraux (magnésium, zinc et sélénium) du produit dépassaient les valeurs réglementaires de l'arrêté du 20 septembre 2000 sans justification.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire souligne que selon la Haute autorité de santé (HAS, 2007), la prévalence des déficits en micronutriments est plus importante chez les personnes âgées hospitalisées ou institutionnalisées que chez celles vivant à domicile. Il indique également que les teneurs en vitamines et minéraux dans le produit ont été définies suite aux études ou enquêtes françaises (Hercberg *et al.* 1991) relevant des apports vitaminiques et minéraux plus faibles que les références nutritionnelles pour la population (RNP) pour 10 à 80 % de la population âgée en fonction du nutriment considéré. Selon la littérature, il apparaît aussi qu'un déficit d'apport et que de faibles statuts en vitamine C soient fréquents chez la personne âgée dénutrie (Teixeira *et al.* 2001, Khalil *et al.* 2011). D'une manière générale, le pétitionnaire souligne que des statuts sous-optimaux en vitamines et minéraux représentent un facteur de risque de fragilité (Pae, Meydani, et Wu 2012).

Le CES considère qu'en l'absence d'estimation des apports totaux en ces vitamines et minéraux (à partir de la composition de l'alimentation des sujets consommant le produit), les dépassements des valeurs règlementaires pour ces vitamines et minéraux demeurent insuffisamment justifiés. Le CES note cependant que les niveaux d'adjonction restent modérés et ne font pas craindre de dépassement de limites supérieures de sécurité.

3.4. Etudes réalisées avec les produits

Dans son dossier initial, le pétitionnaire précisait qu'aucune étude n'avait été réalisée avec le produit. Il indiquait également que le produit n'avait aucun goût.

Dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » estimait que des études d'acceptabilité et de tolérance étaient nécessaires pour évaluer ce produit. Ainsi, il fallait disposer de preuves démontrant que l'utilisation du produit en situation réelle conduisait effectivement à une augmentation de la consommation en protéines et en énergie.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire présente les résultats d'une enquête qu'il a réalisée auprès de médecins de ville et d'EPHAD afin d'évaluer la tolérance, l'observance et les effets indésirables du produit. Ces résultats montrent que la tolérance a été considérée comme bonne par 90 % des professionnels de santé ayant prescrit le produit. Une autre étude observationnelle en cours a pour objectif de décrire l'évolution des performances fonctionnelles musculaires chez des personnes âgées dénutries recevant le produit durant 6 mois.

Le CES estime que ces études sont peu démonstratives mais peuvent permettre de considérer que l'acceptabilité du produit est correcte. Le CES note que l'étude observationnelle prospective en cours ne comporte pas de groupe témoin et de fait ne répond pas à un plan de répartition au hasard.

3.5. Etiquetage

Dans son dossier initial, le pétitionnaire présentait un projet d'étiquetage mentionnant qu'il s'agissait d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, n'étant pas adapté aux besoins des enfants et des adolescents. Il était également précisé que le produit ne devait pas être utilisé comme seule source d'alimentation. La liste des ingrédients, la composition nutritionnelle, les instructions pour la préparation, l'utilisation et le stockage étaient présentés clairement. Sur le projet d'étiquetage du produit en conditionnement de 1 kg apparaissait également la mention « riche en protéines ».

Dans l'avis du 21 janvier 2015, le CES « Nutrition humaine » s'interrogeait sur la stabilité du produit après ouverture, l'étiquette mentionnant que le conditionnement de 300 g devait être consommé dans le mois suivant l'ouverture, alors que le conditionnement de 1 kg indiquait que le produit pouvait être conservé 3 mois après ouverture.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire justifie ces délais de consommation en s'appuyant sur des études de stabilité réalisées sur les produits après ouverture.

Ce point ne soulève pas de remarque particulière.

3.6. Conclusion du CES

Le CES « Nutrition humaine » estime que les nouveaux éléments fournis par le pétitionnaire à la suite de l'avis du 21 janvier 2015 permettent d'évaluer l'intérêt de ce produit.

Le CES estime que la population cible (sujets âgés de plus de 70 ans, dénutris et le plus souvent sarcopéniques) est cohérente avec les données présentées dans le dossier. Le CES précise toutefois que le produit n'est pas destiné spécifiquement à la prise en charge de la sarcopénie du sujet âgé dénutri mais plutôt à celle de la composante protéique de la dénutrition du sujet âgé.

Le CES souligne que les dépassements des valeurs réglementaires pour certains vitamines et minéraux demeurent insuffisamment justifiés. Le CES note cependant que les niveaux d'adjonction restent modérés et ne font pas craindre de dépassement de limites de sécurité.

Le CES souligne que le fort apport en leucine, en particulier en leucine sous forme libre, risque d'induire une augmentation du taux d'oxydation de la valine et de l'isoleucine en déséquilibrant la voie de transamination commune à ces différents acides aminés. De plus, le CES réitère que le bénéfice à long terme des protéines riches en leucine n'est pas démontré.

Le CES estime que ce produit, sous réserve de son utilisation selon les conditions d'emploi préconisées par le pétitionnaire, ne présente pas de risque anorexigène.

Le CES estime que les études fournies permettent d'écarter un risque important lié à une mauvaise tolérance du produit chez les personnes âgées dénutries.

En conclusion, le CES considère que ce produit convient pour la prise en charge de la composante protéique de la dénutrition du sujet âgé.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrition, ADFMS, DADFMS, enrichissement, protéines, personnes âgées, dénutrition, sarcopénie.

KEY WORDS

Nutrition, food for special medical purposes (FSMP), supplementation, proteins, elderly, denutrition, sarcopenia.

BIBLIOGRAPHIE

- (HAS), Haute Autorité de Santé. 2007. "Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée." ; .
- Balage, M., et D. Dardevet. 2010. "Long-term effects of leucine supplementation on body composition." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13 (3):265-70. doi: 10.1097/MCO.0b013e328336f6b8.
- Hercberg, S., P. Preziosi, P. Galan, M. Deheeger, L. Papoz, et H. Dupin. 1991. "[Dietary intake of a representative sample of the population of Val-de-Marne; III. Mineral and vitamin intake]." *Rev Epidemiol Sante Publique* 39 (3):245-61.
- Khalil, A., P. Gaudreau, M. Cherki, R. Wagner, D. M. Tessier, T. Fulop, et B. Shatenstein. 2011. "Antioxidant-rich food intakes and their association with blood total antioxidant status and vitamin C and E levels in community-dwelling seniors from the Quebec longitudinal study NuAge." *Exp Gerontol* 46 (6):475-81. doi: 10.1016/j.exger.2011.02.002.
- Pae, M., S. N. Meydani, et D. Wu. 2012. "The role of nutrition in enhancing immunity in aging." *Aging Dis* 3 (1):91-129.
- Teixeira, A., A. S. Carrie, T. Genereau, S. Herson, et P. Cherin. 2001. "Vitamin C deficiency in elderly hospitalized patients." *Am J Med* 111 (6):502.
- Tieland, M., M. L. Dirks, N. van der Zwaluw, L. B. Verdijk, O. van de Rest, L. C. de Groot, et L. J. van Loon. 2012. "Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *J Am Med Dir Assoc* 13 (8):713-9. doi: 10.1016/j.jamda.2012.05.020.
- Tieland, M., O. Van de Rest, M. L. Dirks, N. van der Zwaluw, M. Mensink, L. J. van Loon, et L. C. de Groot. 2012. "Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *J Am Med Dir Assoc* 13 (8):720-6. doi: 10.1016/j.jamda.2012.07.005.