

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 29 septembre 2022

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

relatif à « l'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, mélange polymérique hyperprotidique et hypercalorique, pour répondre aux besoins nutritionnels des patients adultes en cas 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 3 juin 2021 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'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, mélange polymérique hyperprotidique et hypercalorique, pour répondre aux besoins nutritionnels des patients adultes en cas de dénutrition ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) dans le cadre de la prise en charge de la dénutrition. Il s'agit d'un mélange polymérique hyperprotidique et hypercalorique présenté sous la forme d'une compote de fruits.

La dénutrition touche 20 à 60 % des patients hospitalisés, notamment au sein des services de soins intensifs. Elle résulte d'une réduction des apports nutritionnels, d'un défaut d'assimilation ou d'anomalies métaboliques liées à la pathologie et à son traitement. Chez ces patients, la dénutrition est responsable d'une augmentation de la morbidité (s'accompagnant notamment d'infections, de retards de cicatrisation ou d'escarres), associée à une dégradation des conditions et de la qualité de vie. Dans la plupart des cas, elle conduit à un allongement de la durée d'hospitalisation et donc à une élévation des coûts et à une plus forte mortalité. La prise

en charge nutritionnelle de la dénutrition doit débiter prioritairement par des conseils nutritionnels ou par une alimentation enrichie. Le recours à un complément nutritionnel oral (CNO) est envisagé en cas d'échec de ces mesures ou d'emblée chez les malades souffrant d'une dénutrition sévère (HAS 2007). Les CNO sont destinés à compléter l'alimentation orale quand celle-ci ne suffit pas à couvrir les besoins nutritionnels. Ce sont des mélanges nutritifs complets administrables par voie orale, hyperénergétiques (énergie $\geq 1,5$ kcal/ml ou g) ou hyperprotidiques (protéines $\geq 7,0$ g/ 100 ml ou 100 g, ou protéines ≥ 20 % de l'apport énergétique total).

Les CNO font partie des DADFMS. A ce titre, ils sont soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 relatif aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. Ils appartiennent 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 1c de l'article 2 de ce même règlement.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 21 avril 2022. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 2 juin 2022.

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. L'Anses a veillé à ce que les experts du comité présentant un risque de conflit d'intérêt avec l'objet de la saisine n'assistent pas aux débats relatifs à cet avis.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les recommandations relatives à la prise en charge de la dénutrition, sur les données de la littérature scientifique identifiées par les rapporteurs, ainsi que sur les documents fournis par le pétitionnaire.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

Le produit se présente sous la forme d'une compote de fruits. Il est conditionné en pots de 125 g, vendus par lots de quatre unités.

Le pétitionnaire recommande de consommer un à trois pots par jour, en fonction des objectifs nutritionnels à atteindre, « à la fin ou à distance des repas pour ne pas couper l'appétit ». Il recommande également une durée de consommation d'un minimum de 10 jours dans les cas de dénutrition les plus légers, à prolonger jusqu'à récupération d'un statut nutritionnel normal

tel que défini par la Haute Autorité de santé (HAS) (HAS 2007) et l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (Cederholm *et al.* 2019).

3.2. Population cible

Le produit est destiné aux adultes dont la fonction intestinale est normale et présentant une dénutrition modérée.

Le pétitionnaire utilise les critères de l'ESPEN (Cederholm *et al.* 2019) pour le diagnostic de la dénutrition chez les patients âgés de moins de 70 ans. Il indique que le produit peut être utilisé chez les patients dont la dénutrition est caractérisée comme étant modérée, avec des apports oraux supérieurs aux deux tiers des besoins nutritionnels.

Le pétitionnaire utilise les critères de la HAS (HAS 2007) pour le diagnostic de la dénutrition chez les patients âgés de plus de 70 ans. Il indique que le produit peut être utilisé chez les patients dont la dénutrition est caractérisée comme étant modérée.

Le CES estime que ces critères de diagnostic permettent de définir précisément la population cible des patients présentant une dénutrition modérée.

3.3. Composition nutritionnelle

Le produit contient, pour 100 g :

- 150 kcal ;
- 7 g de protéines ;
- 4 g de L-citrulline ;
- 2,5 g de lipides dont 0,16 g d'acides gras saturés ;
- 24,25 g de glucides dont 22,5 g de sucres ;
- 1,125 g de fibres.

3.3.1. Apports protéino-énergétiques

La HAS (2007) recommande pour la personne âgée dénutrie un apport énergétique de 30 à 40 kcal par kg de poids corporel et un apport protéique de 1,2 à 1,5 g par kg de poids corporel par jour. Lorsqu'un CNO est utilisé, l'objectif est d'atteindre un apport alimentaire supplémentaire de 400 kcal/jour et/ou de 30 g/jour de protéines, le plus souvent avec une consommation de deux unités de CNO par jour.

Le CES relève qu'avec 150 kcal et 7,0 g de protéines pour 100 g, la composition protéino-énergétique du produit correspond aux seuils minimaux exigés pour les CNO hyperénergétiques ou hyperprotéiques¹. La consommation de deux unités du produit n'apporte que 375 kcal et 17,5 g de protéines par jour. Néanmoins, si la consommation du produit est bien intégrée aux apports spontanés ou en association avec d'autres CNO, le CES estime que le produit constitue un apport protéino-énergétique complémentaire qui peut s'intégrer dans la prise en charge nutritionnelle des personnes âgées présentant une dénutrition modérée (non sévère).

¹ La HAS (2007) recommande que les CNO soient hyperénergétiques ($\geq 1,5$ kcal/ml ou /g) et/ou hyperprotéiques [protéines $\geq 7,0$ g/100 ml ou /100 g ou protéines ≥ 20 % des apports énergétiques totaux]

3.3.2. Apports en micronutriments

Le pétitionnaire compare la composition en micronutriments du produit avec les seuils réglementaires définis pour 100 kcal dans le règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 relatif aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. A l'exception des vitamines E, K, C, du calcium et du sélénium, les teneurs en micronutriments du produit sont en deçà des seuils minimaux. Le pétitionnaire justifie ces faibles valeurs en présentant des simulations d'apports chez différents profils de patients consommant un à trois pots du produit en plus de leurs apports spontanés. Il compare ces apports simulés aux recommandations d'apports en micronutriments pour la population générale (Anses 2016) et en protéines pour les populations dénutries (Bouteloup et Thibault 2014; HAS 2007). Ces simulations montrent, que dans chaque cas, les besoins protéino-énergétiques du patient sont couverts.

Le CES note que dans les calculs présentés, les apports du CNO sont additionnés aux apports alimentaires spontanés basés sur des recueils d'ingesta de 24 h de patients dénutris hospitalisés. Or les CNO étant des aliments incomplets, leur consommation est intégrée à l'alimentation globale des patients et peut donc se substituer en partie aux autres apports alimentaires. Ces simulations ne permettent donc pas de rendre compte parfaitement des répercussions de la composition du produit sur les apports en nutriments en conditions réelles.

Le CES relève par ailleurs que l'apport en protéines (15 % de l'apport énergétique total) utilisé par le pétitionnaire pour définir l'apport protéique journalier recommandé n'apparaît pas dans les recommandations des organisations qu'il cite. En outre, pour certains micronutriments tels que la vitamine B6, le zinc et le magnésium, les apports résultants des simulations restent en deçà des apports recommandés.

3.3.3. Apports en citrulline

Le produit apporte 5 g de L-citrulline par pot, soit un apport de 5 à 15 g par jour selon la consommation recommandée par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire justifie l'ajout de cet acide aminé non protéinogène par l'augmentation de la valeur nutritionnelle du produit. Son argumentaire se fonde sur la nécessité d'augmenter les apports en nutriments impliqués dans les voies métaboliques altérées par la dénutrition, parmi lesquels figure l'arginine. Toutefois, le pétitionnaire estime que la supplémentation orale en arginine est mal tolérée sur le plan digestif et que la séquestration splanchnique des acides aminés observée avec le vieillissement et dans la sarcopénie limite l'intérêt de cette supplémentation. En outre, la synthèse endogène d'arginine est insuffisante pour couvrir les besoins en situation de catabolisme. C'est pourquoi le pétitionnaire estime que, en situation de dénutrition, l'arginine est un acide aminé conditionnellement essentiel et qu'il doit donc préférentiellement être apporté sous la forme de son précurseur, la citrulline. En effet, cet acide aminé échappe à la captation hépatique et est converti en arginine dans le rein.

Le CES note que l'argumentaire du pétitionnaire se fonde uniquement sur un possible effet métabolique de la citrulline et n'examine pas ses éventuelles répercussions sur la synthèse musculaire et son maintien sur le long terme. Or le CES note que les données de la littérature indiquent un possible effet de la citrulline sur la stimulation de la synthèse protéique du muscle squelettique (Jourdan *et al.* 2015; Thibault *et al.* 2011), mais ces données ont été obtenues chez l'adulte sain, sur de courtes périodes (3 à 7 jours). En outre, les données sur les éventuelles répercussions de cette stimulation

sur la sarcopénie sont éparses et discordantes (Buckinx *et al.* 2018; Caballero-Garcia *et al.* 2021).

Le CES souligne par ailleurs qu'il n'existe pas d'étude réalisée avec la citrulline sur le long terme chez le patient âgé dénutri, ce qui ne permet pas d'écarter l'existence d'un éventuel risque dans cette population.

3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire ne présente pas d'étude réalisée avec le produit. Il indique qu'un autre CNO, proche de son produit mais sans citrulline, est bien accepté et toléré. Il indique par ailleurs que les données de pharmacocinétique de la citrulline montrent qu'elle est bien tolérée et acceptée chez les patients de plus de 70 ans, à des doses de 1 à 15 g par jour, en une prise unique (Moinard *et al.* 2016 ; Moinard *et al.* 2008). Il fournit également des données pour un apport de 10 g par jour de citrulline sur de plus longues périodes, 12 semaines chez des patients obèses (Buckinx *et al.* 2018), trois semaines chez des patients âgés (Bouillanne *et al.* 2019).

Le CES relève que ces informations concernent des apports de citrulline sous forme de complément alimentaire, en prise unique, ou chez des populations très spécifiques et qu'elles ne permettent pas de garantir la tolérance et l'acceptabilité du produit.

3.5. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit à trois CNO similaires dans leur forme (deux desserts fruités et une préparation aux fruits). Il estime que son produit présente l'avantage d'être composé de moins d'ingrédients, ce qui le rend plus proche d'un aliment traditionnel, et sera par conséquent plus facilement apprécié par les patients âgés.

Le CES note que ces quatre CNO présentent une composition protéino-énergétique assez proche. L'éventuel avantage du produit avancé par le pétitionnaire ne peut toutefois pas être objectivé en l'absence de données d'acceptabilité permettant notamment de s'assurer que l'ajout de citrulline ne modifie pas les caractéristiques organoleptiques du produit.

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques des ingrédients. Il indique que le procédé de fabrication de son produit est classiquement utilisé pour la fabrication de produits similaires sur le marché et qu'il n'est pas susceptible d'en modifier les propriétés nutritionnelles.

Le CES estime que ces informations ne permettent pas de garantir la stabilité du produit pendant sa durée de conservation.

3.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage présente les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS. La liste des ingrédients, la composition nutritionnelle, les instructions pour la préparation, l'utilisation et le stockage sont également présentées.

Le CES relève que le projet d'étiquetage mentionne que le produit est destiné à une population dénutrie, sans précision du degré de sévérité ; il devrait préciser qu'il est destiné à une population présentant une dénutrition modérée.

En outre, le mode d'utilisation indique une prise en dessert ce qui est contradictoire avec la recommandation d'une consommation à distance des repas.

3.8. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES considère que la composante protéino-énergétique de ce produit est adaptée à la prise en charge nutritionnelle de la dénutrition modérée.

Le CES estime toutefois que l'ajout de L-citrulline n'est pas justifié, dans la mesure où l'effet de la citrulline sur la stimulation de la synthèse protéique du muscle squelettique n'est pas prouvé chez les personnes dénutries, et qu'en outre on ne dispose pas d'éléments indiquant un bénéfice sur la masse ou la fonction musculaire dans cette situation.

Enfin, l'absence d'étude sur le long terme réalisée dans la population cible, aux doses présentes dans le produit, ne permet pas de juger de la sécurité d'emploi du produit.

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 estime que, malgré l'adéquation de la composante protéino-énergétique du produit aux besoins des patients modérément dénutris, l'insuffisance de données relatives à l'intérêt de la présence de L-citrulline dans la composition du produit ainsi que de son impact sur la sécurité d'emploi de celui-ci, ne permet pas de conclure que le produit, tel que formulé, constitue une avancée dans la prise en charge des patients dénutris.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), dénutrition, sarcopénie, personne âgée, protéine, L-citrulline, arginine

KEYWORDS

Food for special medical purposes (Foods for special medical purposes), undernutrition, sarcopenia, elderly person, protein, L-citrulline, arginine

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2016. *Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>.
- Bouillanne, O., J. C. Melchior, C. Faure, M. Paul, F. Canoui-Poitrine, Y. Boirie, D. Chevenne, C. Forasassi, E. Guery, S. Herbaud, P. Le Corvoisier, N. Neveux, V. Nivet-Antoine, A. Astier, A. Raynaud-Simon, S. Walrand, L. Cynober et C. Aussel. 2019. "Impact of 3-week citrulline supplementation on postprandial protein metabolism in malnourished older patients: The Ciproage randomized controlled trial." *Clin Nutr* 38 (2): 564-574. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.017>.
- Bouteloup, Corinne et Ronan Thibault. 2014. "Arbre décisionnel du soin nutritionnel." *Nutrition Clinique et Métabolisme* 28 (1): 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2013.12.005>.
- Buckinx, F., G. Gouspillou, L. P. Carvalho, V. Marcangeli, G. El Hajj Boutros, M. Dulac, P. Noirez, J. A. Morais, P. Gaudreau et M. Aubertin-Leheudre. 2018. "Effect of High-Intensity Interval Training Combined with L-Citrulline Supplementation on Functional Capacities and Muscle Function in Dynapenic-Obese Older Adults." *J Clin Med* 7 (12). <https://doi.org/10.3390/jcm7120561>.
- Caballero-Garcia, A., J. Pascual-Fernandez, D. C. Noriega-Gonzalez, H. J. Bello, A. Pons-Biescas, E. Roche et A. Cordova-Martinez. 2021. "L-Citrulline Supplementation and Exercise in the Management of Sarcopenia." *Nutrients* 13 (9). <https://doi.org/10.3390/nu13093133>.
- Cederholm, T., G. L. Jensen, Mitd Correia, M. C. Gonzalez, R. Fukushima, T. Higashiguchi, G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D. C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs-Tarlovsky, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K. M. Mogensen, J. E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pisprasert, M. A. E. de van der Schueren, S. Siltharm, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waitzberg, P. Yamwong, J. Yu, A. Van Gossum, C. Compher, Glim Core Leadership Committee et Glim Working Group. 2019. "GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community." *Clin Nutr* 38 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- HAS. 2007. *Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations* Haute Autorité de Santé.
- Jourdan, M., K. S. Nair, R. E. Carter, J. Schimke, G. C. Ford, J. Marc, C. Aussel et L. Cynober. 2015. "Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in

- healthy people fed a low-protein diet - A pilot study." *Clin Nutr* 34 (3): 449-56. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.019>.
- Moinard, C., J. Maccario, S. Walrand, V. Lasserre, J. Marc, Y. Boirie et L. Cynober. 2016. "Arginine behaviour after arginine or citrulline administration in older subjects." *Br J Nutr* 115 (3): 399-404. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004638>.
- Moinard, C., I. Nicolis, N. Neveux, S. Darquy, S. Benazeth et L. Cynober. 2008. "Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrodose pharmacokinetic study." *Br J Nutr* 99 (4): 855-62. <https://doi.org/10.1017/S0007114507841110>.
- Thibault, R., L. Flet, F. Vavasseur, M. Lemerle, V. Ferchaud-Roucher, D. Picot et D. Darmaun. 2011. "Oral citrulline does not affect whole body protein metabolism in healthy human volunteers: results of a prospective, randomized, double-blind, cross-over study." *Clin Nutr* 30 (6): 807-11. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.005>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à l'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, mélange polymérique hyperprotidique et hypercalorique, pour répondre aux besoins nutritionnels des patients adultes en cas de dénutrition. (saisine 2021-SA-0096). Maisons-Alfort : Anses, 8 p