

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 décembre 2014

AVIS

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

relatif à « l'évaluation des justificatifs relatifs à un aliment hyperénergétique, hypercalorique, enrichi en vitamines hydrosolubles et oligoéléments, destiné à compenser les insuffisances d'apports pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition chez les personnes nécessitant un apport restreint en eau et en électrolytes »

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 10 avril 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 : évaluation des justificatifs relatifs à un aliment hyperénergétique, hypercalorique, enrichi en vitamines hydrosolubles et oligoéléments, destiné à compenser les insuffisances d'apports pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition chez les personnes nécessitant un apport restreint en eau et en électrolytes.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

■ Contexte réglementaire

Le produit est présenté comme un complément nutritionnel oral de composition hypercalorique et hyperprotéique pour les sujets atteints d'insuffisance rénale. Il est destiné à compenser les insuffisances d'apport en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition chez les personnes nécessitant un apport restreint en eau et en électrolytes. Il est soumis aux dispositions réglementaires définies dans le décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). Il s'agit d'un aliment incomplet du point de vue nutritionnel, ne pouvant pas constituer la seule source d'alimentation.

■ Contexte clinique et scientifique

La prévalence de la dénutrition protéino-énergétique est importante chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. Ce risque de dénutrition augmente avec la progression de la maladie rénale et devient très important chez les personnes traitées par dialyse. Ce risque augmente également avec l'âge et il est majoré en présence d'un syndrome inflammatoire aigu ou chronique. L'estimation de la prévalence de la dénutrition varie en fonction des critères retenus pour la définir. Les critères proposés par la Société Internationale de Métabolisme et de Nutrition des Maladies Rénales (ISRNM) reposent sur l'importance et la vitesse de la perte de poids du patient, une albuminémie plasmatique inférieure à 35 g/L, une diminution de la masse musculaire et, une diminution – non intentionnelle – de l'apport énergétique et protidique évaluée

par l'interrogatoire alimentaire. On peut estimer qu'environ 30 % des patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique sont dénutris ou à risque de dénutrition et que plus de 50 % des sujets hémodialysés ont des apports alimentaires inférieurs aux recommandations.

La dénutrition chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique, qu'ils soient dialysés ou non, augmente la morbi-mortalité, avec un risque accru de maladies cardiovasculaires et d'infection, responsable de multiples hospitalisations, souvent prolongées, qui viendraient elles-mêmes aggraver la dénutrition et entraîner ainsi les patients dans une spirale descendante, conduisant souvent au décès du patient dans un tableau de cachexie. La qualité de vie de ces patients s'en trouve réduite, avec installation fréquente d'un syndrome dépressif et d'une limitation des capacités physiques contribuant à une aggravation du pronostic. L'anorexie est la première cause de la réduction des apports alimentaires spontanés chez ces patients, aggravée par ailleurs par le syndrome inflammatoire. La dialyse entraîne également une perte de nutriments à chaque séance, aggravant un statut nutritionnel déjà précaire. L'hypercatabolisme qui est associé au traitement par dialyse est responsable de bilans azoté et énergétique négatifs contribuant ainsi à la réduction des réserves protidiques et énergétiques chez ces patients, ainsi qu'à la sarcopénie.

Dans l'état actuel des connaissances, il devient incontournable de considérer le soin nutritionnel comme faisant partie intégrante de la prise en charge des patients hémodialysés. Récemment, l'étude de Lacson et collaborateurs (2012) a montré qu'une complémentation orale réduisait significativement le risque de mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse. La limite de cette complémentation orale est représentée par la difficulté d'observance des patients, qui peut s'expliquer par l'apparition d'une lassitude à long terme.

La prise en charge nutritionnelle du patient hémodialysé débute par un suivi clinique et un interrogatoire diététique qui ont pour objectif de dépister une dénutrition débutante. Selon la Société francophone de nutrition clinique et métabolique (SFNEP), toute dénutrition doit d'abord faire rechercher et traiter une affection intercurrente et une cause d'anorexie ou de catabolisme. En particulier on pourra être amené à corriger des erreurs diététiques, optimiser le programme de dialyse, corriger l'anémie et traiter un état dépressif.

Les modalités de la supplémentation nutritionnelle dépendent de l'intensité du déficit avec en premier lieu le conseil diététique, éventuellement associé à la prescription d'un complément nutritionnel oral (CNO) en cas de dénutrition débutante. Selon les recommandations de la SFNEP (Cano, 2007), lorsque les apports spontanés sont supérieurs à 20 kcal/kg/j, des CNO (500 kcal, 20 à 30 g de protéines par jour) doivent être prescrits. La nutrition parentérale perodialytique doit être réservée aux patients qui présentent une faible observance au traitement ou qui ne tolèrent pas les CNO. Si les ingesta sont inférieurs à 20 kcal/kg/j, un soutien nutritionnel quotidien par nutrition entérale devra être mis en place (Cano, 2007).

L'objectif de ces stratégies nutritionnelles est d'assurer des apports correspondant aux besoins quotidiens de cette catégorie de patients : 1,2 à 1,4 g/kg/j de protéines et 30 à 40 kcal/kg/j.

Selon la SFNEP, l'usage du CNO :

- doit permettre de corriger le déficit énergétique et protéique ;
- ne doit pas se substituer à l'alimentation normale, qui doit être maintenue et favorisée, le plus possible ;
- doit être poursuivi tant que les apports oraux spontanés ne sont pas quantitativement et qualitativement satisfaisants.

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 » réuni les 7 mars et 30 juillet 2014 sur la base de deux rapports initiaux rédigés par deux 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

■ Utilisation prévue du produit

Le produit se présente sous forme de poudre insipide, conçue pour être ajoutée à tous types d'aliment sans apporter de liquide, ce qui permet de limiter l'apport en eau des patients dialysés. Le pétitionnaire propose une liste d'aliments types auxquels peut s'ajouter le produit, dont : yaourt, fromage blanc, purée, soupe, riz, sauces, café ou thé au lait, et jus d'orange.

Il recommande, à chaque repas, une dose de 15 g de produit ajouté à un aliment ou une boisson, au moment de leur consommation. Le pétitionnaire conseille ainsi une consommation de trois à cinq doses par jour.

■ Composition et intérêt nutritionnel du produit

Le produit apporte 444 kcal pour 100 g. Il est composé de 34 % de protéines, 42 % de glucides dont 4,2 % de sucres et 15,5 % de lipides (2,6 % d'acides gras saturés, 3,5 % d'acides gras monoinsaturés et 9,4 % d'acides gras polyinsaturés), des vitamines, minéraux, et de la L-carnitine. Le pétitionnaire fournit également la composition en acides aminés de son produit et précise que les protéines sont de haute valeur nutritionnelle (tel qu'estimé par l'indice chimique, estimé à 1,22). Les protéines utilisées sont des protéines de lait.

Le CES « nutrition humaine » observe que, comme recommandé par les sociétés savantes américaine (National Kidney Foundation), européenne (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN) et française (Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolique, SFNEP), plus de 50 % de l'apport protéique de la formulation sont représentés par des protéines de haute valeur biologique, puisque les protéines utilisées sont des protéines de lait. Le profil en acides aminés permet de définir ces protéines comme des protéines de bonne qualité nutritionnelle comparativement à la protéine de référence (Afssa, 2007).

Le CES « nutrition humaine » estime que la composition lipidique est favorable compte tenu d'une insuffisance d'apport fréquente en acides gras polyinsaturés chez les patients dénutris porteurs d'une insuffisance rénale chronique.

Le pétitionnaire indique que la teneur en minéraux du produit est faible, 100 g de produit apportant 190 mg de sodium, 15 mg de potassium, 245 mg de phosphore, 600 mg de calcium et 2 mg de magnésium. Ainsi, la consommation de 45 g/j de produit (correspondant à 3 doses de produit par jour) apporte 85 mg de sodium, 7 mg de potassium, 270 mg de calcium, 110 mg de phosphore et 1 mg de magnésium et celle de 75 g/j de produit (correspondant à 5 doses de produit par jour) apporte 142 mg de sodium, 11 mg de potassium, 450 mg de calcium, 183 mg de phosphore et 1,5 mg de magnésium.

Le CES souligne qu'il n'existe aucune recommandation de teneur en minéraux des compléments nutritionnels oraux pour les sujets en insuffisance rénale. Les recommandations existantes pour les sujets en insuffisance rénale, telles que celles de l'ESPEN (Toigo et al., 2000), et les lignes directrices de bonnes pratiques européennes (European Best Practice Guidelines on nutrition, EBPG, Fouque et al., 2007), portent sur des quantités journalières totales. Elles recommandent de limiter le phosphore (Toigo et al., 2000) à 800-1000 mg/j (Fouque et al., 2007). En effet, l'apport en phosphore doit être faible afin de limiter l'élévation de la phosphatémie, fréquemment observée chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et qui est à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire mais aussi de complications cardiovasculaires. Compte tenu de l'importance primordiale de la régulation de la phosphatémie chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique, il est recommandé que le ratio phosphate (mg)/protéines (g) des aliments ne dépasse pas 10 à 13 (Noori et al., 2010). Le produit s'inscrit dans cette recommandation diététique dans la mesure où le ratio précité est de 7,20 mg/g.

De la même façon, il est recommandé de limiter les apports en sodium à 2000-3000 mg/j pour les EBPG (Fouque et al., 2007) et à 1420 mg/j pour l'ESPEN (Toigo et al., 2000) et en potassium à 1950-2730 mg/j dans les EBPG, selon la fonction rénale résiduelle du sujet.

Le CES estime que les quantités en sodium et potassium apportées par le produit aux doses recommandées sont compatibles avec ces recommandations.

Quand les sujets en insuffisance rénale consomment un régime pauvre en produits laitiers pour limiter les apports en phosphore, il se peut que les apports en calcium soient faibles. Cependant, des sels calciques sont souvent prescrits à ces sujets pour leur propriété de chélateur de phosphate, ce qui peut aboutir à des apports calciques trop élevés surexposant le patient à un risque d'hypercalcémie et de précipitations tissulaires de phosphate de calcium si la phosphatémie n'est pas suffisamment contrôlée. Ainsi, l'EBPG recommande que l'apport total incluant les chélateurs calciques ne dépasse pas 2000 mg/j (Fouque et al., 2007).

Le CES estime que pour éviter aux patients d'être exposés à un risque d'hypercalcémie, les apports calciques sans apport conjoint de phosphate sont à privilégier et il est nécessaire de limiter autant que faire se peut l'usage des chélateurs calciques dont la tolérance demeure par ailleurs très moyenne. Les teneurs en calcium et phosphate du produit sont de ce fait adaptées à cette pratique.

Le pétitionnaire indique la teneur en minéraux de son produit : 100 g de produit apporte 6 mg de fer, 5 mg de zinc et 35 µg de sélénium. Ainsi, la consommation de 45 g/j de produit (correspondant à 3 doses de produit par jour) apporte 3 mg de fer, 2,3 mg de zinc et 16 µg de sélénium et celle de 75 g de produit (correspondant à 5 doses de produit par jour) apporte 5 mg de fer, 4 mg de zinc et 26 µg de sélénium.

L'apport en sélénium, fer et zinc présents dans le produit pourrait permettre de corriger au moins en partie les déficiences observées dans cette population. En effet, une faible consommation de zinc peut aggraver certains symptômes urémiques, comme l'agueusie, l'acuité olfactive, l'anorexie, le retard de cicatrisation et la dysimmunité (Mahajan et al., 1982). Le déficit en zinc chez le patient hémodialysé peut être causé par une réduction des capacités d'absorption intestinale, une altération du transport tubulaire ou une perte urinaire chez les sujets présentant une protéinurie importante (Stec et al., 1990). Des statuts faibles en sélénium ont été observés chez les patients insuffisants rénaux chroniques avec ou sans complications cardiovasculaires (Kallistratos et al., 1985). Des apports insuffisants en zinc et en sélénium peuvent être également expliqués par les faibles apports chroniques en produits riches protéines contenant ces minéraux, d'où l'intérêt d'un complément nutritionnel en apportant.

L'EBPG considère que les recommandations pour la population générale s'appliquent aux sujets souffrant d'insuffisance rénale soit, pour le fer, 8 mg pour les femmes et 15 mg pour les hommes, pour le zinc, 8-12 mg pour les femmes et 10-15 mg pour les hommes et pour le sélénium 55 µg pour hommes et femmes (Fouque et al., 2007).

Le CES « nutrition humaine » considère que la consommation du produit selon les quantités prévues par le pétitionnaire facilite la couverture des besoins en fer, zinc et sélénium.

Les pertes par l'intermédiaire des membranes de dialyse et les manipulations diététiques utilisées pour réduire l'apport de phosphore peuvent être responsables d'une altération des statuts en vitamines hydrosolubles. Ainsi, une réduction des teneurs plasmatiques des vitamines C et B6 a été décrite chez des patients insuffisants rénaux hémodialysés (Schmicker et al., 1995 ; Arnadottir et al., 1993 ; Wilcken et al., 1988). Des apports supplémentaires quotidiens de vitamines ont été proposés par l'ESPEN (Toigo et al., 2000) et dans les lignes directrices européennes de bonne pratique pour le patient hémodialysé adulte (Fouque et al., 2007). Ils sont reportés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Apports supplémentaires recommandés pour les sujets hémodialysés

vitamine	Recommandations de l'ESPEN	European Best Practice Guidelines
vitamine C	30-60 mg/j	75-90 mg/j
vitamine B1	-	1,1-1,2 mg/j
vitamine B2	-	1,1-1,3 mg/j
vitamine B6	10-20 mg/j	10 mg/j
vitamine B9	1 mg/j	1 mg/j
vitamine B12	-	2,4 µg/j
Vitamine B3	-	14-16 mg/j
vitamine B8	-	30 mg/j

vitamine B5	-	5 mg/j
Alpha-tocophérol	-	400–800 UI

La consommation de 45 g/j de produit (correspondant à 3 doses de produit par jour) apporte 0,72 mg de vitamines B1, B2 et B6, 99 µg de vitamine B9, 0,5 µg de vitamine B12 et 15 mg de vitamine C.

La consommation de 75 g/j de produit (correspondant à 5 doses de produit par jour) apporte 1,2 mg de vitamines B1, B2 et B6, 165 µg de vitamine B9, 0,83 µg de vitamine B12 et 25 mg de vitamine C.

Le CES « nutrition humaine » considère que la consommation du produit selon les quantités prévues facilite la couverture des besoins en vitamines B1 et B2 et dans une moindre mesure en vitamines B12 et C. Les apports en vitamines B6 et B9 sont faibles au regard des recommandations.

■ Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire considère que le caractère insipide du produit ne rend pas nécessaire une étude d'acceptabilité et souligne l'absence de réclamation des patients qui ont utilisé le produit après refus des CNO édulcorés.

Par ailleurs aucune étude clinique n'a été réalisée avec le produit afin d'en évaluer son efficacité. Elle ne peut être appréciée que théoriquement, par comparaison aux produits de supplémentation orale disponibles sur le marché. Cependant, le produit se distingue des autres par sa présentation sous forme d'une poudre. Celle-ci peut présenter un intérêt pour les patients totalement anuriques. Par ailleurs, la consistance des CNO liquides favorise chez certains patients le sentiment de réplétion gastrique induisant ainsi un rassasiement rapide, ce qui peut limiter les apports alimentaires spontanés.

Néanmoins, selon les recommandations de la SFNEP (Cano, 2007), chez le patient hémodialysé, les CNO ne devraient être administrés qu'en dehors des repas afin de ne pas se substituer à ceux-ci, et de préférence après le dîner afin de réduire la durée du jeûne nocturne, qui constitue une période catabolique chez ces patients. Ces recommandations ne peuvent pas être mises en œuvre avec le produit présenté ici.

En outre, si l'utilisation du produit devrait permettre d'augmenter la densité nutritionnelle des repas, aucune information ne fait mention du risque de compensation par une réduction de la consommation alimentaire chez ces patients. Or, une anorexie se développe au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Ainsi le CES « nutrition humaine » regrette l'absence d'étude évaluant les apports nutritionnels totaux des sujets consommant le produit afin de s'assurer qu'il n'y a pas de compensation mais bien une augmentation notable des apports énergétiques.

■ Etiquetage

En l'absence de données de stabilité au chauffage, le CES « nutrition humaine » estime que le consommateur doit être informé que le produit doit être ajouté aux aliments au moment de leur consommation.

■ Conclusion du CES « Nutrition Humaine »

Le CES « nutrition humaine » considère que, d'un point de vue théorique, la composition spécifique pauvre en phosphore et en potassium et la teneur en acides gras polyinsaturés, en acides aminés à chaîne latérale ramifiée, en vitamines et en minéraux, permet d'estimer que le produit est bien conçu pour un usage de complémentation nutritionnelle par voie orale chez les patients en insuffisance rénale. Ce produit pourrait donc permettre de renforcer la densité nutritionnelle de l'alimentation classique des patients insuffisants rénaux dialysés, en particulier lorsqu'ils sont modérément dénutris.

Néanmoins, le CES « nutrition humaine » relève qu'aucune étude clinique n'a été menée concernant l'acceptabilité et l'efficacité du produit, alors que la présentation du produit et son mode d'administration peuvent faire craindre que le produit ne conduise pas à une augmentation effective

des apports énergétiques sur la journée. Le CES estime que cette crainte devrait être levée par des données d'essai clinique.

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 ».

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, ADDFMS, complément nutritionnel oral, CNO, insuffisance rénale, hémodialyse, hyperprotéique

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. Apport en protéines: consommation, qualité, besoin et recommandations. 2007
- Arnadottir M, Brattstroem L, Simonsen O et al. The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1993; 40 : 236-240
- Cano N, SFNEP. Traité de Nutrition artificielle de l'adulte. Ed Springer. 2007. Pages 893-910.
ESPEN. <http://www.espen.org/>
- Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R. EBP Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 22 [Suppl 2]: ii45–ii87
- Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1985; 41(3) : 217-22.
- Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012 ; 60(4) : 591-600
- Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med.* 1982; 97(3) : 357-61.
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(4) : 683-92.
- Schmicker R. Nutritional treatment of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Artif Organs* 1995; 19: 837-841
SFNEP. <http://www.sfnep.org/>
- Stec J, Podracká L, Pavkovceková O, Kollár J. Zinc and copper metabolism in nephrotic syndrome. *Nephron.* 1990 ; 56(2):186-7.
- 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(4) : 281-291.
- Wilcken D E, Dudman N P, Tyrrell P A, Robertson M R. Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency: possible implications for prevention of vascular disease. *Metabolism* 1988; 37: 697-701