

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 octobre 2019

AVIS

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

**relatif à une demande d'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire
destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels
particuliers des patients dialysés**

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 31 juillet 2018 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 des justificatifs relatifs à denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels particuliers des patients dialysés.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) adaptée aux patients insuffisants rénaux chroniques en phase terminale, dialysés.

Le produit présenté par le pétitionnaire est une boisson constituée de caséine micellaire et de protéines de lactosérum, édulcorée à l'aide de sucralose. Disponible en trois arômes (vanille, café et banane), il est conditionné en canettes de 150 ml.

Ce produit est soumis aux dispositions du règlement européen n°2016/128 qui abroge la directive 1999/21/CE à compter du 22 février 2019, du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Le produit appartient 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 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 4 juillet 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 11 octobre 2019.

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 publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boisson liquide prête à consommer de couleur blanc-crème. Il est conditionné en canettes d'aluminium individuelles de 150 mL, elles-mêmes conditionnées en lots de trois canettes. Trois parfums sont proposés par le pétitionnaire : banane, café et vanille. L'osmolarité varie entre 42 et 52 mosm/L selon l'arôme.

3.2. Population cible

Le pétitionnaire adresse son produit aux patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade terminal, traités par dialyse. Le pétitionnaire utilise alternativement dans son argumentaire les termes « dialyse » et « hémodialyse » puis mentionne que son produit contient une formulation « spécialement développée pour répondre aux besoins des patients IRC hémodialysés pendant la procédure de dialyse ».

Le CES « Nutrition humaine » considère que le pétitionnaire ne précise pas clairement le type de dialyse ainsi que la tranche d'âge de la population ciblée.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1 Composition nutritionnelle

Une canette de 150 mL apporte 54,2 kcal et contient 12,8 g de protéines issues d'un isolat de caséines laitières micellaires (15 g par canette) et d'un isolat de protéines de lactosérum (0,75 g par canette).

Le CES « Nutrition humaine » considère que le faible volume de ce produit est compatible avec les recommandations en vigueur en hémodialyse, visant à limiter le volume des apports alimentaires en séance afin d'éviter les chutes de tension, troubles digestifs et malaises chez les patients.

Le CES « Nutrition humaine » constate que le pétitionnaire n'apporte pas d'argument en faveur de l'utilisation d'un isolat de protéines de lactosérum dans son dossier. En l'occurrence, la faible dose de protéines de lactosérum utilisée dans le produit n'est pas de nature à conférer un bénéfice clinique.

Le produit n'est composé quasiment que de protéines (12,8 g par canette) représentant 95 % de l'apport énergétique de la boisson. Le pétitionnaire justifie cette composition originale par le fait que son produit permettrait de compenser les pertes protéiques observées pendant les dialyses et par la nécessité de lutter contre la dénutrition survenant fréquemment chez les patients hémodialysés. Les autres ingrédients sont des arômes naturels (banane, café, vanille) et un édulcorant (sucralose). Le produit apporte 0,3 g de glucides, 0,15 g de lipides et moins de 0,4 g de fibres par canette.

Le CES « Nutrition humaine » doute de la pertinence des faibles teneurs de glucides et de lipides dans le produit pour la prise en charge de la dénutrition des patients hémodialysés. En effet, l'assimilation des protéines alimentaires et la synthèse protéique tissulaire étant des phénomènes coûteux en énergie, la consommation d'un produit ne contenant ni glucides ni lipides peut conduire à détourner une partie des acides aminés de la synthèse protéique vers la production d'énergie et à augmenter la synthèse de produits de catabolisme des acides aminés (Mariotti *et al.* 2000).

3.3.2 Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le produit ne contient pas de vitamines. Les minéraux sont, quant à eux, issus de l'origine laitière des ingrédients protéiques.

Le pétitionnaire présente dans son dossier trois tableaux de composition en minéraux dont les teneurs diffèrent selon les arômes. L'origine de ces différences n'est pas expliquée.

La comparaison de la composition nutritionnelle du produit aux valeurs réglementaires montre que les teneurs en calcium (645,1 mg/100 kcal) et en phosphore (365,4 mg/100 kcal) dépassent très largement les valeurs réglementaires maximales qui sont respectivement de 175 mg/100 kcal et 80 mg/100 kcal. De plus, la teneur en potassium (67,3 mg/100 kcal) est inférieure à la teneur minimale réglementaire (80 mg/100 kcal).

Les teneurs en sodium et magnésium respectent, quant à elles, les valeurs réglementaires.

Le CES « Nutrition humaine » relève que les teneurs en calcium, phosphore et potassium du produit ne respectent pas les valeurs réglementaires et que le pétitionnaire ne justifie pas ces écarts à la réglementation.

3.3.3 Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit à quatre produits destinés à des patients IRC traités par dialyse dont la composition permet de contribuer aux besoins nutritionnels quotidiens tout en luttant contre une dénutrition protidique et calorique. Ces produits apportent non seulement des protéines mais aussi des glucides et des lipides, ainsi que des vitamines et des minéraux.

Le produit du pétitionnaire apporte moins de protéines et d'énergie comparativement aux produits équivalents du marché. Trois de ces produits apportent moins de calcium que celui du pétitionnaire et le dernier en apporte davantage. Concernant le phosphore, les autres produits en apportent moins ou autant que celui du pétitionnaire.

Le CES « Nutrition humaine » relève que le produit se distingue des autres produits sur le marché par son absence de vitamines et son très faible apport en glucides et en lipides.

3.3.4 Justification des doses utilisées et des éventuels dépassements des limites supérieures réglementaires et de sécurité

Le pétitionnaire recommande de consommer une canette de son produit en début de chaque procédure de dialyse mais ne précise pas clairement dans son dossier si cela ne concerne que les hémodialyses ou également les dialyses péritonéales. Le pétitionnaire indique toutefois dans son dossier que le terme « dialyse » concerne le traitement le plus fréquemment employé, à savoir l'hémodialyse réalisée en centre de soins à raison de trois séances par semaine.

Le CES « Nutrition humaine » rappelle que l'hémodialyse de fréquence quotidienne et la dialyse péritonéale sont deux types distincts de traitements possibles de l'IRC terminale. Contrairement à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) peut comporter jusqu'à quatre cycles par jour. Dans ce cas, la recommandation de consommer une canette par « procédure de dialyse » pourrait porter la consommation à trois, voire quatre, canettes par jour ce qui résulterait en un apport trop important de protéines, de calcium et de phosphore.

Le pétitionnaire compare la teneur en protéines de son produit aux recommandations fixées en 2012 par l'Efsa pour le sujet adulte sain (Efsa Panel on Dietetic Products 2012) et celles de l'ESPEN¹ (Cano *et al.* 2009) établies pour le patient insuffisant rénal chronique. Considérant que la teneur du produit en protéines est près de sept fois inférieure aux recommandations de l'ESPEN et représente un apport égal à 0,18 g/kg de poids corporel, le pétitionnaire estime que le risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité en protéines est nul.

Le pétitionnaire ne justifie pas les dépassements des teneurs réglementaires fixées pour les DADFMS en calcium et phosphore. Il ne propose qu'une comparaison de l'apport en minéraux de son produit, à raison d'une canette consommée sur une journée d'hémodialyse, par rapport aux apports quotidiens recommandés par le K-DOQI² datant de 2000, l'ESPEN et l'EBPG³ (Fouque *et al.* 2007) pour le patient insuffisant rénal chronique.

Le CES « Nutrition humaine » rappelle que chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, les capacités d'excrétion rénale du phosphore sanguin sont amoindries, ce qui peut conduire à une hyperphosphatémie et, par combinaison des phosphates aux ions calcium extracellulaires, conduire à une calcification vasculaire pouvant augmenter le risque de maladie cardiovasculaire et donc entraîner une surmortalité. Il importe donc d'estimer les apports totaux (alimentation et consommation du produit) en ces deux minéraux pour cette population. Or, le pétitionnaire ne présente pas de données de simulation de l'impact d'une consommation de son produit dans le contexte d'un régime alimentaire recommandé pour la population cible. En l'absence de cette évaluation et de justification de la part du pétitionnaire du dépassement des valeurs réglementaires en calcium et phosphore, le CES considère qu'il n'est pas en mesure d'évaluer le risque de la consommation de ce produit par la population cible.

3.3.5 Études réalisées avec le produit

Aucune étude de tolérance ni d'efficacité n'a été réalisée avec le produit. Le pétitionnaire présente une synthèse de travaux menés chez des patients insuffisants rénaux chroniques, pas toujours dialysés, parfois porteurs d'une greffe et évaluant l'impact sur des paramètres très variés de produits différents de celui du pétitionnaire car contenant non seulement des protéines mais aussi des lipides ou des glucides.

¹ European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

² Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

³ European Best Practice Guidelines

L'acceptabilité du produit n'a pas non plus fait l'objet d'études. Le dossier se limite à évoquer les caractères organoleptiques du produit par la phrase suivante « le produit est une boisson fluide de couleur blanche-beige. Son goût est très légèrement sucré ».

En l'absence d'études réalisées avec le produit du pétitionnaire, ou un produit de composition similaire, chez des patients adultes IRC hémodialysés, le CES « Nutrition humaine » ne peut pas se prononcer sur la tolérance et l'efficacité du produit.

3.4. Données technologiques

3.4.1 Fiches techniques des ingrédients

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients utilisés dans la formulation du produit.

Le CES « Nutrition humaine » n'émet pas de remarque sur ce point.

3.4.2 Stabilité des propriétés nutritionnelles

Le pétitionnaire rapporte les résultats d'études de stabilité à 3 et 6 mois, réalisées en 2016 sur le produit. Ils montrent que le produit est stable 6 mois à 40°C, ce qui équivaut à une durée de conservation de 24 mois à 25°C. L'étiquetage comporte la mention « à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité ».

Le CES « Nutrition humaine » n'émet pas de remarque sur ce point.

3.5. Projet d'étiquetage

Le pétitionnaire fournit quatre étiquettes en annexe : trois correspondent aux canettes vendues à l'unité illustrant les trois arômes disponibles, la dernière correspond au lot de trois canettes sans précision du ou des arômes sur l'emballage. Le pétitionnaire présente dans son dossier les variations de concentration en minéraux en fonction de l'arôme considéré. L'arôme café contient par exemple deux fois plus de magnésium que l'arôme banane et cinq fois plus que l'arôme vanille. Cependant, toutes les étiquettes présentées dans le dossier affichent la même composition nutritionnelle, quel que soit l'arôme.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les compositions nutritionnelles précises pour chaque arôme devraient figurer sur l'étiquette.

Les étiquettes mentionnent dans la rubrique « ingrédients » la source protéique utilisée par le pétitionnaire. Celle-ci est composée de protéines de lait (caséine micellaire) et d'un isolat de protéines de lactosérum mais l'étiquette ne précise pas le pourcentage de protéines de lactosérum présentes dans le produit. En revanche, la liste des ingrédients renseigne sur la teneur en protéines des isolats « (15,75 g d'ingrédients protéiques dont 12,8 g de protéines) ».

Le CES « Nutrition humaine » rappelle que le produit contient deux ingrédients protéiques différents : un isolat de protéines constitué principalement de caséine micellaire et un isolat de protéines de lactosérum. Ces deux ingrédients et leur teneur spécifique doivent être déclarés séparément sur l'étiquetage.

L'étiquette mentionne que le produit est une DADFMS destinée « aux patients dialysés » et recommande la consommation « d'une canette à boire en début de chaque procédure de dialyse ».

La directive 2009/39/CE prévoit que les DADFMS mentionnent sur l'étiquette qu'elles conviennent à un objectif nutritionnel indiqué. Le CES « Nutrition humaine » considère qu'une information concernant le caractère hyper-protéiné du produit devrait être ajoutée sur l'étiquette. De même, l'âge, le type de patient ciblé (« pour les patients adultes hémodialysés ») ainsi que le conseil d'utilisation (« une canette à boire en début de chaque procédure d'hémodialyse ») devraient être précisés.

3.6. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » considère que le pétitionnaire doit indiquer sur l'étiquetage de son produit la tranche d'âge de la population cible, ainsi que le type de dialyse pour lequel ce produit est indiqué et doit mentionner la liste détaillée des ingrédients et la composition nutritionnelle exacte du produit selon l'arôme proposé.

Le CES « Nutrition humaine » reconnaît l'intérêt de proposer un produit de faible volume, riche en protéines et contenant peu d'électrolytes pour les patients adultes IRC en phase terminale et hémodialysés. En revanche, les teneurs en calcium et phosphore dépassent très largement, sans justification, les valeurs maximales réglementaires pour ce type de DADFMS. De plus, le dossier ne comporte aucune estimation de la contribution du produit à la couverture des besoins nutritionnels par les patients souffrant d'IRC hémodialysés, en particulier en protéines, en calcium et en phosphore. Par ailleurs, la faible teneur en lipides et en glucides n'a pas été justifiée et le CES considère qu'il serait préférable que le produit en contienne davantage.

Enfin, l'absence d'études réalisées avec le produit ne permet pas au CES « Nutrition humaine » de se prononcer sur la tolérance et l'efficacité du produit.

En conclusion, le CES n'est pas en mesure d'évaluer l'adéquation du produit à la prise en charge des patients ciblés.

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 le dossier ne permet pas d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients auxquels il est destiné.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Insuffisance rénale chronique, dialyse, hémodialyse, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS)

KEY WORDS

Chronic renal failure, kidney failure, dialysis, hemodialysis, food for special medical purposes

BIBLIOGRAPHIE

Cano, N. J., M. Aparicio, G. Brunori, J. J. Carrero, B. Cianciaruso, E. Fiaccadori, B. Lindholm, V. Teplan, D. Fouque, G. Guarnieri, et Espen. 2009. "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure." *Clin Nutr* 28 (4):401-14. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.

Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). 2012. "Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein." *Efsa Journal* 10 (2557):66 p. doi: 10.2903/j.efsa.2012. 2557.

Fouque, D., M. Vennegoor, P. ter Wee, C. Wanner, A. Basci, B. Canaud, P. Haage, K. Konner, J. Kooman, A. Martin-Malo, L. Pedrini, F. Pizzarelli, J. Tattersall, J. Tordoir, et R. Vanholder. 2007. "EBPG guideline on nutrition." *Nephrol Dial Transplant* 22 Suppl 2:ii45-87. doi: 10.1093/ndt/gfm020.

Mariotti, F., S. Mahe, C. Luengo, R. Benamouzig, et D. Tome. 2000. "Postprandial modulation of dietary and whole-body nitrogen utilization by carbohydrates in humans." *Am J Clin Nutr* 72 (4):954-62. doi: 10.1093/ajcn/72.4.954.