



Maisons-Alfort, le 10 juillet 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, présenté comme "pour les besoins nutritionnels des patients en cas d'hypercatabolisme : suite de chirurgie, polytraumatisés et brûlés"

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 20 novembre 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 novembre 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment destiné à des fins médicales spéciales, présenté comme « pour les besoins nutritionnels des patients en cas d'hypercatabolisme : suite de chirurgie, polytraumatisés et brûlés ».

Le produit est un supplément sous la forme d'un module poudre, incomplet du point de vue nutritionnel, à ajouter à un soluté complet de nutrition entérale par sonde. Le produit est présenté comme un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales et est soumis aux dispositions des arrêtés du 20 septembre 2000, du 5 juin 2003 et du 9 novembre 2004¹. Il est présenté par le pétitionnaire comme « destiné aux patients en soins intensifs, pour s'adapter aux besoins nutritionnels de patients souffrant de malnutrition protéique et d'hypercatabolisme ».

Le produit est disponible sous la forme de portions de 17,5 g de poudre (68 kcal), apportant 17 g de protéines (sous forme d'acides aminés : 6 g de L-glutamine, 4,6 g de L-sérine, 2,5 g de L-cystéine, 1,9 g de L-aspartate et 1,5 g de L-thréonine), et 350 mg de sodium. La posologie recommandée est de 2 modules par jour. Il ne peut être utilisé qu'avec un soluté de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire.

Les allégations revendiquées sont : « pour les besoins nutritionnels des patients en cas d'hypercatabolisme : suite de chirurgie, polytraumatisés et brûlés » ; « le module aide à promouvoir la synthèse des protéines, et par là, contribue à rétablir les défenses immunitaires » ; « contient un mélange d'acides aminés habituellement déplétés pendant la phase d'agression aiguë pour les patients en situation d'hypercatabolisme et de balance azotée négative ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 30 mars 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

En ce qui concerne les données techniques :

Les résultats des analyses microbiologiques, après addition du produit dans le soluté de nutrition par sonde, sont fournis et n'appellent pas d'observation particulière. Il n'est toutefois pas indiqué l'origine des matières premières, les résultats des analyses des substances indésirables, ni transmis les données de stabilité des acides aminés pour la durée de conservation prévue. Le pétitionnaire indique que des tests de péremption doivent être réalisés sur des lots industriels.

¹ Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
Arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière ;
Arrêté du 9 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation du produit :

Les conditions d'initialisation du produit, les conditions de relais avec un autre produit du pétitionnaire et la durée maximale d'utilisation conseillée ne sont pas précisées. Aucune indication n'est donnée concernant les critères ou paramètres qui vont justifier la décision d'arrêt d'utilisation du produit.

Le pétitionnaire réalise des calculs de simulation avec l'apport de 2 modules du produit et 2000 kcalories de nutrition par sonde. Ce calcul est acceptable. Le pétitionnaire n'a pas envisagé l'éventualité d'apports intraveineux (parentéraux) parallèles en solutés d'acides aminés, alors que cette pratique est courante dans certains services de soins intensifs et de réanimation.

En ce qui concerne la population cible :

La population ciblée par le pétitionnaire n'est pas clairement définie dans le dossier, la situation hypercatabolique semblant être le dénominateur commun. Le pétitionnaire propose le produit pour :

- « des patients en cas d'hypercatabolisme : suite de chirurgie, polytraumatisés et brûlés » ;
- « des patients en phase critique qui souffrent d'hypercatabolisme et de malnutrition protéinique » ;
- « les situations d'hypercatabolisme qui se produisent à la suite de traumatisme graves, de sepsis, et plus généralement de toute pathologie aiguë et grave entraînant [un] hypercatabolisme » ;
- « des patients appartenant aux catégories suivantes : grands brûlés, traumatisme grave, sepsis, syndrome de réponse inflammatoire systémique, intervention chirurgicale majeure, chimiothérapie ou radiothérapie intensives, défaillance mono- ou multiorganes » ;
- « la population cible peut-être étendue pour inclure des patients moins sévèrement agressés, mais préalablement fragilisés, tels que les patients âgés ».

Le pétitionnaire pose l'hypothèse que toutes les situations hypercataboliques sont identiques du point de vue du métabolisme des acides aminés concernés et généralise l'intérêt du produit à toutes les situations. Ceci doit être justifié.

En ce qui concerne la tolérance du produit :

Aucun test n'a été réalisé avec ce mélange spécifique d'acides aminés. En prenant en compte l'utilisation conjointe des solutés de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire, l'osmolarité maximale est de 303 à 614 mOsm.kg⁻¹ selon le soluté utilisé. L'osmolarité de certains mélanges est élevée mais comparable à celle d'autres produits d'alimentation par sonde déjà sur le marché. Toutefois, une forte osmolarité peut être responsable d'une intolérance digestive, situation fréquente dans la population cible.

Une étude de tolérance pour la population cible avec les solutés de nutrition entérale de la gamme du pétitionnaire est indispensable.

En ce qui concerne l'efficacité du produit :

Tout patient hospitalisé en réanimation développe, suite à l'agression initiale, une réaction afin de rétablir l'homéostasie, qui se traduit par des modifications majeures de nombreuses fonctions de l'organisme. Plus l'agression est sévère, plus l'ampleur de la réponse est élevée, mettant parfois en cause le pronostic vital du malade. Cette réaction à l'agression est à l'origine d'un hypercatabolisme conduisant à un état de dénutrition et à une diminution notable de l'immunité. Au cours de la réaction, il est observé, entre autres, une diminution du pool de glutamine et d'autres acides aminés. Chez le patient hypercatabolique, le niveau d'apport azoté est essentiel pour améliorer le bilan azoté, il doit être compris entre 0,2 et 0,3 g.kg⁻¹.j⁻¹. Cependant, le niveau d'apport nécessaire de chaque acide aminé n'est pas connu.

Le produit est novateur et associe 5 acides aminés qui seraient selon le pétitionnaire, plus spécifiquement nécessaires chez le malade hypercatabolique. Ainsi, la supplémentation proposée par le pétitionnaire vise à rétablir le pool de glutamine, sérine, cystéine, aspartate et thréonine.

La présence de glutamine dans le produit est justifiée par le pétitionnaire par des études visant à analyser l'effet d'une supplémentation par voie intraveineuse ou entérale de glutamine chez les patients de réanimation. Or, il existe des différences considérables de métabolisme de la glutamine selon que l'administration est entérale ou intraveineuse (Reeds *et al.*, 2000). Il semble admis, bien que cela porte encore à discussion (Alpers, 2006), que l'apport de glutamine par voie intraveineuse à des concentrations élevées (> 0,2 g.kg⁻¹.j⁻¹) soit associé à une diminution de la mortalité, à une diminution des complications infectieuses et de la durée de séjour en postopératoire. En revanche, l'efficacité réelle de l'administration entérale de glutamine reste controversée (Buchman, 2001 ; Novak *et al.*, 2002 ; Alpers, 2006 ; Juang *et al.*, 2007).

Il n'y a pas de données scientifiques pour prouver que les 4 autres acides aminés (cystéine, thréonine, serine et aspartate) présentent un intérêt pour ces patients. De plus, le choix des doses n'est pas justifié précisément. Une étude récente, réalisée chez des patients polytraumatisés recevant un supplément entéral contenant de la cystéine, de la thréonine, de la sérine, de l'aspartate (à des concentrations plus élevées que celles du produit) et dépourvu de glutamine, ne montre aucun intérêt de la supplémentation entérale avec ces acides aminés sur le bilan azoté, la cinétique de la leucine et la synthèse protéique (Mansoor *et al.*, 2007).

Il n'y a donc pas de consensus scientifique pour admettre que chacun de ces acides aminés, indépendamment ou en association, en nutrition entérale, présente un intérêt pour ces patients. De plus, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité nutritionnelle de ce mélange spécifique d'acides aminés apporté par voie entérale, et aucune donnée ne permet de savoir si ce mélange de ces acides aminés à ces doses d'emploi est adapté aux besoins nutritionnels des patients agressés.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi du produit :

Les simulations présentées par le pétitionnaire sont basées sur la somme des composés présents dans le produit et dans le soluté complet de nutrition entérale par sonde du pétitionnaire. Les simulations donnent un apport maximum par jour par voie entérale de : 17,2 à 19,8 g de glutamine ; 5,5 à 7,7 g de cystéine ; 6,0 à 10,8 g de thréonine ; 10,8 à 14,8 g d'aspartate et 13,2 à 15,2 g de sérine.

Le seul effet indésirable d'une supplémentation parentérale en glutamine (d'environ 20 g.j⁻¹) a été une augmentation des enzymes hépatiques qui cesse après l'arrêt de l'administration (Hornshy-Lewis *et al.*, 1994). La supplémentation par voie entérale de glutamine, jusqu'à 60 g.j⁻¹, n'a pas montré d'effet indésirable (Déchelotte *et al.*, 1991 ; Hankard *et al.*, 1996). Cependant, comme l'indique le pétitionnaire, une certaine prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance hépatique grave.

Pour les autres acides aminés, l'apport total lié à l'utilisation du produit est assez élevé mais pas disproportionné en comparaison à l'apport usuel (nutrition entérale ou apport spontané alimentaire des populations). Une exception est la cystéine dont l'apport serait particulièrement élevé (de l'ordre de 6 à 8 g.j⁻¹) comparé à l'apport usuel (0,5 à 3 g.j⁻¹). Une étude d'un supplément d'acides aminés par voie entérale, apportant 6,1 g.j⁻¹ de cystéine ne décrit pas d'effet secondaire (Mansoor *et al.*, 2007). Une dose unique de cystéine (5 ou 10 g) entraîne des nausées chez l'homme sain (Carlson *et al.*, 1989). Dans l'étude de Tribble (1989), une dose d'environ 3 g de cystéine produit chez les patients cirrhotiques une élévation marquée des concentrations plasmatiques de cystéine, suggérant que le métabolisme de la cystéine est altéré dans cette situation. La sécurité d'apport en cystéine à ces doses ne paraît donc pas certaine. En ce qui concerne la thréonine, l'aspartate et la sérine, il n'y a pas d'éléments pour fixer une limite supérieure d'apport. Il convient néanmoins, comme l'indique le pétitionnaire, d'être prudent chez certains patients dont la pathologie est associée à une défaillance d'un organe clé du métabolisme d'un de ces acides aminés. C'est le cas par exemple de la supplémentation en cystéine en cas d'insuffisance hépatique.

En ce qui concerne les allégations :

Les deux allégations « *pour les besoins nutritionnels des patients en cas d'hypercatabolisme : suite de chirurgie, polytraumatisés et brûlés* » et « *Le module aide à promouvoir la synthèse des protéines, et par là, contribue à rétablir les défenses immunitaires* » ne sont pas justifiées.

L'allégation « *contient un mélange d'acides aminés habituellement déplétés pendant la phase d'agression aiguë pour les patients en situation d'hypercatabolisme et de balance azotée négative* » ne paraît pas assez étayée par les éléments présentés. En effet, dans les critères de choix des acides aminés, il est fait mention d'altération de leur métabolisme, mais pas exclusivement de leur déplétion. La bibliographie ne présente pas d'élément justifiant précisément l'existence d'une déplétion pour chacun de ces acides aminés.

En ce qui concerne l'étiquetage :

La composition précise du produit ainsi que la valeur énergétique totale sont indiquées. Il est précisé sur l'étiquette que le produit ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans ; le choix de cet âge n'est toutefois pas justifié dans le dossier. L'osmolarité n'est pas indiquée.

Le mode d'emploi du produit stipule de « répéter 2 à 3 fois » l'opération de mélange du contenu du module avec le contenu de la poche de nutrition entérale. Il n'est pas précisé dans le dossier si

cette opération est suffisante pour assurer la dissolution de tous les acides aminés et leur homogénéité dans la préparation finale.

En conclusion, l'Afssa considère le concept du produit novateur en nutrition entérale du patient hypercatabolique. Cependant, bien qu'une hypothèse de l'intérêt du produit puisse être émise, aucune preuve scientifique ne permet de justifier la formulation du produit (choix des acides aminés, choix des doses) ni l'intérêt du mélange des 5 acides aminés. L'absence d'étude réalisée avec ce mélange d'acides aminés ne permet pas de conclure quant à l'efficacité nutritionnelle et à la sécurité d'emploi du produit. En effet, aucune donnée scientifique ne permet de préciser que le produit administré en nutrition entérale est adapté aux besoins nutritionnels des patients agressés en situation d'hypercatabolisme et de bilan azoté négatif.

L'Afssa estime que :

- des compléments d'information devront être apportés :
 - la sécurité d'emploi des niveaux de glutamine et de cystéine utilisés doit être précisée pour des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale grave ;
 - les indications sur les situations cliniques nécessitant une prise en charge nutritionnelle par le produit doivent être mieux définies, afin de préciser clairement (dans le dossier et sur l'étiquetage) les populations cibles pour lesquelles l'utilisation du produit est souhaitable et sans risque ;
 - la tolérance et l'efficacité du produit dans toutes les situations cliniques envisagées doivent être évaluées par des études cliniques ;
 - l'origine des matières premières, les résultats des analyses des substances indésirables, ainsi que le test de péremption réalisé sur des lots industriels.
 - le choix de l'âge limite indiqué sur l'étiquetage (« ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans ») doit être justifié ;
 - des éléments montrant que l'opération de mélange du contenu du module avec le contenu de la poche indiqué sur le mode d'emploi est suffisante pour assurer la dissolution de tous les acides aminés et leur homogénéité dans la préparation ;
- des précisions doivent être mentionnées sur l'étiquetage :
 - l'osmolarité doit être indiquée ;
 - la durée d'utilisation conseillée est à préciser, ainsi que les critères ou paramètres qui justifient la décision d'arrêt ou de poursuite d'utilisation du produit ;
 - les possibilités d'administration intraveineuse de solutés d'acides aminés associés à la nutrition entérale doivent être précisées.

Par ailleurs, les 3 allégations proposées pour ce produit ne sont pas justifiées.

Bibliographie :

- Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 2006; 130: S106-16.
- Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 25-32.
- Carlson HE, Miglietta JT, Roginsky MS, Stegink LD. Stimulation of pituitary hormone secretion by neurotransmitter amino acids in humans. *Metabolism* 1989; 38: 1179-82.
- Déhelotte P, Darmaun D, Rongier M, Hecketsweiler B, Rigal O, Desjeux JF. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: G677-82.
- Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Effect of glutamine on leucine metabolism in humans. *Am J Physiol* 1996; 271: E748-54.
- Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P, Klang M, Pearlstone D, Brennan MF. L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 268-73.
- Juang P, Fish DN, Jung R, MacLaren R. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients with burn injuries: a retrospective case-control evaluation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 11-9.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9.

Mansoor O, Breuille D, Bechereau F, Buffiere C, Pouyet C, Beaufriere B, Vuichoud J, Van't-Of M, Obled C. Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. Clin Nutr 2007; 26: 30-40.

Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. J Nutr 2000; 130: 978S-82S.

Tribble DL, Jones DP, Ardehali A, Feeley RM, Rudman D. Hypercysteinemia and delayed sulfur excretion in cirrhotics after oral cysteine loads. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1401-6.

Mots clef :

Nutrition entérale, agression, dénutrition, sérine, cystéine, aspartate, thréonine, glutamine

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND