

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 novembre 2019

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels en cas de dénutrition des personnes âgées atteintes de sarcopénie

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 17 mai 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise intitulée : « demande d'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) présentée comme formulée pour répondre aux besoins nutritionnels en cas de dénutrition des personnes âgées atteintes de sarcopénie. »

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Il s'agit d'une boisson saveur chocolat, prête à l'emploi conditionnée en lots de six bouteilles de 200 mL. Le pétitionnaire présente le produit comme une DADFMS riche en protéines, vitamines et minéraux, pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition des personnes âgées sarcopéniques.

Le dépistage, la prévention et la prise en charge de la dénutrition chez le sujet âgé, qu'il vive à domicile ou en institution, représentent un enjeu de santé publique et ont fait l'objet de différentes actions de la part des autorités de santé (HAS 2007). Les grandes lignes de ces recommandations concernent la stratégie de dépistage de la dénutrition et la recherche des situations à risque de dénutrition. Associée à ce processus de dénutrition, la sarcopénie, qui est une perte progressive

de la masse et de la fonction musculaire, est l'un des facteurs les plus importants d'invalidité et de baisse de qualité de vie chez les personnes âgées.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant notamment les DADFMS, du règlement délégué (UE) n°2016/128 complétant le précédent règlement en matière de composition et d'information applicables aux DADFMS et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Il 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'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 du CES lors de la séance du 5 décembre 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni le 5 septembre 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 rendues publiques par l'intermédiaire du site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boisson aromatisée au chocolat, riche en protéines, en vitamines, et minéraux. Il est conditionné en bouteilles de 200 mL vendues par lot de six unités.

Le pétitionnaire recommande de consommer une bouteille par jour, pendant une durée déterminée par le médecin prescripteur, sur la base d'un diagnostic.

Le pétitionnaire présente son produit comme étant adapté pour corriger un défaut d'apport protéique, ainsi que pour la prise en charge d'une sarcopénie liée à l'âge.

3.2. Population cible

Le produit est destiné aux personnes âgées dénutries et sarcopéniques de plus de 50 ans, âge à partir duquel la fonte musculaire s'accélère pour atteindre un taux annuel de 1-2 % en association avec une perte de la force musculaire de 1,5 % par an (Hughes *et al.*, 2002).

Le pétitionnaire caractérise la population âgée dénutrie sarcopénique selon les critères d'évaluation de la Haute Autorité de santé (HAS, 2007) ainsi que ceux du consensus européen sur la définition et le diagnostic de la sarcopénie (Cruz-Jentoft *et al.* 2010).

Le CES estime que ces caractéristiques permettent de définir précisément la population cible quand elles sont utilisées. Il considère toutefois la limite d'âge de 50 ans trop basse pour définir la population des « personnes âgées ». Il estime également que le critère de perte de masse musculaire est insuffisant car la définition de la population cible devrait également tenir compte du degré d'autonomie de la personne, qui affecte l'alimentation et peut ainsi augmenter le risque de dénutrition.

3.3. Composition nutritionnelle

Le produit contient, pour 100 mL :

- 77 kcal ;
- 10 g de protéines dont 2 g de leucine ;
- 2,7 g de lipides dont 0,4 g d'acides gras saturés ;
- 2,8 g de glucides dont 0,93 g de sucres ;
- 0,8 g de fibres.

3.3.1. Apport protéique

Le pétitionnaire rappelle que la HAS (2007) recommande pour la personne 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. Cet apport protéique fait l'objet d'un consensus au sein de diverses sociétés savantes internationales (Bauer *et al.*, 2013 ; Deutz *et al.*, 2014).

Le produit apporte 20 g de protéines par dose journalière. Il s'agit de protéines de lait écrémé concentré dé lactosé et de caséinates. Le pétitionnaire estime que dans le cadre d'une alimentation adaptée, la consommation du produit peut contribuer à augmenter l'apport protéique chez les sujets âgés dénutris sarcopéniques, population caractérisée par des apports protéiques faibles. Il discute également l'éventuel effet anorexigène de cette teneur élevée en protéines. Il cite une étude comparant l'effet de charges protéiques administrées par voie intraduodénale chez des sujets jeunes et chez des sujets âgés (Soenen *et al.*, 2014) et deux études évaluant l'effet d'une supplémentation protéique sur la masse, la force et la performance musculaires chez la personne âgée fragile (Tieland *et al.*, 2012a ; Tieland *et al.*, 2012b). Ces études indiquent une augmentation de l'apport énergétique total liée à la supplémentation protéique.

Le CES estime que le produit constitue un apport protéique supplémentaire qui s'intègre bien dans la prise en charge nutritionnelle des personnes âgées dénutries telle que proposée par les sociétés savantes. Il s'interroge toutefois sur la justification d'utiliser des caséines plutôt que du lactosérum. En effet, la vitesse rapide de digestion et la plus grande richesse en leucine du lactosérum rendent ce dernier plus efficace pour stimuler l'anabolisme musculaire.

Concernant le potentiel anorexigène du produit, le CES rappelle qu'il n'est pas recommandé de proposer un aliment essentiellement protéique à des sujets dénutris sarcopéniques chez qui l'appétit est diminué. Il estime donc très important de signaler que le produit doit être consommé au cours d'un repas, plutôt qu'isolément.

Enfin, le CES estime que cet apport protéique supplémentaire peut présenter un risque chez le sujet insuffisant rénal, notamment de petit poids, et qu'il conviendrait de porter cette information à l'attention du prescripteur.

3.3.2. Apport en leucine

Le produit apporte 4 g/j de leucine (dont 2,4 g de leucine libre) pour la consommation quotidienne d'une bouteille. Le pétitionnaire indique que la leucine est à la fois un substrat pour la synthèse protéique et un régulateur capable de stimuler la synthèse protéique musculaire. De nombreuses données montrent que la leucine permet de restaurer la stimulation de la synthèse protéique qui décline avec l'âge. Le pétitionnaire présente une synthèse des études publiées sur les effets d'une supplémentation à long terme de leucine chez les sujets âgés (Balage et Dardevet 2010) ainsi que deux méta-analyses qui confirment l'effet de la leucine sur la synthèse protéique musculaire, le poids, l'indice de masse corporel et la masse maigre chez le patient âgé (Komar *et al.*, 2015 ; Xu *et al.*, 2015).

Le CES note que les données de la littérature montrent bien l'effet de la leucine sur la stimulation de la synthèse protéique. Toutefois, les répercussions de cette stimulation sur le maintien de la masse musculaire n'ont pas été démontrées. Les études citées par le pétitionnaire dans sa synthèse ne montrent pas de bénéfice à long terme des protéines riches en leucine. Ces données ne démontrent notamment pas de bénéfice d'une supplémentation en leucine sur la diminution de la fonte musculaire chez la personne âgée.

Le CES souligne par ailleurs que l'apport élevé en leucine 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. Il rappelle à cet égard que les études de supplémentation en leucine libre incluent souvent une supplémentation en valine et isoleucine pour compenser ces effets.

3.3.3. Composition en micronutriments

Le pétitionnaire compare la composition en micronutriments du produit avec les seuils réglementaires définis pour 100 kcal dans la directive 1999/21/CE¹ relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Ces seuils sont dépassés pour les vitamines C (52 mg contre 22 mg), E (7,8 mg contre 3 mg), B9 (65 µg contre 50 µg), B12 (0,8 µg contre 0,7 µg), B5 (1,9 mg contre 1,5 mg) et pour le magnésium (61 mg contre 25 mg), le zinc (3,2 mg contre 1,5 mg) et le sélénium (18 µg contre 10 µg).

Pour justifier la composition du produit en micronutriments, le pétitionnaire présente diverses données concernant le rôle des vitamines et des minéraux ajoutés dans la fonction musculaire et l'anabolisme. Il présente une simulation des apports moyens en vitamines et minéraux des personnes âgées avec la consommation d'une bouteille en plus des apports alimentaires moyens observés dans l'étude Inca 2. Cette simulation indique que les apports restent en deçà des limites supérieures de sécurité pour tous les nutriments.

Le CES estime que les éléments présentés par le pétitionnaire sur le rôle des vitamines et minéraux dans la fonction musculaire ne permettent pas de justifier les dépassements des seuils réglementaires au regard d'un éventuel intérêt de telles supplémentations pour la synthèse musculaire. Néanmoins, ces dépassements ne semblent pas présenter de risque, dans la mesure où ils ne conduisent pas à l'atteinte des limites supérieures de sécurité.

¹ Directive abrogée par le règlement (UE) n°609/2013 du 12 juin 2013.

3.4. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit avec deux produits concurrents présents sur le marché qui présentent des compositions proches.

Ce point n'appelle pas d'observation de la part du CES.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire présente les résultats d'une enquête téléphonique sur la tolérance et l'acceptabilité d'un produit proche, de composition nutritionnelle similaire, mais présenté sous forme de poudre à diluer.

Le CES estime que ces informations ne permettent pas de juger la tolérance et l'acceptabilité du produit liquide.

3.6. Données technologiques

Les fiches techniques des ingrédients sont présentées par le pétitionnaire. Il fournit les résultats d'une étude de stabilité des propriétés nutritionnelles, basée sur les teneurs en vitamines B6, D3, B5, B9, B12, E, B1 et C sur 12 mois.

Le CES s'interroge sur les résultats de stabilité présentés, qui indiquent une forte diminution de la teneur en vitamine B1, en deçà de la valeur cible, ainsi qu'une augmentation de la teneur en vitamine B12 à 12 mois.

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 clairement présentés.

Le CES juge important que les utilisateurs soient également informés que ce produit doit être consommé au cours des repas afin d'en augmenter l'apport protéique tout en minimisant le potentiel anorexigène de l'apport protéique et l'éventuel effet indésirable de l'apport de leucine libre. Par ailleurs, compte tenu de l'apport élevé en protéines, il conviendrait d'informer les utilisateurs de la contre-indication du produit chez les sujets insuffisants rénaux de petit poids (<40 kg).

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES considère 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 relève que les dépassements des valeurs réglementaires pour certaines vitamines et certains 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.

Le CES indique que l'apport en leucine du produit, en particulier sous forme libre, risque d'induire une augmentation du taux d'oxydation de la valine et de l'isoleucine. De plus, le CES estime que le bénéfice à long terme des protéines riches en leucine sur le métabolisme protéique n'est pas démontré.

Pour conclure, le CES considère que ce produit convient pour la prise en charge de la composante protéique de la dénutrition du sujet âgé, sous réserve qu'il soit consommé au cours d'un repas, et qu'il ne convient pas pour une autre population, comme celle proposée par le pétitionnaire. Le CES rappelle que ce produit ne doit pas être utilisé chez les sujets insuffisants rénaux de petit poids (<40 kg).

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 la composition nutritionnelle du produit convient pour la prise en charge de la composante protéique de la dénutrition du sujet âgé sous réserve de la prise en compte des indications du CES (prise au cours d'un repas, non indiqué pour les insuffisants rénaux de petit poids).

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), dénutrition, sarcopénie, personne âgée, protéine, leucine

KEY WORDS

Food for special medical purposes (FSMP), undernutrition, sarcopenia, older people, protein, leucine

BIBLIOGRAPHIE

- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y (2013) Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 14(8):542-59
- Balage M, Dardevet D (2010) Long-term effects of leucine supplementation on body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 13(3):265-70
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39(4):412-23
- Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Krznarič Z, Nair KS, Singer P, Teta D, Tipton K, Calder PC (2014) Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 33(6):929-3
- HAS (2007) Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Nutrition clinique et métabolisme* 21 : 120-133
- Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA (2002) Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 76(2):473-81
- Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G (2015) Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 19(4):437-46
- Soenen S, Giezenaar C, Hutchison AT, Horowitz M, Chapman I, Luscombe-Marsh ND (2014) Effects of intraduodenal protein on appetite, energy intake, and antropyloroduodenal motility in healthy older compared with young men in a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 100(4):1108-15
- Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, van Loon LJ (2012b) 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
- Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, de Groot LC (2012a) 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
- Xu ZR, Tan ZJ, Zhang Q, Gui QF, Yang YM (2015) The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 113(1):25-34