

Le directeur général

Extrait de l'avis du 24 janvier 2022 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à « une demande d'évaluation des justificatifs d'emploi, en nutrition orale, d'une poudre à diluer dans une boisson ou un aliment, saveurs neutre ou orange avec édulcorants, présentée comme un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des patients en cas de mucites provoquées par le traitement par radiothérapie de cancers ou par le sida, en cas de neuropathie périphérique ou en cas de patient en état critique (grand brûlé ou traumatisé) »

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 juillet 2020 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 d'emploi, en nutrition orale, d'une poudre à diluer dans une boisson ou un aliment, saveurs neutre ou orange avec édulcorants, présentée comme un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des patients en cas de mucites provoquées par le traitement par radiothérapie de cancers ou par le sida, en cas de neuropathie périphérique ou en cas de patient en état critique (grand brûlé ou traumatisé).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur un produit présenté sous forme de poudre, constituée d'environ 50 % de glutamine, à reconstituer avec de l'eau pour être consommé en tant que boisson. Le produit existe en saveur neutre et saveur orange avec édulcorant. Il s'agit d'une gamme de denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), développées pour répondre aux besoins nutritionnels en cas (1) de mucites provoquées par le traitement de cancers par radiothérapie ou provoquées par le sida, (2) de neuropathies périphériques et (3) d'états critiques : grands brûlés ou traumatisés en soins intensifs. Selon le pétitionnaire, il est spécialement formulé pour convenir aux patients diabétiques mais ne convient pas aux nourrissons et enfants de moins de 7 ans, aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Les DADFMS sont régis au niveau de l'Union européenne (UE) par le règlement N° 609/2013 du Parlement européen du 12 juin 2013 relatif aux denrées destinées à une alimentation spécifique, complété par le règlement délégué 2016/128 du 25 juin 2015 relatifs aux DADFMS. Le règlement délégué (UE) 2016/128 abroge et remplace, depuis le 22 février 2019, la directive 1999/21/CE de la Commission et complète le règlement (UE) n° 609/2013 en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux DADFMS.

Selon le règlement délégué 2016/128, ce produit fait partie de la catégorie des aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins nutritionnels propres à une maladie, à un trouble ou à un état de santé, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation.

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 d'expertise a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, lors de la séance du 4 juin 2021. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni le 8 juillet 2021.

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

3.1. Description du produit

Le produit est conditionné en sachets de 20 g de poudre à reconstituer dans 200 mL d'eau. Le pétitionnaire recommande un dosage de 1 à 3 sachets par jour, à adapter en fonction de l'âge, des besoins et de l'état de santé du patient. Il est composé de L-glutamine,

maltodextrines, arôme naturel (pour la version saveur orange), gomme de guar, acide citrique, bêta-carotène (version saveur orange), vitamine C, vitamine E (acétate de DL-alpha-tocophérol), vitamine A (acétate de rétinol), gluconate de zinc, sélénite de sodium et sucralose. Le pétitionnaire indique que la boisson ainsi reconstituée doit être consommée rapidement après préparation, sans toutefois préciser le délai.

Le CES n'a pas de commentaire spécifique sur ce point.

3.2. Population cible

La population cible proposée par le pétitionnaire est celle présentant l'une des trois situations pathologiques suivantes :

- mucites (c'est-à-dire une inflammation des muqueuses) au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou au cours du traitement du cancer par radiothérapie en particulier lorsque la radiothérapie induit des mucites buccales, des œsophagites et/ou des mucites de l'intestin ;
- neuropathies périphériques induites par le traitement chimiothérapique du cancer (CIPN) ;
- patients grands brûlés ou traumatisés en service de réanimation.

Le pétitionnaire souligne que le produit convient aux sujets diabétiques, du fait de sa teneur réduite en maltodextrines par rapport à la version précédente du produit. Il souligne également que, du fait de l'action de la glucosamine sur la sécrétion du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), le produit permettrait le maintien de la glycémie dans des valeurs normales.

Le CES note que la composition de cet ancien produit n'est pas présentée dans le dossier, ne permettant pas d'apprécier le taux de réduction de la quantité de maltodextrines. On ne sait pas non plus quelles sont les caractéristiques glycémiantes des maltodextrines. Le CES estime que le diabète ne représente effectivement pas une contre-indication à l'utilisation du produit en cas de mucite, CIPN ou chez un grand brûlé. En revanche, le CES estime que les informations ne montrent pas que le produit pourrait favoriser le maintien de la glycémie et donc représenter un avantage chez les sujets diabétiques.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Le pétitionnaire décrit la composition de son produit sous la forme « saveur neutre » et « saveur orange » dans le Tableau 9 du dossier. Selon lui, le produit « saveur neutre » apporte pour 100 g : 387 kcal, fournis par 50,6 g de protéines, 45,9 g de glucides (dont 3,1 g de sucres) et 0,01 g de lipides. Il contient 50 g de L-glutamine, des vitamines A (680 µg Rétinol), E (2,47 mg) et C (88 mg), du sélénium (41 µg) et du zinc (6 mg). Le produit contient également du sucralose. Son osmolarité est de 273 mOsm/L.

Outre le fait qu'elle contient un colorant (le bêta-carotène), la composition de la forme « saveur orange » est très proche du produit ayant une saveur neutre.

Le CES relève que le produit est édulcoré par du sucralose. Or des travaux récents (Dai *et al.* 2020; X. Li *et al.* 2020; Ruiz-Ojeda *et al.* 2019) suggèrent que le sucralose modifie le microbiote et notamment augmente le risque de cancer colorectal induit par une colite chronique. En l'absence d'information par le pétitionnaire concernant la quantité de sucralose apportée par le produit, il n'est pas possible d'évaluer les possibles répercussions négatives de la consommation de ce produit.

Le CES souligne que les teneurs en glutamine sont exprimées par le pétitionnaire en équivalents protéiques. Or il n'est pas juste de transposer des teneurs en un acide aminé libre en teneurs protéiques. En outre, l'information d'un apport protéique dans ce produit pourrait induire les patients en erreur et favoriser une réduction des apports protéiques réels.

Concernant la vitamine A, le CES note que l'unité utilisée pour exprimer la teneur du produit n'est pas claire : « vitamine A (µg) Rétinol ». La réglementation demande à ce que les teneurs en vitamine A soient exprimées en µg-ER (équivalent rétinol). Par ailleurs, la quantité de bêta-carotène ajoutée dans la forme « saveur orange » n'est pas indiquée par le pétitionnaire. Elle devrait être comptabilisée dans les teneurs en vitamine A exprimée en équivalent rétinol.

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

Le pétitionnaire présente les teneurs en vitamines et minéraux rapportées à 100 kcal du produit dans un tableau, afin de les comparer aux valeurs réglementaires (selon le règlement 2016/128). Il rapporte des dépassements de la valeur réglementaire maximale pour la vitamine C (teneur de 22,7 mg/100 kcal pour une valeur réglementaire maximale de 22 mg/100 kcal), le zinc (1,55 mg/100 kcal pour une valeur réglementaire maximale de 1,5 mg/100 kcal) et le sélénium (10,6 µg/100 kcal pour une valeur réglementaire maximale de 10 µg/100 kcal). Le pétitionnaire estime que ces dépassements sont « négligeables ».

Le pétitionnaire a considéré que l'apport calorique de 100 g de glutamine libre correspondait à l'apport calorique de 100 g de protéines. Or le CES rappelle que 100 g d'acides aminés libres correspondent à 83 g de protéines (Hoffer 2017). Le calcul de la valeur calorique du produit n'est donc pas juste et, par voie de conséquence, le calcul des apports en nutriments pour 100 kcal n'est pas exact.

Le tableau 1 ci-dessous représente les valeurs présentées par le pétitionnaire et les valeurs recalculées des apports nutritionnels en prenant en considération la valeur énergétique de la glutamine apportée par le produit.

Tableau 1: Comparaison de la composition en vitamines et minéraux entre les valeurs renseignées dans le dossier, les valeurs recalculées après correction pour l'apport calorifique du produit et les valeurs réglementaires

	Valeurs indiquées dans le dossier (pour 100 kcal)		Valeurs recalculées (pour 100 kcal)		Selon règlement délégué UE 2016/128	
	VERSION SAVEUR NEUTRE	VERSION SAVEUR ORANGE	VERSION SAVEUR NEUTRE	VERSION SAVEUR ORANGE	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Vitamine A (µg)	175,5	175,7	192,4	192,4	35	180
Vitamine E (mg)	0,62	0,62	0,68	0,68	0,5	3
Vitamine C (mg)	22,7	22,7	24,9	24,9	2,2	22
Zinc (mg)	1,55	1,55	1,70	1,70	0,5	1,5
Sélénium (µg)	10,6	10,6	11,6	11,6	2,5	10

Ce tableau révèle que le calcul utilisé par le pétitionnaire pour évaluer les teneurs des vitamines et minéraux pour 100 kcal de produit sous-estime de 9 % ces teneurs. Or, d'après les valeurs données dans le dossier, certaines teneurs dépassaient déjà les valeurs maximales réglementaires selon le règlement délégué n°2016/128. En particulier, selon les valeurs recalculées, les teneurs en vitamine A dépassent de 7 % les valeurs maximales réglementaires, celles de la vitamine C de 13 %, celles du zinc de 13 % et celles du sélénium de 16 %. Le CES estime que le pétitionnaire devrait revoir ces valeurs et justifier ces dépassements.

3.3.3. Simulations d'apport nutritionnel

Le pétitionnaire fournit des simulations d'apport nutritionnel pour différentes tranches d'âge. Du fait de données sur les habitudes alimentaires des populations cibles, les simulations sont fondées sur les données de consommation issues de l'étude Inca 3 (Anses 2017) pour la population générale à différents âges : enfants de 4 à 10 ans, adolescents de 11 à 17 ans, adultes et personnes âgées à partir de 65 ans. La dose journalière recommandée étant d'un à trois sachets, le pétitionnaire a réalisé les simulations pour la consommation d'un et de trois sachets par jour. En outre, il a comparé les apports nutritionnels cumulés de l'alimentation courante et du produit aux références nutritionnelles telles qu'établies par l'Anses pour les différentes populations : enfants de 4 à 17 ans (Anses 2019a), sujets adultes (Anses 2016), femmes ménopausées et hommes de plus de 65 ans (Anses 2019b). Le pétitionnaire a aussi comparé les apports nutritionnels cumulés aux limites supérieures de sécurité (LSS) pour les vitamines et minéraux telles qu'établies par l'Efsa (Efsa 2006).

Le pétitionnaire indique que pour certaines simulations, les apports totaux (incluant l'alimentation courante) sont supérieurs à 100 % des références nutritionnelles mais ne dépassent pas les LSS.

Le CES estime que, globalement, même si elles doivent être interprétées prudemment car calculées en prenant en considération les apports alimentaires des sujets sains, les estimations de la consommation totale des vitamines A, C, E, sélénium et zinc dépassent sans justification les références nutritionnelles, en particulier pour le sélénium, mais elles n'atteignent pas les LSS.

3.4. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire propose une comparaison avec quatre produits du marché contenant de la glutamine et/ou des nutriments ayant des propriétés antioxydantes.

Le CES note que la consommation des produits équivalents sur le marché correspond, comme pour le produit du pétitionnaire, à un apport de glutamine allant de 10 à 30 g/j. Le nombre de doses à fournir au patient est également laissé à l'appréciation des soignants en fonction de la pathologie et de l'état du patient. Deux produits contiennent, en plus de la glutamine, tout comme le produit du pétitionnaire, les vitamines A, E et C, du zinc et du sélénium dont les teneurs sont variables. Néanmoins, le produit présenté ici présente des teneurs plus faibles en ces cinq nutriments.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Aucune étude d'acceptabilité, de tolérance et d'efficacité n'a été réalisée avec le produit présenté. Le pétitionnaire présente une revue de la littérature des travaux menés chez des patients atteints de mucites provoquées par la radiothérapie ou par le sida, de neuropathies périphériques, de brûlures ou de traumatismes recevant des produits jugés équivalents par le pétitionnaire.

3.5.1. Etudes de tolérance et d'acceptabilité

Le pétitionnaire rapporte tout d'abord que son produit est commercialisé dans trois pays européens depuis 2015. Le produit a donc déjà été utilisé par de nombreux patients (entre 2000 et 2500 nouveaux patients par an). Comme indiqué dans le dossier, le pétitionnaire a mis en place un protocole pour interroger certains utilisateurs et obtenir leur retour d'expérience sur le produit. Selon lui, les retours d'expérience des patients sont positifs et témoignent d'une bonne tolérance du produit, que ce soit chez des patients diabétiques ou non.

Le CES note que le dossier ne rapporte aucune information sur le protocole mis en place pour interroger les patients-utilisateurs, ni sur les données issues de cette étude.

Concernant la tolérance de la glutamine, le pétitionnaire cite le rapport de l'Afssa précisant qu'un apport de glutamine de 0,1 et 0,4 g par kg de poids corporel et par jour est généralement bien toléré, même s'il s'agit le plus souvent d'études au cours desquelles la glutamine est administrée en aigu (Afssa 2007). Il décrit ensuite plusieurs études montrant que, dans les pathologies ciblées par le pétitionnaire, un apport quotidien de plusieurs dizaines de grammes de glutamine (10 à 40 g) ne pose pas de problème de tolérance, en dehors de légères nausées voire de vomissements chez certains patients en consommant 30 g/j.

Le pétitionnaire présente ensuite des études de tolérance et d'acceptabilité du zinc et du sélénium. Pour le zinc, l'apport maximal par le produit est de 3,6 mg/j et les études de tolérance utilisent des doses de 90 à 220 mg. Ces études n'ont pas relevé de problèmes majeurs de tolérance, en dehors de nausées et vomissements pour la dose de 220 mg/j. Il en est de même pour le sélénium : le produit permet des apports de 24,6 µg au maximum alors que les études de tolérance ont été réalisées avec des apports de 500 µg, sans rapporter de signes d'effets indésirables.

3.5.2. Etudes d'efficacité

Le pétitionnaire présente des travaux menés avec d'autres produits apportant glutamine, vitamine A ou zinc et destinés aux mêmes patients.

- **Concernant la glutamine**

Les études rapportées par le pétitionnaire ont été réalisées avec des produits conduisant à un apport journalier équivalent à celui prévu avec le produit évalué, c'est-à-dire 30 g/j pour la plupart. Globalement, ces études (pour certaines organisées à double insu, randomisées et contrôlées par un placebo) réalisées à partir d'un effectif modéré (moins de 100 sujets) montrent des effets positifs de la glutamine sur la douleur, la fréquence et la durée des mucites buccales, en particulier de stade sévère chez des patients souffrant d'un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie. Elles montrent également des bénéfices sur le traitement et la prévention des œsophagites chez des sujets atteints d'un cancer du poumon.

Au cours des neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie, des études rapportent une réduction du degré et de l'incidence de la faiblesse motrice, des engourdissements et de la sévérité de cette pathologie suite à l'ingestion de 30 g de glutamine. Ainsi le pétitionnaire indique que des études ont montré que l'apport de glutamine peut permettre, dans certains cas, la poursuite du traitement par chimiothérapie et améliorer la qualité de vie autodéclarée. Enfin, le pétitionnaire cite les travaux de l'ESPEN sur les patients en unités de soins intensifs (Singer *et al.* 2019), qui, sur la base d'une méta-analyse notamment, recommande l'administration de glutamine par voie entérale pour les grands brûlés (brûlure supérieure à 20 % de la surface corporelle) ou polytraumatisés. Chez les patients en unités de soins intensifs (hors ceux atteints de traumatismes graves et hors grands brûlés), aucun apport de glutamine entérale supplémentaire ne doit être administré.

En ce qui concerne les mucites dues au syndrome d'immunodéficience acquise (sida), le pétitionnaire s'appuie sur trois études pour conclure qu'une supplémentation en glutamine de 4 à 30 g/j a des effets bénéfiques sur les mucites :

- L'étude de Leite *et al.* porte sur la perméabilité et l'absorption intestinale chez 46 patients infectés par le VIH (Leite *et al.* 2013). Cette étude randomisée en double insu contrôlée par placebo teste des doses isoazotées d'alanyl-glutamine (24 g/j) et d'un placebo (glycine, 25 g/j) pendant 10 jours. Les résultats suggèrent que l'intégrité et l'absorption intestinale sont plus fortement affectées chez les patients atteints du sida qui ont récemment eu une diarrhée et qu'une supplémentation nutritionnelle en alanyl-glutamine est associée à une amélioration de l'absorption intestinale ;
- L'étude de Huffman *et al.* a testé les effets de la prise de 30 g/j de L-glutamine (contre placebo) sur la gravité de la diarrhée associée au nelfinavir mesylate (NFV) chez 25 personnes infectées par le VIH. Les résultats montrent que la supplémentation en L-glutamine réduit considérablement la gravité de la diarrhée et améliore la qualité de vie des patients (Huffman et Walgren 2003).
- Noyer *et al.* ont réalisé une étude, randomisée et en double aveugle, portant sur 24 patients atteints du sida qui ont reçu 0, 4 ou 8 g/j de glutamine pendant 28 jours. Les résultats des tests de perméabilité intestinale et les biopsies duodénales suggèrent une tendance à l'amélioration de la perméabilité intestinale et à une absorption accrue de la glutamine dans l'intestin (Noyer *et al.* 1998).

Le CES estime que les publications scientifiques proposées par le pétitionnaire pour étayer les bénéfices éventuels de la glutamine sur les pathologies proposées comme

cible du produit ne sont pas complètes et ne comprennent pas les recommandations de l'ESPEN en la matière.

Le CES indique que l'ESPEN, dans ses dernières recommandations relatives à l'alimentation du patient cancéreux, estime qu'il existe des données permettant de décrire les effets bénéfiques potentiels de la glutamine au cours des mucites induites par les radiations.

Cependant les experts de l'ESPEN relèvent que, dans une étude chez les patients cancéreux ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, la glutamine a augmenté le taux de rechute. Ainsi, l'ESPEN estime nécessaire de vérifier la sécurité de la glutamine et d'avoir des données plus robustes sur son efficacité avant de la recommander en prévention des entérites, diarrhées, stomatite, œsophagites ou la toxicité cutanée, induites par les radiations (Muscaritoli *et al.* 2021).

Le comité d'experts de l'ESPEN note que des effets bénéfiques d'une supplémentation de glutamine ont été rapportés sur l'inflammation des muqueuses, les vomissements et les épisodes diarrhéiques induits par certaines chimiothérapies. Cependant, compte tenu de l'hétérogénéité de ces données et du manque d'informations sur les effets de la glutamine sur la réponse tumorale, l'ESPEN ne formule pas de recommandations sur l'utilisation thérapeutique de cet acide aminé chez ces patients (Muscaritoli *et al.* 2021; Arends *et al.* 2017).

De la même façon, compte tenu de l'hétérogénéité des études sur les neuropathies périphériques chimio-induites et du manque d'informations sur les effets de la glutamine sur la réponse tumorale, les experts de l'ESPEN ont estimé qu'il n'est pas possible de recommander la glutamine pour une utilisation thérapeutique au cours des neuropathies chimio-induites (Arends *et al.* 2017).

Enfin, en ce qui concerne les patients admis dans les unités de soin intensif, l'ESPEN ne recommande l'usage de la glutamine que pour les patients ayant une surface de brûlure supérieure à 20 % de la surface du corps ou les patients polytraumatisés (Singer *et al.* 2019).

A l'issue d'une recherche bibliographique spécifique sur les effets de la glutamine chez les patients cancéreux (Ansari *et al.* 2020; Xiao *et al.* 2020; Holecek 2013; Kim *et al.* 2021; T. Li et Le 2018) et en accord avec les recommandations de l'ESPEN, le CES estime qu'il existe des données suggérant que la glutamine joue un rôle dans la prolifération de certains cancers. Ainsi, il estime que le produit ne convient pas pour les patients atteints de cancer.

En ce qui concerne les patients admis dans les unités de soin intensif, le CES adopte les conclusions de l'ESPEN et estime que le produit convient uniquement pour les grands brûlés ou les patients polytraumatisés.

En ce qui concerne les mucites dues au syndrome d'immunodéficience acquise (sida), le CES estime que quelques études hétérogènes suggèrent une amélioration de la perméabilité intestinale consécutive à l'ingestion de glutamine, mais que le niveau de preuve est faible et donc insuffisant pour justifier cette indication.

- **Concernant les vitamines A, C et E**

Effet sur les mucites

Selon le pétitionnaire, l'effet de la vitamine E sur les mucites pourrait être expliqué par le rôle du stress oxydant dans le développement des mucites associées à l'utilisation de la radiothérapie ou au cours du sida. Il rapporte quelques études chez l'animal et une étude chez le patient cancéreux suivant une radiothérapie et recevant 400 mg/j de vitamine E.

Concernant les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie, le pétitionnaire cite trois études menées sur 30 à 108 patients et montrant que des apports élevés de vitamine E (300 à 400 mg/j) peuvent réduire l'incidence et la sévérité de la neurotoxicité induite par le cisplatine.

Effet sur le stress oxydant

Selon le pétitionnaire, les vitamines A, C et E peuvent être intéressantes pour les patients en réanimation du fait de leur caractère antioxydant, dans la mesure où le stress oxydant chez ces patients est significativement augmenté (Alonso de Vega *et al.* 2002). Il cite un essai clinique réalisé auprès de 51 personnes en réanimation, supplémentées par voie entérale. Dans cette étude, après une supplémentation en vitamines A (67 µg/dL), C (13,3 mg/dL) et E (4,94 mg/dL), la concentration plasmatique en β-carotène a été augmentée, tout comme la capacité des LDL à résister au stress oxydant (Preiser *et al.* 2000). Il cite également une étude prospective incluant 595 patients de réanimation, dans laquelle ceux qui recevaient une supplémentation en alpha-tocophérol par voie nasoro-gastrique et en vitamine C par voie intraveineuse avaient un risque significativement réduit de développer une morbidité pulmonaire (Nathens *et al.* 2002). Il cite enfin une étude clinique randomisée en double insu réalisée chez des patients en réanimation. Dans cette étude, une supplémentation en vitamines C (500 mg/j) et E (400 UI/j) par voie entérale améliorait la résistance des LDL à l'oxydation et réduisait significativement le taux de mortalité (Crimi *et al.* 2004).

Le CES souligne que l'apport maximal (pour trois sachets) de vitamine E par le produit évalué n'est que de 1,44 mg. Aussi, le pétitionnaire ne peut pas conclure quant à l'adéquation de son produit aux besoins d'une population cible présentant des mucites ou des neuropathies périphériques à partir d'études décrivant les effets de doses de vitamine E qui sont beaucoup plus élevées (300-400 mg/j). De plus, concernant les patients de réanimation souffrant de brûlures ou de traumatismes, le pétitionnaire ne s'appuie que sur des éléments indirects concernant certains effets positifs d'apports de vitamines antioxydantes sur certains marqueurs du stress oxydant, avec des niveaux d'apport eux aussi plus élevés.

- **Concernant le zinc et le sélénium**

Le pétitionnaire rapporte six études ayant évalué l'intérêt potentiel du zinc pour le traitement des mucites radio-induites. Globalement, ces études montrent que de forts apports de zinc (30 à 150 mg/j) sont susceptibles de limiter la sévérité, les douleurs et le taux d'incidence des mucites chez des patients souffrant de certains cancers, notamment les cancers de la tête et du cou.

Le pétitionnaire rapporte également une étude montrant qu'un apport de 300 à 500 µg/j de sélénium a amélioré le statut en ce minéral et réduit le nombre d'épisodes diarrhéiques chez des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer utérin.

Le CES souligne que les doses de zinc et de sélénium utilisées dans ces études étaient bien supérieures à celles apportées par le produit du pétitionnaire (trois sachets

apportent 3,6 mg/j de zinc et 25 µg/j de sélénium). Il considère qu'au vu de ces études, il n'est pas possible de conclure quant à d'éventuels effets positifs des apports en zinc et en sélénium par ce produit sur les mucites et les diarrhées radio-induites.

3.6. Données technologiques

Toutes les matières premières ont été qualifiées. Elles répondent aux exigences de la réglementation européenne. L'ensemble des documents qualité relatifs à chaque matière, ainsi que la fiche technique des produits ont été fournis en annexes.

Des études de stabilité à 24 mois, correspondant à la durabilité minimale (DDM) du produit sous forme de poudre conservée dans son emballage d'origine fermé et dans des conditions normales de stockage, ont été réalisées. Elles ont été menées uniquement sur trois vitamines (A, E et C), le pétitionnaire justifiant ce choix par une forte stabilité de la glutamine, du zinc et du sélénium sous forme de poudre. En résumé, ces essais montrent que les vitamines composant le produit sont stables dans ces conditions de stockage (entre 107 et 125 % des teneurs théoriques indiquées sur l'emballage après 24 mois).

Sur la base de ces résultats, le pétitionnaire conclut que la péremption du produit peut être estimée à 2 ans. A noter que les conditions de conservation du produit fini figurant sur l'étiquetage sont : « Conserver à température ambiante et dans un endroit sec. A consommer immédiatement après préparation. »

Le CES note que la glutamine est un acide aminé peu stable en solution, qui peut subir une cyclisation pour former du pyroglutamate, un composé toxique (Coster, McCauley et Hall 2004; Khan et Elia 1991). Il est donc important que le produit soit consommé immédiatement après sa préparation. Cette mention est prévue par l'étiquetage et est indispensable.

3.7. Projet d'étiquetage

Le pétitionnaire précise que les étiquetages, présentés en annexe du dossier, sont conformes au règlement (UE) N°1169/2011, dit Inco, concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires. Ce règlement fixe des exigences générales en matière d'étiquetage. Toutefois, le règlement n°2016/128 prévoit des exigences supplémentaires ou des dérogations au règlement n°1169/2011. Par exemple, par souci de protection des consommateurs vulnérables, les exigences en matière d'étiquetage doivent permettre au consommateur d'identifier précisément le produit. Le pétitionnaire estime que c'est le cas pour le produit présenté avec la mention « Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales avec édulcorants. Pour les besoins nutritionnels en cas de mucites provoquées par le traitement par radiothérapie de cancers ou par le sida, en cas de neuropathie périphérique ou en cas de patient en état critique (grand brûlé ou traumatisé) » visible sur l'étiquetage.

Le CES estime que le tableau renseignant les valeurs nutritionnelles doit être revu au regard du nouveau calcul de l'apport calorique de la glutamine (voir plus haut).

De plus, le CES estime que la mention « Pour les besoins nutritionnels en cas de mucites provoquées par le traitement par radiothérapie de cancers ou par le sida, en cas de neuropathie périphérique ou en cas de patient en état critique (grand brûlé ou traumatisé) » doit être en cohérence avec les éléments mentionnés précédemment cités concernant les populations cibles.

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES « nutrition humaine » estime que la composition du produit mériterait d'être justifiée en ce qui concerne :

- la teneur en sucralose au regard des données disponibles quant à ses éventuels effets délétères ;
- la teneur totale en vitamine A qui doit être exprimée en µg ER.

Par ailleurs, le CES constate que les teneurs en glutamine sont exprimées par le pétitionnaire en équivalents protéiques, ce qui n'est pas approprié. Ceci conduit à un calcul erroné de la valeur calorique du produit et, par voie de conséquence, fausse le calcul des apports en nutriments pour 100 kcal. Les valeurs recalculées indiquent des dépassements de limites maximales réglementaires pour les vitamines A et C, le zinc et le sélénium. Il convient dès lors de justifier ces dépassements.

Concernant les populations cibles, des données bibliographiques suggèrent que la glutamine favorise la prolifération de certains cancers. Ainsi, le CES estime que le produit ne convient pas pour les patients atteints de cancer. Toutefois, le CES estime que ce produit convient pour les patients brûlés (surface de brûlure supérieure à 20 % de la surface du corps) ou polytraumatisés dans les unités de soins intensifs. Le CES estime que les preuves de l'intérêt du produit en cas de mucites liées au sida sont trop limitées pour justifier l'utilisation du produit dans cette indication.

Le CES considère que le produit n'est effectivement pas contre-indiqué chez les sujets diabétiques mais qu'il n'existe pas de justification d'un bénéfice éventuel chez le diabétique.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le CES « nutrition humaine » estime que le produit convient aux patients brûlés (surface de brûlure supérieure à 20 % de la surface du corps) ou polytraumatisés en unité de soins intensifs et considère son usage comme insuffisamment justifié pour les autres populations cibles.

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 produit convient à la prise en charge nutritionnelle des patients brûlés (surface de brûlure supérieure à 20 % de la surface du corps) ou polytraumatisés dans les unités de soins intensifs.

Par ailleurs, elle rappelle qu'au-delà de l'apport par la consommation de cette DADFMS, la population est exposée au sucralose par tous les aliments susceptibles d'être édulcorés. L'Anses note qu'une réévaluation par l'Efsa¹ de la sécurité d'emploi du sucralose en tant qu'additif (E 955) est en cours. Dans l'attente de ses conclusions, il convient d'être vigilant sur

¹ L'Efsa s'était prononcée dans son avis publié le 19 janvier 2016 sur les conditions pour sa sécurité d'emploi dans le cadre d'une extension aux enfants de 1 à 3 ans à des aliments destinés à des fins médicales spéciales (Efsa 2019).

le niveau d'exposition global au sucralose compte tenu des multiples sources d'apport par différents produits de consommation disponibles sur le marché.

MOTS-CLÉS

Glutamine, mucite, DADFMS, cancer, sida, neuropathie, grands brûlés, radiothérapie

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2007. *Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations* (Maisons-Alfort : Afssa).
- Alonso de Vega, J. M., J. Diaz, E. Serrano et L. F. Carbonell. 2002. "Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome." *Crit Care Med* 30 (8): 1782-6. <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00018>.
- Ansari, R. E., M. L. Craze, M. Althobiti, L. Alfarsi, I. O. Ellis, E. A. Rakha et A. R. Green. 2020. "Enhanced glutamine uptake influences composition of immune cell infiltrates in breast cancer." *Br J Cancer* 122 (1): 94-101. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0626-z>.
- Anses. 2016. *Avis de l'Anses relatif à l'Actualisation des repères du PNNS : Elaboration des Références Nutritionnelles (Saisine 2012-SA-0103)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2017. *Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA3) (Saisine n°2014-SA-0234)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2019a. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 4 à 17 ans. (Saisine 2017-SA-0142)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2019b. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes dès la ménopause et les hommes de plus de 65 ans (Saisine 2017-SA-0143)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Arends, J., P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, K. Fearon, E. Hutterer, E. Isenring, S. Kaasa, Z. Krznaric, B. Laird, M. Larsson, A. Laviano, S. Muhlebach, M. Muscaritoli, L. Oldervoll, P. Ravasco, T. Solheim, F. Strasser, M. de van der Schueren et J. C. Preiser. 2017. "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients." *Clin Nutr* 36 (1): 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Coster, J., R. McCauley et J. Hall. 2004. "Glutamine: metabolism and application in nutrition support." *Asia Pac J Clin Nutr* 13 (1): 25-31.
- Crimi, E., A. Liguori, M. Condorelli, M. Cioffi, M. Astuto, P. Bontempo, O. Pignalosa, M. T. Vietri, A. M. Molinari, V. Sica, F. D. Corte et C. Napoli. 2004. "The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Anesth Analg* 99 (3): 857-863. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000133144.60584.F6>.
- Dai, X., Z. Guo, D. Chen, L. Li, X. Song, T. Liu, G. Jin, Y. Li, Y. Liu, A. Ajiguli, C. Yang, B. Wang et H. Cao. 2020. "Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood." *Gut Microbes* 11 (4): 1043-1063. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1738187>.
- Efsa. 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Scientific Committee on Food (SCF)-Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)
- Efsa. 2019. "EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Safety of the proposed extension of use of sucralose (E 955) in foods for special medical purposes in young children." *EFSA journal* 14 (1): 11. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4361>.
- Hoffer, L. J. 2017. "Parenteral Nutrition: Amino Acids." *Nutrients* 9 (3). <https://doi.org/10.3390/nu9030257>.
- Holecsek, M. 2013. "Side effects of long-term glutamine supplementation." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37 (5): 607-16. <https://doi.org/10.1177/0148607112460682>.

- Huffman, F. G. et M. E. Walgren. 2003. "L-glutamine supplementation improves nelfinavir-associated diarrhea in HIV-infected individuals." *HIV Clin Trials* 4 (5): 324-9. <https://doi.org/10.1310/BFDT-J2GH-27L7-905G>.
- Khan, K. et M. Elia. 1991. "Factors affecting the stability of L-glutamine in solution." *Clin Nutr* 10 (4): 186-92. [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(91\)90037-d](https://doi.org/10.1016/0261-5614(91)90037-d).
- Kim, G. W., D. H. Lee, Y. H. Jeon, J. Yoo, S. Y. Kim, S. W. Lee, H. Y. Cho et S. H. Kwon. 2021. "Glutamine Synthetase as a Therapeutic Target for Cancer Treatment." *Int J Mol Sci* 22 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms22041701>.
- Leite, R. D., N. L. Lima, C. A. Leite, C. K. Farhat, R. L. Guerrant et A. A. Lima. 2013. "Improvement of intestinal permeability with alanyl-glutamine in HIV patients: a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial." *Arq Gastroenterol* 50 (1): 56-63. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032013000100011>.
- Li, T. et A. Le. 2018. "Glutamine metabolism in cancer." Dans *The Heterogeneity of Cancer Metabolism, Advances in Experimental Medicine and Biology*, édité par A. Le, 13-32. : Springer, Cham.
- Li, X., Y. Liu, Y. Wang, X. Li, X. Liu, M. Guo, Y. Tan, X. Qin, X. Wang et M. Jiang. 2020. "Sucralose Promotes Colitis-Associated Colorectal Cancer Risk in a Murine Model Along With Changes in Microbiota." *Front Oncol* 10: 710. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00710>.
- Muscaritoli, M., J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, E. Hutterer, E. Isenring, S. Kaasa, Z. Krznaric, B. Laird, M. Larsson, A. Laviano, S. Muhlebach, L. Oldervoll, P. Ravasco, T. S. Solheim, F. Strasser, M. de van der Schueren, J. C. Preiser et S. C. Bischoff. 2021. "ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer." *Clin Nutr* 40 (5): 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.
- Nathens, A. B., M. J. Neff, G. J. Jurkovich, P. Klotz, K. Farver, J. T. Ruzinski, F. Radella, I. Garcia et R. V. Maier. 2002. "Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients." *Ann Surg* 236 (6): 814-22. <https://doi.org/10.1097/00000658-200212000-00014>.
- Noyer, C. M., D. Simon, A. Borczuk, L. J. Brandt, M. J. Lee et V. Nehra. 1998. "A double-blind placebo-controlled pilot study of glutamine therapy for abnormal intestinal permeability in patients with AIDS." *Am J Gastroenterol* 93 (6): 972-5. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00290.x>.
- Preiser, J. C., A. Van Gossum, J. Berre, J. L. Vincent et Y. Carpentier. 2000. "Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress." *Crit Care Med* 28 (12): 3828-32. <https://doi.org/10.1097/00003246-200012000-00013>.
- Ruiz-Ojeda, F. J., J. Plaza-Diaz, M. J. Saez-Lara et A. Gil. 2019. "Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials." *Adv Nutr* 10 (suppl_1): S31-S48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>.
- Singer, P., A. R. Blaser, M. M. Berger, W. Alhazzani, P. C. Calder, M. P. Casaer, M. Hiesmayr, K. Mayer, J. C. Montejo, C. Pichard, J. C. Preiser, A. R. H. van Zanten, S. Oczkowski, W. Szczeklik et S. C. Bischoff. 2019. "ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit." *Clin Nutr* 38 (1): 48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.
- Xiao, S., Y. Jin-Xiang, T. Long, L. Xiu-Rong, G. Hong, Y. Jie-Cheng et Z. Fei. 2020. "Kruppel-like factor 2 disturb non-small cell lung cancer energy metabolism by inhibited glutamine consumption." *J Pharm Pharmacol* 72 (6): 843-851. <https://doi.org/10.1111/jphp.13252>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2021). 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 d'emploi, en nutrition orale, d'une poudre à diluer dans une boisson ou un aliment, saveurs neutre ou orange avec édulcorants, présentée comme un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des patients en cas de mucites provoquées par le traitement par radiothérapie de cancers ou par le sida, en cas de neuropathie périphérique ou en cas de patient en état critique (grand brûlé ou traumatisé) ». (saisine 2020-SA-0098). Maisons-Alfort : Anses, 13 p.