

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 novembre 2020

## **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 20 décembre 2019 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<sup>er</sup> de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Ce produit avait fait l'objet d'un premier examen par l'Anses, conduisant à la publication de l'avis 2018-SA-0185 du 22 octobre 2019, concluant que le dossier ne permettait pas d'affirmer que la composition du produit répondait aux besoins nutritionnels des patients auxquels il était destiné. Le présent avis est une nouvelle évaluation du produit à la lumière des informations fournies depuis par le pétitionnaire dans ce dernier dossier.

## **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 6 juillet 2020. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 10 septembre 2020.

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](http://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 explique que le produit s'adresse aux patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade terminal, traités par hémodialyse. Il précise que sont exclus de la population cible les enfants et adolescents, et les patients souffrant d'IRC traités par dialyse péritonéale.

**Le CES « Nutrition humaine » considère que la population cible est bien précisée.**

### **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 de 15 g d'isolat de caséines laitières micellaires auxquels s'ajoute 0,91 g de protéines issues de 1,125 g d'un isolat de protéines de lactosérum. Le pétitionnaire justifie la teneur en protéines de son produit en citant plusieurs études montrant que la prise d'un complément nutritionnel oral (CNO) hyperprotéique et souvent hypercalorique, en cours de dialyse, permet de réduire l'hypercatabolisme corporel provoqué par ce traitement. Il utilise également trois études concluant que l'apport de CNO permet de réduire la mortalité chez les patients hémodialysés, surtout lorsque ceux-ci sont dénutris. De

plus, le pétitionnaire avance que l'utilisation de protéines à forte valeur biologique est nécessaire chez ces patients et postule que le produit induit, grâce à la présence du lactosérum (une protéine rapide) un pic très précoce d'acides aminés, qui serait bénéfique au début de la dialyse. Les caséines micellaires présentes dans le produit permettraient, pour leur part, de maintenir l'aminocidémie sur toute la durée de l'hémodialyse.

**Le CES « Nutrition humaine » approuve les arguments du pétitionnaire concernant l'effet probablement préventif des protéines apportées par une canette sur l'hypercatabolisme. En revanche, il rappelle que le pétitionnaire ne justifie pas la très faible dose de protéines de lactosérum utilisée dans le produit, qui est très certainement trop faible pour conférer au produit une caractéristique biologique particulière, et a *fortiori* le bénéfice clinique annoncé.**

Le pétitionnaire justifie les faibles teneurs en glucides et lipides par le fait que le produit n'est pas directement destiné à la prise en charge de la dénutrition chez les patients hémodialysés mais permet de compenser les pertes d'acides aminés pendant la dialyse. Il n'est donc pas incompatible avec l'utilisation des CNO dans le cadre de la prise en charge de la dénutrition (fréquente chez ces patients) en dehors des sessions d'hémodialyse. De plus, des études citées par le pétitionnaire (Cano *et al.* 2006, Shinaberger *et al.* 2006) ont montré que la prise alimentaire pendant la dialyse permettait d'augmenter l'efficacité des compléments nutritionnels hors dialyse. Le pétitionnaire ajoute que l'absence de glucides et de lipides s'explique aussi par les effets délétères potentiels de ces nutriments en cours de dialyse dans un contexte fréquent d'insulinorésistance et de problèmes gastro-intestinaux. Enfin, dans cette argumentation, le pétitionnaire affirme avoir développé un produit spécifiquement dédié à la compensation des pertes dialytiques en acides aminés, grâce à l'utilisation d'un mélange de protéines de lactosérum et de caséines ayant des cinétiques d'assimilation complémentaires.

**Le CES « Nutrition humaine » considère que les arguments apportés pour justifier l'absence de glucides et de lipides sont recevables, même si des glucides et des lipides en quantités adaptées auraient pu avoir un effet sur l'épargne azotée. Concernant l'effet du mélange de protéines de lactosérum et de caséines, le CES « Nutrition humaine » considère que l'argument du pétitionnaire demeure hypothétique en l'absence d'étude démontrant le bénéfice d'un tel mélange chez le patient IRC en dialyse.**

### 3.3.2 Justification et comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le produit ne contient pas de vitamines. La présence de minéraux est, quant à elle, expliquée par l'origine laitière des ingrédients protéiques.

Concernant les teneurs en calcium (645,1 mg/100 kcal) et phosphore (365,4 mg/100 kcal) dépassant les valeurs maximales réglementaires, le pétitionnaire fonde son argumentaire sur les recommandations de deux sociétés savantes (K-DOQI<sup>1</sup>, l'ESPEN<sup>2</sup>). Les recommandations en calcium proposées par ces deux sociétés vont de 1000 à 2000 mg/j. La teneur en calcium du produit est certes 3,6 fois supérieure à la valeur maximale tolérée par le règlement européen n°2016/128 (175 mg/100 kcal) mais son usage, tel que préconisé, représente respectivement 64 % et 32 % de l'apport journalier recommandé par la DOQI et l'ESPEN.

En revanche, s'agissant du phosphore, ces deux sociétés savantes recommandent de ne pas dépasser un apport de 800 à 1000 mg/j. Or, les teneurs en phosphore, qui sont 4,5 fois supérieures aux valeurs maximales du règlement européen (80 mg/100 kcal), contribuent à hauteur de 20-24 % de cet apport journalier maximal fixé par les sociétés savantes.

<sup>1</sup> *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

<sup>2</sup> *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

Concernant la simulation de l'impact d'une consommation du produit dans le contexte d'un régime alimentaire recommandé pour la population cible, le pétitionnaire apporte des données bibliographiques et trois tableaux reprenant :

- la consommation journalière de calcium, phosphore et potassium dans le cadre d'un régime alimentaire adapté aux patients IRC en hémodialyse, grâce à une compilation de données d'études s'étant intéressées à ce sujet (Lim *et al.* 2019, Moszak *et al.* 2017, Stark *et al.* 2011) ;
- la contribution du régime alimentaire de patients IRC en hémodialyse par rapport aux apports recommandés (en % des apports recommandés) ;
- la contribution d'une canette du produit par rapport aux apports recommandés (en % des apports recommandés) et par rapport au régime alimentaire de patients IRC en hémodialyse (en % du régime alimentaire).

Ces tableaux permettent de montrer que l'utilisation du produit augmente les apports journaliers en potassium à 2193 mg les jours de dialyse. En moyenne, cet apport journalier en potassium représente environ 110 % des recommandations maximales (1500 à 2500 mg/j). Cependant la contribution du produit représente moins de 2 % de l'apport journalier en cet élément les jours de dialyse.

Le produit augmente de 57 % l'apport journalier total de calcium, les jours de dialyse, soit 1128 mg/j, ce qui représente 56 % des apports recommandés (2000 mg/j). Les jours de dialyse, l'apport en calcium atteint donc environ 60 % des apports maximaux contre 24 % les jours sans hémodialyse.

De plus, le produit augmente les apports journaliers en phosphore de 198 mg soit un apport journalier total de 2056 mg atteignant 228 % des recommandations maximales (800 à 1000 mg/j). Cependant, comme signalé par le pétitionnaire, la contribution du produit représente moins de 10 % de l'apport journalier en cet élément les jours de dialyse. A noter que les apports de phosphore par l'alimentation seule semblent déjà représenter environ 200 % des valeurs recommandées (800 à 1000 mg/j). Au sujet du phosphore, le pétitionnaire insiste sur le fait que ce nutriment est surtout apporté par les sources protéiques alimentaires. Or les recommandations sont d'augmenter les apports en protéines chez les patients subissant une dialyse afin de limiter les risques liés à l'hypercatabolisme et de dénutrition. Le pétitionnaire cite ainsi plusieurs études et avis d'experts en faveur d'une consommation d'aliments riches en protéines et, par conséquent en phosphore, en raison de leur intérêt dans la réduction du taux de mortalité (Fouque, Pelletier et Guebre-Egziabher 2011, Kloppenburg *et al.* 2004, Shinaberger *et al.* 2008). Enfin, le pétitionnaire signale que le produit est une boisson hyperprotéique à consommer juste avant la procédure de dialyse. Le phosphore absorbé pendant la procédure est donc en partie éliminé dans le dialysat.

En résumé, si les teneurs du produit en calcium et phosphore dépassent les valeurs maximales du règlement européen, celles-ci ne contribuent respectivement qu'à hauteur de 2 % et 10 % des apports effectifs de ces patients les jours de dialyse.

**Le CES « Nutrition humaine » considère que les données de simulation de l'impact d'une consommation du produit dans le contexte d'un régime alimentaire recommandé pour la population cible permettent de justifier le dépassement des valeurs réglementaires pour le calcium. En revanche, ces simulations soulignent le risque d'apport excessif en phosphore par l'ensemble de l'alimentation auquel le produit contribue modestement.**

### 3.3.3 Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire ne présente pas de données sur l'efficacité et la tolérance du produit. Il décrit seulement le protocole d'une étude qui est en cours.

**En l'absence des résultats de cette étude, le CES « Nutrition humaine » ne peut pas se prononcer sur la tolérance, l'acceptabilité et l'efficacité du produit.**

### **3.4. Projet d'étiquetage**

Le pétitionnaire fournit quatre étiquettes en annexe : trois correspondent aux canettes vendues à l'unité, illustrant les trois arômes disponibles, et la dernière correspond au lot de trois canettes sans précision de l'arôme. Le pétitionnaire présente dans son dossier les variations de concentration en minéraux en fonction de l'arôme considéré. La boisson avec l'arôme café contient par exemple deux fois plus de magnésium que celle avec l'arôme banane et cinq fois plus que celle avec l'arôme vanille. Cependant, toutes les étiquettes présentées dans le dossier affichent la même composition nutritionnelle, quel que soit l'arôme. Le pétitionnaire attribue cette variation aux matières premières qui diffèrent par leur composition en minéraux. En outre, il signale que la teneur en ces minéraux n'est pas un critère de standardisation de ces matières premières et que seule la mesure des cendres totales est réalisée. Il ajoute que les méthodes analytiques pour déterminer les teneurs en minéraux dans les matières premières sont caractérisées par une incertitude de mesure proche de 15 %. Enfin, il rappelle que les tolérances considérées par l'Efsa pour la concentration des minéraux dans les aliments sont de + 45 % / - 35 %. Pour ces raisons, le pétitionnaire a choisi d'afficher la moyenne des concentrations en minéraux des trois produits.

Le pétitionnaire signale aussi que les étiquetages des canettes et des étuis ont été modifiés selon les autres recommandations du CES :

- l'isolat de protéines constitué principalement de caséines micellaires et l'isolat de protéines de lactosérum sont déclarés séparément sur l'étiquetage ;
- le caractère hyperprotéique du produit, la population cible (« Pour les patients adultes hémodialysés ») ainsi que le conseil d'utilisation (« Une canette à boire en début de chaque procédure d'hémodialyse ») sont désormais précisés.

**Le CES « Nutrition humaine » considère que les arguments apportés à propos des variations de teneurs en minéraux selon l'arôme sont recevables. Le CES « Nutrition humaine » considère que le choix du pétitionnaire de ne donner que la quantité totale de protéines sans distinction entre la quantité de caséines et la quantité de protéines de lactosérum est critiquable, au regard de la faible teneur en protéines de lactosérum.**

### **3.5. Conclusion du CES « Nutrition humaine »**

**Le CES « Nutrition humaine » considère que l'utilisation d'une si faible teneur en protéines de lactosérum n'est pas justifiée, et que ces teneurs devraient être indiquées sur l'étiquette du produit.**

**Néanmoins, le CES « Nutrition humaine » considère que le dossier présenté permet de comprendre la composition du produit et sa place dans les stratégies alimentaires destinées à la prise en charge nutritionnelle de ces patients.**

**Le CES « Nutrition humaine » estime donc que le produit convient pour la prise en charge nutritionnelle pendant l'hémodialyse du patient adulte souffrant d'IRC de stade terminal, sous réserve que l'alimentation les jours de dialyse ne conduise pas à dépasser les valeurs maximales recommandées pour les apports en phosphore (800 à 1000 mg/j).**

#### **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 permet de confirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients auxquels il est destiné. Elle attire néanmoins l'attention sur les risques de dépassement des apports recommandés en phosphore, qui pourraient être atténués en veillant à réduire les apports en phosphore par l'alimentation les jours de dialyse.

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., E. Fiaccadori, P. Tesinsky, G. Toigo, W. Druml, Dgem, M. Kuhlmann, H. Mann, W. H. Horl, et Espen. 2006. "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure." *Clin Nutr* 25 (2):295-310. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.023.
- Fouque, D., S. Pelletier, et F. Guebre-Egziabher. 2011. "Have recommended protein and phosphate intake recently changed in maintenance hemodialysis?" *J Ren Nutr* 21 (1):35-8. doi: 10.1053/j.jrn.2010.10.025.
- Kloppenborg, W. D., C. A. Stegeman, T. K. Hovinga, G. Vastenburg, P. Vos, P. E. de Jong, et R. M. Huisman. 2004. "Effect of prescribing a high protein diet and increasing the dose of dialysis on nutrition in stable chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled trial." *Nephrol Dial Transplant* 19 (5):1212-23. doi: 10.1093/ndt/gfh044.
- Lim, H. S., H. S. Kim, J. K. Kim, M. Park, et S. J. Choi. 2019. "Nutritional Status and Dietary Management According to Hemodialysis Duration." *Clin Nutr Res* 8 (1):28-35. doi: 10.7762/cnr.2019.8.1.28.
- Moszak, M., M.A. Kucharski, E. Kondracka, et M. Grzymislawski. 2017. "The nutritional status and nutrition habits in a group of patients with end stage renal failure treated with hemodialysis." *JMS [Internet]* 86 (2):110-7.
- Shinaberger, C. S., S. Greenland, J. D. Kopple, D. Van Wyck, R. Mehrotra, C. P. Kovesdy, et K. Kalantar-Zadeh. 2008. "Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease?" *Am J Clin Nutr* 88 (6):1511-8. doi: 10.3945/ajcn.2008.26665.
- Shinaberger, C. S., R. D. Kilpatrick, D. L. Regidor, C. J. McAllister, S. Greenland, J. D. Kopple, et K. Kalantar-Zadeh. 2006. "Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients." *Am J Kidney Dis* 48 (1):37-49. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.049.
- Stark, S., L. Snetselaar, B. Hall, R. A. Stone, S. Kim, B. Piraino, et M. A. Sevick. 2011. "Nutritional Intake in Adult Hemodialysis Patients." *Top Clin Nutr* 26 (1):45-56. doi: 10.1097/TIN.0b013e3181faba4c.