



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 27 novembre 2014

AVIS

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

relatif à l'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales de nutrition entérale destinés aux patients dénutris ou à risque de dénutrition en cas de diarrhée

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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 17 février 2014 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales de nutrition entérale destinés aux patients dénutris ou à risque de dénutrition en cas de diarrhée ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation concerne deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales de nutrition entérale, qui correspondent à la classe des aliments complets qui peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés.

Ces produits sont encadrés par les textes réglementaires suivants :

- Règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids
- Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments destinés à des fins médicales spéciales.

Ils sont destinés aux sujets dénutris ou à risque de dénutrition, hospitalisés ou en hospitalisation à domicile dont le tube digestif reste fonctionnel. L'un des produits est normocalorique (NC), et l'autre est hypercalorique (HC). Ils sont conditionnés en poches semi-rigides de 500 et 1000 mL. Le pétitionnaire préconise une consommation de 500 à 2000 mL de produit par jour, soit un apport de 750 à 3000 kcal/j, à adapter selon les besoins et la tolérance des patients.

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 » (2003).

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 22 mai 2014, sur la base des rapports de deux experts.

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

L'expertise du CES a été réalisée sur la base des informations transmises par le pétitionnaire, et au regard des recommandations de la société européenne de nutrition clinique et métabolisme (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

1. Composition du produit et intérêt nutritionnel

Le pétitionnaire fournit la composition nutritionnelle détaillée de chaque produit.

Les principales informations nutritionnelles pour la formule NC et HP, respectivement sont les suivantes, rapportées à 100 mL de produit :

- apport énergétique : 112 et 155 kcal ;
- osmolarité : 28,6 (38,9) mosmol ;
- protéines : 4,1 (6) g, soit environ 15 % de l'apport énergétique ;
- glucides : 14,5 (18,3) g, soit 52 (47) % de l'apport énergétique, dont moins de 0,1 (0,05) g de lactose ;
- lipides : 3,7 (5,9) g, soit 30 (34) % de l'apport énergétique, dont :
 - 1,2 (1,9) g d'acides gras saturés,
 - 0,72 (1,4) g de triglycérides à chaîne moyenne,
 - 1,1 (2,5) g d'acides gras mono-insaturés,
 - 0,9 (1,1) g d'acides gras poly-insaturés avec un rapport omega 6 / omega 3 de 5,4 (4,35) ;
- fibres : 2,1 (2,2) g, soit 4 (3) % de l'apport énergétique.

Le CES note que les compositions de chacun des deux produits en nutriments énergétiques, vitamines et minéraux suivent les recommandations de l'ESPEN concernant la nutrition entérale en gériatrie (Volkert *et al.*, 2006).

2. Intérêt nutritionnel

Selon le pétitionnaire l'intérêt des deux produits réside essentiellement dans leur teneur en fibres solubles, qui sont apportées par la gomme de guar partiellement hydrolysée (GGPH). Le pétitionnaire étaye les effets bénéfiques de la GGPH par des références bibliographiques qui ne concernent pas uniquement les GGPH mais également des composés à action de type prébiotique. Les mécanismes mentionnés (comme la diminution du pH, la production d'acides gras à chaîne courte, l'absorption améliorée du Na et de l'eau) peuvent néanmoins expliquer les effets bénéfiques des GGPH sur le fonctionnement intestinal.

Des travaux qui portent spécifiquement sur la GGPH ont rapportés une augmentation de la croissance des bifidobactéries chez les hommes et des lactobacilles chez les femmes (Okubo *et al.*, 1994) et l'inhibition d'agents pathogènes tels que les staphylocoques (Okubo *et al.*, 1994 ; Takahashi *et al.*, 1994 ; Takahashi, 1995).

Le pétitionnaire présente également six études cliniques randomisées en double insu contre placebo qui ont cherché à évaluer les effets de la GGPH sur la diarrhée. Quatre ont été conduites chez l'adulte et deux chez l'enfant.

Etudes chez l'adulte

Dans la première étude (Spapen *et al.*, 2001), 35 patients atteints de septicémie avec choc septique ont été inclus et 25 ont été analysés. Les résultats indiquent une réduction de 73 % des diarrhées dans le groupe ayant reçu la formule entérale enrichie en GGPH.

La seconde (Rushdi *et al.*, 2004) évalue l'effet de la GGPH chez 30 patients diarrhéiques (dont 20 ont été analysés). Les résultats après 4 jours de traitement ont indiqué une augmentation significative des selles liquides dans le groupe témoin et une diminution significative dans le groupe ayant reçu le GGPH.

L'étude de Homann *et al.* (2004) a rapporté, chez 100 patients en nutrition entérale totale ou partielle, une moindre fréquence des diarrhées dans le groupe supplémenté en GGPH et une durée moyenne des événements diarrhéiques inférieure dans ce groupe.

La quatrième étude (Lampe *et al.*, 1992) réalisée chez 16 hommes en bonne santé (dont 11 analysables) compare trois formules de nutrition entérale, l'une n'apportant pas de fibres, la seconde de la GGPH et la troisième des fibres de soja. Les résultats de cet essai montrent une légère augmentation de la durée du transit intestinal avec la GGPH, mais pas de différence au niveau des autres paramètres mesurés (poids, consistance des selles, concentration d'acides gras à courte chaîne dans le dialysat fécal).

Etudes chez l'enfant

Dans la première étude (Alam *et al.*, 2000), 150 garçons de 4 à 18 mois atteints de diarrhée aqueuse aigüe ont reçu une solution de réhydratation orale supplémentée ou non en GGPH. Dans le groupe supplémenté en GGPH, la durée de la diarrhée ainsi que la quantité des selles étaient significativement inférieures à celles du groupe témoin.

Dans la seconde (Alam *et al.*, 2005), 116 garçons âgés de 5 à 24 mois avec des antécédents de diarrhée aqueuse ont reçu une alimentation liquide enrichie ou non avec la GGPH. Dans le groupe ayant reçu la GGPH, la diarrhée a été traitée dans les 7 jours chez 84 % de enfants (contre 62 % dans le groupe témoin).

Le CES rappelle que les sociétés savantes recommandent, avec un niveau de preuve considéré comme élevé, l'utilisation de préparations contribuant à la normalisation des fonctions intestinales (Volkert *et al.*, 2006) et qu'elles jugent que la GGPH est efficace pour réduire la diarrhée associée à la nutrition entérale chez des patients après chirurgie ou dans un état critique (Meier & Gassull, 2004).

Concernant les données obtenues avec la GGPH, le CES note que trois études sont en faveur d'un effet favorable sur la prévention de la diarrhée au cours d'une alimentation entérale chez l'adulte. La portée de ces résultats est limitée par une faiblesse méthodologique. Par exemple, l'inférence statistique a été réalisée sur l'échantillon « per protocole » (composé uniquement des sujets analysables) et non en « intention de traiter » (c'est-à-dire sur tous les patients randomisés, malgré l'importance du nombre de perdus de vue). Une étude chez l'adulte (Rushdi *et al.*, 2004) suggère que la GGPH pourrait contribuer à traiter la diarrhée survenant au cours d'une nutrition entérale, mais l'étude paraît trop limitée pour considérer cet effet comme démontré. Chez l'enfant, les deux études disponibles suggèrent que la GGPH peut contribuer à traiter la diarrhée.

3. Population cible

Le pétitionnaire présente le produit comme étant destiné aux « patients en situation de diarrhée lors d'une nutrition entérale ».

La prévalence de la diarrhée chez les patients bénéficiant d'une nutrition entérale est très variable selon les sources de la littérature. Des extrêmes variant de 2 % chez les patients stables en nutrition entérale à domicile à 70 % dans des milieux de réanimation en particulier lorsque les patients sont en état de choc septique et traités par antibiotiques (Schneider, 2003).

Les mécanismes de la diarrhée observée sous nutrition entérale sont multiples. La diarrhée peut notamment être en rapport avec une augmentation de l'osmolarité (la diarrhée est alors « osmotique »), une vitesse d'infusion trop élevée (c.-à-d. avec des débits supérieurs à 150 kcal/h), un apport trop important en lactose, une carence en zinc ou en vitamine A ou un apport trop important en folates et vitamine B12, une contamination accidentelle des formules et surtout un état de stress avec un déséquilibre de la flore intestinale entraîné par l'antibiothérapie à large spectre.

Parmi les propositions thérapeutiques non spécifiques proposées pour limiter la survenue de diarrhée, la supplémentation en fibres a été proposée afin d'augmenter la viscosité et de ralentir le transit.

Le CES estime que les données de la littérature indiquent qu'une supplémentation en fibres issues de la GGPH pourrait être efficace pour diminuer la diarrhée observée sous nutrition entérale, mais ces données restent limitées et souvent issues d'étude de faible qualité méthodologique. Les résultats

d'études concernant la supplémentation en fibres insolubles, prébiotique ou probiotiques sont peu nombreuses.

Le CES regrette par ailleurs que le pétitionnaire ne définisse pas la population cible de façon plus précise. Celle-ci est en effet très hétérogène et regroupe des sujets chez qui les effets attendus d'une supplémentation en fibres peuvent être très différents selon qu'il s'agit, par exemple, de patients en réanimation présentant un état septique ou de patients bénéficiant à domicile d'une nutrition entérale au long cours. Il serait donc intéressant que le pétitionnaire puisse mieux documenter l'adéquation des produits aux besoins nutritionnels de ces différentes populations.

4. Etiquetage

Sur le projet d'étiquetage figurent les mentions d'étiquetage prévues par la réglementation, à savoir :

- une mention indiquant que le produit doit être utilisé sous contrôle médical ;
- une mention indiquant que le produit ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation ;
- la mention « pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition » ;
- les instructions pour la préparation, l'utilisation et le stockage appropriés du produit après l'ouverture du récipient ;
- la composition nutritionnelle pour 100 mL de produit et par unité de 500 mL ;
- l'osmolarité du produit.

Le projet d'étiquetage n'appelle pas de commentaires du CES.

5. Données technologiques

Le pétitionnaire présente des données relatives aux matières premières et aux contrôles de production et les analyses des substances indésirables (facteurs antinutritionnels, métaux lourds, pesticides et microorganismes).

Ces données n'appellent pas de commentaires du CES.

Le CES note toutefois que le pétitionnaire ne présente pas les résultats des analyses microbiologiques.

6. Conclusions du CES

Le CES estime que les compositions nutritionnelles de ces deux produits suivent les recommandations des sociétés savantes de nutrition, et que ces deux produits conviennent aux besoins nutritionnels du patient dénutri.

La GGPH contenue dans ces produits pourrait leur permettre de réduire le risque de diarrhée au cours d'une nutrition entérale dans certaines situations. Il est possible que la GGPH permette en outre de réduire la durée de diarrhée chez des patients diarrhéiques recevant ces produits.

Néanmoins, le CES estime que le niveau de preuve scientifique est aujourd'hui faible pour établir la réalité de tels effets dans les conditions d'utilisation de ces produits. Le CES recommande ainsi que soit menées des études complémentaires sur l'intérêt de la GGPH dans ces produits d'alimentation entérale chez les différentes populations de patients.

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 ».

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ; nutrition entérale ; fibre ; gomme de guar ;

BIBLIOGRAPHIE

- Alam NH, Meier R, Sarker SA, Bardhan PK, Schneider H, Gyr N. Partially hydrolysed guar gum supplemented comminuted chicken diet in persistent diarrhoea: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90(2):195-9.
- Alam NH, Meier R, Schneider H, Sarker SA, Bardhan PK, Mahalanabis D, Fuchs GJ, Gyr N. Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Nov;31(5):503-7.
- Homann HH, Senkal M, Kemen M, Lehnardt M. The beneficial effect of PHGG in enteral nutrition in medical and surgical patients. *Clin. Nutr. Supplements*. 2004;1(2):59-62.
- Lampe JW, Effertz ME, Larson JL, Slavin JL. Gastrointestinal effects of modified guar gum and soy polysaccharide as part of an enteral formula diet. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992 Nov-Dec;16(6):538-44.
- Meier R, Gassull MA. Consensus recommendations on the effects and benefits of fibre in clinical practice, *Clinical Nutrition Supplements*, 2004, 1(2):73-80.
- Okubo T, Ishihara N, Takahashi H, Fujisawa T, Mujo K, Yamamoto T et al. Effects of partially hydrolyzed guar gum intake on human intestinal microflora and its metabolism. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 1994;58(1):1364-9.
- Rushdi RA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clinical Nutr*. 2004;23:1344-1352.
- Schneider SM, Hébuterne X. Diarrhée en nutrition entérale. *La Presse médicale* 2003;32(20):935-41
- Takahashi H, Wako N, Okubo T, Ishihara N, Yamanaka J, Yamamoto T. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1994 Jun;40(3):251-9.
- Takahashi H. Effect of liquid diets with or without partially hydrolyzed guar gum on intestinal microbial flora and function of rats. *Nutrition Research*. 1995. 15 (4) :527-536.
- Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Milne A, Palmblad J, Schneider S, Sobotka L, Stanga Z; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lenzen-Grossimlinghaus R, Krys U, Pirlich M, Herbst B, Schütz T, Schröer W, Weinrebe W, Ockenga J, Lochs H; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):330-60.