



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2008-SA-0373

Saisine liée n° 2007-SA-0321

Maisons-Alfort, le 22 mai 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'évaluation des justificatifs concernant des
modifications de formule d'un aliment diététique destiné à des fins médicales
spéciales (substitut de protéines sans tyrosine, ni phénylalanine), pour les
besoins nutritionnels en cas de tyrosinémie, à partir de 3 ans**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le lundi 24 novembre 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant des modifications de formule d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (substitut de protéines sans tyrosine, ni phénylalanine), pour les besoins nutritionnels en cas de tyrosinémie, à partir de 3 ans.

Le produit relève du décret n° 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 a fait l'objet d'un avis de l'Afssa le 11 juin 2008 (saisine n° 2007-SA-0321) et il a, depuis, subi des modifications de formule. Ce produit est un substitut de protéines exempt de tyrosine et de phénylalanine destiné aux sujets à partir de 3 ans atteints de tyrosinémie héréditaire présenté sous forme liquide prêt à l'emploi.

Après consultation du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », le 26 mars 2009, l'Afssa rend l'avis suivant :

Modification relative à la teneur en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) oméga-3

Les sujets atteints de maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés constituent des groupes à risque de déficit en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide eicosapentaénoïque (EPA) (Vlaardingerbroek et al., 2006). En effet, ils ne peuvent consommer de poisson, principale source de DHA et d'EPA. L'ancienne formule du produit ne contenait pas de lipides. La nouvelle formulation en apporte 0,4 g/100 mL (5 % des apports énergétiques totaux) sous forme d'huile de poisson soit 77 mg/100 mL de DHA et 18 mg/100 mL d'EPA. Pour une consommation de 4 gourdes (520 mL/j) l'apport de DHA + d'EPA est de 496 mg/j.

L'Afssa considère que d'un point de vue nutritionnel, l'enrichissement du produit en AGPI-LC est justifié pour ces patients.

L'Afssa note cependant, que le rapport DHA/EPA, est de 4 dans le produit, alors qu'il est environ de 2 dans les poissons gras.

L'Afssa ajoute qu'il n'a pas été fait de tests d'acceptabilité avec la nouvelle formule mais avec un autre produit du pétitionnaire, lui aussi additionné d'huile de poisson chez plusieurs enfants phénylcétonuriques âgés de plus de 8 ans qui ont estimé le goût du produit acceptable.

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Modification relative à la teneur en vitamine A

Le pétitionnaire a diminué la quantité de vitamine A de 194 µg à 160 µg pour 100 ml de produit pour réduire un éventuel risque tératogène. Pour les enfants jusqu'à 4 ans et pour les enfants à partir de 4 ans, la limite de sécurité proposée par l'Institute of Medicine (IOM) est de 600 et 900 µg, respectivement (FNB/IOM, 2000), alors que la limite de sécurité proposée par le comité scientifique de l'alimentation humaine (SCF) est sensiblement plus élevée (800 µg pour les enfants de 1 à 3 ans et 1100 µg pour les enfants de 4 à 6 ans) (SCF, 2000b).

Le pétitionnaire a fait une simulation des apports à différents âges : 4-6 ans, 7-9 ans, 10-12 ans, 13-15 ans, 16-19 ans, adultes, femmes enceintes. Avec 15 à 60 g/j d'équivalent protéidique, les apports de vitamine A sont proches des ANC 2001 ou les dépassent légèrement, sans atteindre les limites de sécurité.

L'Afssa considère que la diminution de la teneur en vitamine A est une bonne initiative du pétitionnaire.

Modification relative à la teneur en calcium et en phosphore

Pour couvrir davantage les besoins en calcium des patients qui ne peuvent consommer de lait, les teneurs en calcium et phosphore sont augmentées dans la nouvelle formule. Elles passent de 215 à 269 mg/100 mL pour le calcium et de 212 à 240 mg/100 mL pour le phosphore. Les simulations faites par le pétitionnaire montrent qu'avec 15 à 60 g d'équivalent protéidique par jour les apports sont proches des ANC 2001 ou les dépassent légèrement.

L'Afssa estime que si les apports conviennent aux enfants de 3 ans à l'adolescence, ces apports pour 60 g d'équivalent protéiques sont de 1400 mg/j chez l'adulte, ce qui équivaut à 140% des ANC, auxquels s'ajoutent environ 400 mg/j de calcium provenant de l'eau et les végétaux consommés par les patients. Ainsi, l'Afssa considère que l'apport calcique total peut être élevé chez l'adulte ce qui justifie de surveiller la calciurie.

Modification relative à l'adjonction de choline

Chez l'adulte les apports adéquats (Adequate Intake) de choline sont estimés à 550 mg/j chez l'homme et à 425 mg chez la femme (FNB/IOM, 1998). Les sujets atteints d'aminoacidopathie ne peuvent consommer les aliments les plus riches en choline : viande, œufs, laitages, poissons. Le pétitionnaire estime prudent d'enrichir les substituts de protéines en choline. La nouvelle formule du produit apporte 115 mg/100 mL de choline sous forme de tartrate. De plus, il existe une limite supérieure de sécurité américaine qui s'échelonne entre 1 g (pour l'enfant jusqu'à 10 ans), à 3,5 g chez l'adulte (FNB/IOM, 1998). Sur cette base, le risque d'excès d'apport, à la dose proposée par le pétitionnaire, reste faible.

L'Afssa s'interroge sur les conséquences à moyen et long terme d'un apport élevé en donneur de méthyles, induit ici par de forts apports en méthionine, acide folique et choline (Choi et al., 2003 ; Cole et al., 2007 ; Lindzon et al., 2007 ; Song et al., 2000a ; Song et al., 2000b ; Stolzenberg-Solomon et al., 2006).

Modification relative à la teneur en glutamine

A la différence du produit initial, la nouvelle formule du produit ne contient plus de glutamine. Le pétitionnaire énonce un problème de stabilité, alors que le dossier initial montrait la stabilité de la glutamine dans un produit analogue.

L'Afssa souhaite que le pétitionnaire éclaircisse ce point.

Modification relative à l'étiquetage et aspect réglementaire

L'avertissement sur la consommation d'eau est bien présent et visible, conformément au souhait exprimé précédemment par l'Afssa. Des données sur les matières premières, le procédé de fabrication, les contrôles qualité, la durée de conservation sont également fournies.

L'Afssa considère que le projet d'étiquetage est satisfaisant car il est conforme à la réglementation et fait correctement mention des avertissements et précautions d'usage.

Conclusions et recommandations

Ce produit est un substitut de protéines répondant aux besoins des patients atteints de tyrosinémie. D'un point de vue nutritionnel, l'enrichissement du produit en AGPI-LC est justifié pour ces patients. L'Afssa rappelle que les teneurs en certaines vitamines et minéraux (ex. calcium, phosphore, vitamine A) restent supérieures aux valeurs maximales de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Le pétitionnaire justifie ces dépassements par des apports limités en vitamines et minéraux liés aux régimes restrictifs en protéines.

Concernant le calcium, ces niveaux d'incorporation ne sont pas de nature à induire un dépassement des valeurs de sécurité. Cependant, un apport élevé peut favoriser l'apparition d'une hypercalciurie chez l'adulte, qui doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

L'Afssa s'interroge sur les conséquences à moyen et long terme d'un apport élevé en donneur de méthyles, induit ici par de forts apports en méthionine, acide folique et choline.

L'Afssa considère que ce produit répond aux besoins des patients atteints de tyrosinémie mais rappelle qu'il cible une population trop large et n'est notamment pas adapté aux besoins de l'adulte dans le cadre d'une utilisation prolongée.

Principales références bibliographiques

Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007 Jun 6;297(21):2351-9.

FNB/IOM. Vitamin A. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C: The National Academies Press; 2000. p. 82-161.

Lindzon GM, Medline A, Sohn KJ, Gallinger S, Croxford R, Kim YI. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2007;48:LB-148.

(SCF) ScoF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters): EUROPEAN COMMISSION, HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL; 2000b.

Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc+/-Msh2-/- mice. *Cancer Res*. 2000 Jun 15;60(12):3191-9.

Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the apcMin mouse. *Cancer Res*. 2000 Oct 1;60(19):5434-40.

Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):895-904.

Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, *et al.* Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 159-65.

Mots clés : fins médicales spéciales (FMS), enfants, adolescents, adultes, maladies métaboliques, tyrosinémie, formule, justification

La Directrice Générale

Pascale BRIAND