

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

**relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un mélange spécial d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans méthionine), enrichi en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (dont du DHA), minéraux, oligoéléments et vitamines conçu pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants de plus de 3 ans souffrant d'homocystinurie**

---

*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.*

---

## **1. RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie, le lundi 4 avril 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un mélange spécial d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans méthionine), enrichi en acides gras polyinsaturés à longue chaîne dont de l'acide docosahexaénoïque (DHA), minéraux, oligoéléments et vitamines conçu pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants de plus de 3 ans souffrant d'homocystinurie.

## **2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le produit est soumis aux dispositions 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 (Addfms). Selon les dispositions de cet arrêté, les teneurs en vitamines et minéraux ne doivent pas dépasser les valeurs maximales spécifiées, sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées.

Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation. Il est présenté sous forme de préparation liquide prête à l'emploi, aromatisée à l'orange et conditionnée en bouteilles plastiques refermables de 125 mL. Il contient un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans méthionine), de glucides, lipides dont de l'acide

docosahexaénoïque (DHA), vitamines, minéraux et oligo-éléments. Il est destiné aux enfants de 3 à 10 ans atteints d'homocystinurie.

L'homocystinurie est une maladie métabolique rare (1 cas/65 000 à 344 000 naissances). Elle se traduit chez les patients qui en sont atteints par l'incapacité de reméthylation de l'homocystéine en méthionine ou de la transformation de l'homocystéine en cystéine, ce qui provoque l'accumulation dans l'organisme d'homocystéine et de méthionine entraînant une intoxication chronique. Le tableau clinique associe atteintes osseuses (syndrome marfanoïde, ostéoporose, hyperlaxité ligamentaire...), atteintes oculaires (subluxation du cristallin...), retard mental et risque majeur d'accident vasculaire thrombo-embolique artériel ou veineux. Les patients qui en sont atteints doivent strictement contrôler leurs apports en méthionine qui est le précurseur de l'homocystéine. Il leur est donc nécessaire de limiter leurs apports protéiques et de consommer des compléments d'acides aminés exempts de méthionine.

### **3. 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 collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni le 28 mai 2011, sur la base de deux rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

### **4. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES**

#### **4.1. Composition du produit**

Chaque bouteille du produit apporte 119 kcal, dont 30 % sous forme de glucides (soit 8,8 g), 36 % sous forme de lipides (soit 4,8 g) et 34 % sous forme d'acides aminés (soit 10 g). Le pétitionnaire propose des recommandations de consommation de 2 à 3 bouteilles par jour pour les enfants de 3 à 5 ans et de 3 à 4 bouteilles par jour pour les enfants de 6 à 10 ans. L'osmolalité du produit est élevée (1 520 mOsmol/kg) et ne correspond pas à la valeur indiquée sur l'étiquetage (1 480 mOsmol/kg.)

En ce qui concerne les acides aminés, le produit est exempt de méthionine. Il est également dépourvu de glutamine et d'acide glutamique. Aucun acide aminé indispensable n'est limitant. Le mélange contient également des vitamines, des minéraux, de la choline, du myo-inositol, de la carnitine, de la taurine, des fibres (0,31 g pour une gourde de 125 mL) et un édulcorant, le sucralose.

L'apport lipidique provient majoritairement des acides gras monoinsaturés, qui représentent 70 % des lipides. Chaque bouteille apporte 448 mg d'acide linoléique, 48 mg d'acide alpha-linolénique et 60 mg de DHA. Celui-ci provient d'une microalgue marine et ne présente pas les inconvénients organoleptiques du DHA issu d'huiles de poisson. Un apport minimal en acides gras polyinsaturés, et en particulier en DHA, a été recommandé par l'Agence pour un mélange d'acides aminés en poudre développé par le pétitionnaire (Afssa, 2007). Le CES « nutrition humaine » note que la consommation de 2 à 3 bouteilles par jour pour les enfants âgés de 3 à 5 ans apporte de 120 à 180 mg de DHA et que la consommation de 3 à 4 bouteilles pour les enfants âgés de 6 à 10 ans apporte de 180 à 240 mg de DHA. L'apport nutritionnel conseillé (ANC) pour cet acide gras est fixé à 125 mg/jour pour les enfants de 3 à 9 ans et à 250 mg/jour pour les enfants de 10 ans (Afssa, 2010). Les ANC pour les acides linoléique et alpha-linolénique sont respectivement de 4% et 1 % de l'apport énergétique total.

En ce qui concerne les vitamines et minéraux, les teneurs en sodium, calcium, magnésium, phosphore, fer, zinc, sélénium, vitamine D3, niacine et biotine dépassent les valeurs maximales spécifiées dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. Le pétitionnaire justifie ces dépassements, notamment par l'absence dans le régime des patients d'aliments sources de ces

nutriments et par les insuffisances d'apports en résultant. De plus, les patients peuvent présenter une ration calorique journalière inférieure à celle de la population en bonne santé. Le pétitionnaire indique par ailleurs que les biodisponibilités des formes d'apport du fer et du zinc sont inférieures à celles de ces éléments lorsqu'ils sont présents naturellement dans l'alimentation.

Le CES note que la seule consommation du produit selon les recommandations du pétitionnaire conduit à des apports égaux aux ANC ou supérieurs pour certains minéraux et vitamines (sélénium, calcium, fer, phosphore, zinc, magnésium, iode, molybdène, niacine, biotine, vitamine B9, vitamine B12, vitamine A, vitamine D, vitamine K). Le CES « nutrition humaine » note de plus que la consommation de 3 bouteilles pour les enfants de 3 à 5 ans et de 4 bouteilles chez les enfants de 6 à 10 ans apporte respectivement 10,5 mg et 14 mg de zinc par jour, alors que les limites de sécurité sont de 10 et 13 mg par jour respectivement pour ces deux tranches d'âge.

Les autres nutriments du produit ne suscitent pas de remarque particulière de la part du CES.

Le produit est stérilisé à 145°C, sans que le temps de stérilisation et son impact sur les nutriments ne soient précisés.

Une étude sur le vieillissement du produit est en cours (protocole fourni). Ses résultats permettront d'analyser la stabilité de ce produit, notamment en ce qui concerne le DHA, acide gras particulièrement sensible à l'oxydation, notamment en milieu liquide.

#### **4.2. Etiquetage**

L'étiquetage est conforme à la réglementation : « se conformer strictement à la prescription médicale ; destiné aux enfants de plus de 3 ans ; ne doit pas constituer la seule source d'alimentation ; réservé exclusivement aux patients en cas d'homocystinurie. A exclure de l'alimentation des enfants en bonne santé. Ce produit doit être donné conjointement avec des protéines naturelles et autres nutriments selon des quantités qui seront prescrites par le médecin pour fournir à l'enfant le minimum requis en méthionine et satisfaire ses autres besoins nutritionnels en fonction de son âge, de son poids et de son état clinique ». La quantité journalière prescrite du produit doit être répartie sur la journée.

Compte tenu de l'osmolalité élevée du produit, le CES estime que l'étiquetage devrait comporter une mention indiquant la nécessité de boire après la consommation du produit.

#### **4.3. Etude d'acceptabilité**

Une étude d'acceptabilité a été réalisée sur deux produits de la même gamme déjà évalués par l'Agence (saisine 2010-SA-0075 et 2010-SA-0076). L'un de ces deux produits a une composition similaire à celui faisant l'objet de la présente saisine, excepté l'aminogramme. L'étude d'acceptabilité de ce produit a été réalisée chez 6 enfants âgés de 1 à 10 ans. La présentation liquide du produit, par rapport à la forme en poudre, ainsi que le conditionnement en bouteilles refermables, permettent une utilisation pratique et une répartition de la ration d'acides aminés au cours de la journée.

Ce point ne soulève aucune remarque particulière du CES.

#### **4.4. Conclusion du CES**

Le CES « nutrition humaine » estime que la composition du produit est adaptée aux spécificités métaboliques des enfants de plus de 3 ans atteints d'homocystinurie.

Toutefois, le CES « Nutrition humaine » note que les limites de sécurité fixées pour le zinc peuvent être atteintes, voire dépassées, sur la base des recommandations de consommation proposées par le pétitionnaire. Une diminution de la teneur en zinc du produit et/ou une adaptation des quantités recommandées permettraient de pallier ce risque.

Il rappelle en outre que ce produit doit être strictement consommé dans le cadre d'un suivi médical et d'un régime adapté au statut nutritionnel de chaque patient.

Il estime que l'étiquetage devrait mentionner la nécessité de boire après la consommation du produit.

Le CES « nutrition humaine » indique que la stabilité du produit n'a pas été évaluée en l'absence de données fournies par le pétitionnaire.

## **5. CONCLUSION 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 ».

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

### **MOTS-CLES**

**Mots clés :** Addfms, maladie du métabolisme des acides aminés, homocystinurie, zinc, DHA

### **BIBLIOGRAPHIE**

Afssa, 2010. Avis du 1<sup>er</sup> mars 2010 relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras