

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

relatif à « l'évaluation des compléments d'informations d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour le traitement diététique d'erreurs innées du métabolisme des protéines, tels que les troubles du cycle de l'urée ou l'atrophie gyrée lorsqu'une supplémentation en acides aminés essentiels est nécessaire, à partir de 3 ans : poudre aromatisée aux fruits tropicaux contenant des acides aminés essentiels, des glucides, des vitamines et des minéraux »

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 13 septembre 2011 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 compléments d'informations d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour le traitement diététique d'erreurs innées du métabolisme des protéines, tels que les troubles du cycle de l'urée ou l'atrophie gyrée lorsqu'une supplémentation en acides aminés essentiels est nécessaire, à partir de 3 ans : poudre aromatisée aux fruits tropicaux contenant des acides aminés essentiels, des glucides, des vitamines et des minéraux ».

1. 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 substances minérales 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 mélange d'acides aminés indispensables, glucides, vitamines, minéraux et oligo-éléments, aromatisé aux fruits tropicaux et sous forme de poudre à diluer dans l'eau. Il a été conçu pour répondre aux besoins nutritionnels de patients (dès 3 ans) souffrant de maladie métaboliques nécessitant un régime hypoprotidique strict, en

particulier les déficits du cycle de l'urée et l'atrophie gyrée. Le produit est conditionné par boîte de 50 sachets de 12,5 g de poudre contenant 5 g d'équivalent protidique. C'est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Les anomalies du cycle de l'urée regroupent un ensemble de pathologies héréditaires qui résultent d'un déficit en l'une des enzymes du cycle de l'urée. Ces maladies se manifestent notamment par une hyperammoniémie qui apparaît le plus souvent dès les premiers jours. Leur prise en charge impose notamment un régime hypoprotéique strict. L'atrophie gyrée est une maladie métabolique rare due à un déficit en ornithine aminotransférase mitochondriale. Cette pathologie entraîne une hyperornithinémie ainsi qu'une rétinopathie et une cataracte précoce, conduisant à la cécité. Les formes résistantes de cette pathologie nécessitent une prise en charge nutritionnelle avec un régime hypoprotéique.

Le produit a fait l'objet d'une première évaluation par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » qui avait émis un avis défavorable « du fait des dépassements injustifiés et considérables des limites réglementaires pour la totalité des vitamines ainsi que pour la plupart des minéraux et de l'imprécision sur le profil en acides aminés » (Anses, 2011).

Le pétitionnaire a ensuite transmis des compléments d'information portant sur :

- l'évaluation des teneurs en micronutriments du produit ;
- le profil d'acides aminés du produit.

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 CES « Nutrition humaine » réuni le 24 mai 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

2. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

2.1. Composition du produit en vitamines et minéraux

Le CES avait émis un avis défavorable suite à sa première évaluation du produit du fait des dépassements injustifiés et considérables des valeurs maximales réglementaires prévues par l'arrêté du 20/09/2000, pour la totalité des vitamines ainsi que pour la plupart des minéraux (Anses, 2011). La 1^{ère} expertise avait été réalisée en considérant que le produit était destiné à couvrir de 50 à 75% du besoin protéique des patients.

Dans sa réponse, le pétitionnaire précise que le produit n'est destiné à couvrir que 25 à 33% du besoin protéique, soit une prescription de 1 sachet par jour à l'âge de 4 ans, 1,5 sachet à 7 ans et 2 sachets à 10 ans. Les rares patients consommant 3 à 4 sachets seraient tous âgés de plus de 13 ans.

Les experts ont réévalué l'exposition en vitamines et minéraux à partir des niveaux de prescription indiqués par le pétitionnaire, en comparant les ANC et les apports en micronutriments *via* le produit, ainsi qu'en estimant les risques d'excès.

Teneurs en vitamines et minéraux et ANC :

A ces niveaux de prescription, les apports de vitamines et minéraux à l'âge de 4 ans correspondent en moyenne à 0,8 ANC, et varient entre 0,4 ANC (dans le cas de la vitamine C et du calcium) et 2,3 l'ANC (dans le cas de la vitamine B8). A 7 ans, ils sont équivalents à 0,96 ANC en moyenne, et varient entre 0,47 et 0,53 ANC pour le calcium et

la vitamine C, respectivement, et 2,8 ANC pour la vitamine B8. A 10 ans, ils sont équivalents à 1,04 ANC et varient entre 0,47 et 0,64 ANC (dans le cas du calcium et de la vitamine C, respectivement) et 2,7 l'ANC (dans le cas de la vitamine B8) (Annexe 1).

Le CES considère ainsi qu'aux niveaux de prescription indiqués par le pétitionnaire, le produit à lui seul ne conduit pas aux dépassements considérables des ANC estimés lors de la première expertise, à l'exception de la vitamine B8. Cependant, le produit ne contribuant que modérément aux apports alimentaires totaux des patients, il est nécessaire d'examiner les risques d'apports excessifs en vitamines ou minéraux que sa consommation pourrait engendrer en tenant compte des autres sources alimentaires autorisées aux patients.

Teneurs en vitamines et minéraux et limites de sécurité :

Le pétitionnaire a dans sa réponse réalisé une évaluation des risques d'excès en vitamines A, D, C, PP, B6 et B9 ainsi que pour le calcium, le fer, le molybdène, le phosphore et le sélénium (en considérant que des limites supérieures de sécurité n'ont été proposées que pour ces nutriments) en tenant compte de la consommation du produit par les patients et des autres sources alimentaires qui leur sont autorisées.

Le CES souligne que cette évaluation est insatisfaisante puisqu'elle se base sur des limites supérieures de sécurité fixées pour l'adulte, alors qu'il faut utiliser, lorsqu'elles existent, les valeurs spécifiques aux différentes tranches d'âge proposées par l'EFSA en 2006 : c'est le cas de l'iode, du cuivre, du zinc, du sélénium, du rétinol et des vitamines PP, B6, B9, D et E. Par ailleurs, le pétitionnaire indique qu'il n'existe pas de limites supérieures de sécurité pour l'iode, le zinc, le cuivre et la vitamine A alors que des valeurs pour ces micronutriments ont bien été proposées par l'EFSA.

L'évaluation des risques d'excès en vitamines et minéraux a donc été réalisée par les experts rapporteurs sur la base des limites supérieures de sécurité spécifiques aux différentes tranches d'âges proposées par l'EFSA (2006) et à partir des niveaux de prescription recommandés du produit, en prenant comme apport alimentaire l'apport moyen observé dans l'étude INCA 2 2006-2007 pour les individus de la tranche d'âge 3-17 ans dans la population française (Annexe 2). Les apports en vitamines et minéraux sont alors toujours inférieurs aux limites supérieures de sécurité, sauf dans le cas du zinc.

Dans le cas du zinc pour lequel est observé un dépassement de la limite supérieure de sécurité pour toutes les tranches d'âge (jusqu'à 138%), il est vraisemblable que l'apport réel sera inférieur à l'estimation qui en est faite, du fait de l'éviction des produits carnés - qui contribuent fortement à l'apport en zinc de la population française - de l'alimentation des patients. L'apport total en zinc devrait donc rester inférieur à la limite supérieure de sécurité mais des dépassements ne peuvent pas être totalement exclus.

Concernant l'acide folique, l'apport total estimé atteint 109% de la limite de sécurité pour la tranche d'âge 4-6 ans. En réalité, il ne s'agit pas d'un dépassement puisque la limite supérieure de sécurité fixée ne s'applique qu'à l'acide folique alors que près de la moitié de l'apport sera constitué de folates naturels.

Le CES indique qu'il aimerait disposer de données de consommation alimentaire et nutritionnelle des patients à qui sont destinés les produits à évaluer.

2.2. Profil en acides aminés du produit

Le pétitionnaire a joint à sa réponse un certificat d'analyse du produit spécifiant les teneurs moyennes ainsi que les teneurs minimales et maximales mesurées dans le produit.

Le CES considère donc que les objections soulevées lors de la première expertise ne sont plus fondées et que la composition en acides aminés du produit est satisfaisante.

2.3. Conclusion du CES Nutrition humaine

Compte tenu des précisions apportées par le pétitionnaire sur l'utilisation effective du produit, le comité conclut que sa consommation seule ne conduit plus à des dépassements nombreux et considérables des apports nutritionnels conseillés, à l'exception de la vitamine B8 (biotine).

Cependant, la consommation du produit, en association avec d'autres aliments autorisés dans l'alimentation des patients, pourrait conduire à un apport excédant les limites supérieures de sécurité pour le zinc.

En outre, le CES demande que soit indiqué sur l'étiquetage le nombre maximum de sachets pouvant être consommés par les patients pour chaque tranche d'âge. L'étiquetage devrait également préciser que le nombre de sachets à consommer doit être adapté au cas par cas en fonction des apports en vitamines et minéraux dans l'alimentation.

Enfin, le CES souligne l'importance de fournir, lors de la soumission initiale du dossier, les informations les plus complètes possibles sur l'utilisation prévue du produit, et en particulier sur les doses recommandées qui sont nécessaires à l'évaluation de la sécurité nutritionnelle des aliments.

3. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des patients de plus de 3 ans atteints d'erreurs innées du métabolisme des protéines tels que les troubles du cycle de l'urée ou l'atrophie gyvrée, dans le cadre des conditions d'emploi précisées par le pétitionnaire.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, atrophie gyrée, troubles du cycle de l'urée, acide aminé

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2009) Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2)

Anses (2011) 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 concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) contenant des acides aminés essentiels pour le traitement diététique d'erreurs innées du métabolisme des protéines, signé le 11 avril 2011, saisine 2010-SA-0286

EFSA (2006) Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals

ANNEXE(S)

Annexe 1: Apports en vitamines et minéraux par le produit en fonction du nombre de sachets consommés et comparaison avec les ANC

Annexe 2 : Estimation de l'apport en vitamines et minéraux par le produit en pourcentage des limites supérieures de sécurité

Vitamines et minéraux	Teneurs dans le produit (/100 kcal)	Valeurs réglementaires (/100 kcal)	Teneurs pour 1 sachet	ANC 4-6 ans	Teneurs pour 1,5 sachet	ANC 7-9 ans	Teneurs pour 2 sachets	ANC 10-12 ans
Vitamine A (µg)	704,86	180	208	450	312	500	416	550
Vitamine D (µg)	8,68	2,5	3,2	5	4,8	5	6,4	5
Vitamine E (mg)	10,76	3	3,9	7,5	5,85	9	7,8	11
Vitamine C (mg)	75,69	22	32	75	48	90	64	100
Vitamine K (µg)	70,49	20	25	20	37,5	30	50	40
Vitamine B1 (mg)	1,42	0,5	0,5	0,6	0,75	0,8	1	1
Vitamine B2 (mg)	1,46	0,5	0,6	1	0,9	1,3	1,2	1,4
Vitamine B6 (mg)	2,01	0,5	0,8	0,8	1,2	1,0	1,6	1,3
Vitamine PP (mg)	17,71	3	6,3	8	9,45	9	12,6	10
Vitamine B8 (µg)	130,90	7,5	47	20	70,5	25	94	35
Vitamine B9 (µg)	281,94	50	100	150	150	200	200	250
Vitamine B12 (µg)	3,26	0,8	1,2	1,1	1,8	1,4	2,4	1,9
Vitamine B5 (mg)	5,56	1,5	2	3	3	3,5	4	4
Sodium (mg)	2,4	175	3,9	/	5,85	/	7,8	/
Potassium (mg)	5,9	295	3,5	/	5,25	/	7	/
Chlore (mg)	0,5	175	0	/	0	/	0	/
Calcium (mg)	807,6	250	285	700	427,5	900	570	1200
Phosphore (mg)	786,5	80	287	450	430,5	520	574	830
Magnésium (mg)	290,6	25	105	130	157,5	200	210	280
Fer (mg)	15,3	2	5,5	7	8,25	8	11	10
Cuivre (mg)	1,5	0,5	0,55	1	0,825	1,2	1,1	1,5
Zinc (mg)	15,3	1,5	5,5	7	8,25	9	11	12
Manganèse (mg)	2,2	0,5	0,8	/	1,2	/	1,6	/
Iode (µg)	176,4	35	63	90	94,5	120	126	150
Molybdène (µg)	100,7	18	37	40	55,5	40	74	40
Chrome (µg)	60,4	15	22	35	33	40	44	45
Sélénium (µg)	60,4	10	22	30	33	40	44	45

Annexe 1: Apports en vitamines et minéraux par le produit en fonction du nombre de sachets consommés et comparaison avec les ANC

Vitamines et minéraux	Apport moyen par alimentation courante ¹	Teneurs pour 1 sachet	Limite supérieure de sécurité par tranches d'âges ²			Apport total estimé en % de la limite supérieure de sécurité ³		
			4-6 ans	7-9 ans	10-12 ans	4-6 ans	7-9 ans	10-12 ans
Vitamine A (µg)	444	208	1100	1500	2000	59	50	43
Vitamine D (µg)	1,9	3,2	25	25	50	20	27	17
Vitamine E (mg)	9,2	3,9	102	160	220	11	9	8
Vitamine C (mg)	77	32	500	500	500	22	25	28
Vitamine B6 (mg)	1,5	0,8	7	10	15	33	27	21
Vitamine PP (mg)	14,5	6,3	220	350	500	9	7	5
Vitamine B9 (µg)	227	100	300	400	600	109	94	71
Calcium (mg)	806	285	2500	2500	2500	44	49	55
Phosphore (mg)	1063	287	2500	2500	2500	54	60	65
Magnésium (mg)	210	105	700	700	700	45	53	60
Fer (mg)	10,6	5,5	28	28	28	58	67	77
Cuivre (mg)	1	0,55	2	3	4	78	61	53
Zinc (mg)	8,3	5,5	10	13	14	138	127	138
Manganèse (mg)	2	0,8	10	10	10	28	32	36
Iode (µg)	105,7	63	250	300	450	67	67	51
Sélénium (µg)	38,4	22	90	130	200	67	55	41

¹ Apport moyen observé chez les individus de la tranche d'âge 3-17 ans, données INCA2 2006-2007

² Données EFSA 2006

³ Calculé sur la base de l'apport moyen constaté pour la tranche d'âge 3-17 ans, plus 1 sachet (4-6 ans), 1,5 sachets (7-9 ans), 2 sachets (10-12 ans) et calcul dans le cas de la consommation de 3 sachets pour les 13-14 ans

Annexe 2 : Estimation de l'apport en vitamines et minéraux par le produit en pourcentage des limites supérieures de sécurité