

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 19 septembre 2017

AVIS

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

relatif à l'évaluation de justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des enfants à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans dans le cadre du traitement nutritionnel des maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés comme l'acidémie méthylmalonique et propionique (AMM/AP).

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 1^{er} février 2016 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Evaluation des justificatifs relatifs à une DADFMS pour les besoins nutritionnels des enfants à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans dans le cadre du traitement nutritionnel des maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés comme l'acidémie méthylmalonique et propionique (AMM/AP). »

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit présenté par le pétitionnaire est un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, sans valine, méthionine et thréonine et pauvre en isoleucine, destiné à couvrir les besoins nutritionnels des enfants à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans dans le cadre du traitement nutritionnel des maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés comme l'AMM et l'AP. Ce produit apporte également des glucides, des acides gras essentiels, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments.

L'AMM et l'AP sont deux maladies héréditaires rares du métabolisme des acides aminés appartenant aux groupes des acidémies ou aciduries organiques. Elles sont liées chacune à un déficit enzymatique spécifique affectant un stade final du catabolisme de quatre acides aminés essentiels, la valine, l'isoleucine, la méthionine et la thréonine. L'AP est liée à un déficit en propionyl-CoAcarboxylase et l'AMM à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase ou plus rarement d'autres enzymes en particulier touchant le métabolisme des cobalamines, co-facteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA-mutase. En dehors des rares formes d'AMM sensibles à la vitamine B12 et des formes d'AP sensibles à la biotine (vitamine B8) qui ne nécessiteront pas de régime hypoprotidique, le traitement chronique de ces deux pathologies repose sur un régime hypoprotidique visant à limiter la production de propionate à partir des acides aminés précurseurs en ne les fournissant qu'en quantité limitée correspondant au besoin minimum requis pour la synthèse protéique, tout en couvrant les besoins nutritionnels du patient.

Ce produit est soumis au décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et au règlement (UE) n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, entré en application le 20 juillet 2016.

Ce produit est une DADFMS appartenant à la catégorie des « aliments incomplets d'un 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 » des personnes auxquelles ils sont destinés, conformément au paragraphe 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

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 externes lors de la séance du 6 juillet 2017. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni le 7 septembre 2017.

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).

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux aliments destinés à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les apports nutritionnels conseillés pour la population française (Afssa, 2001) et sur les limites de sécurité pour les vitamines et minéraux préconisées par l'Efsa (Efsa, 2006)

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Présentation du produit

Le produit présenté par le pétitionnaire est un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, sans valine, méthionine et thréonine et pauvre en isoleucine, destiné à couvrir les besoins nutritionnels des enfants à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans dans le cadre du traitement nutritionnel de l'acidémie méthylmalonique et propionique. Ce produit apporte également des glucides, des acides gras essentiels dont du DHA (acide docosahexaénoïque), des minéraux et des vitamines.

Le produit est présenté sous forme de sachet de 18 g de poudre apportant 5 g d'équivalents protidiques (EP), à reconstituer dans 50 mL d'eau.

Le dossier du pétitionnaire propose des posologies indicatives, à adapter par le prescripteur en fonction de l'âge, du poids, de la tolérance en protéines et de l'état clinique du patient, selon les indications suivantes :

- de 1 à 2 ans : 2 sachets soit 10 g d'EP ;
- de 3 à 4 ans : 3 sachets soit 15 g d'EP ;
- de 5 à 7 ans : 4 sachets soit 20 g d'EP ;
- de 8 à 10 ans : 5 à 6 sachets soit 25 à 30 g d'EP.

Le produit est destiné à être consommé lors des principaux repas, accompagné d'un grand verre d'eau. Le pétitionnaire précise que la prise peut être répartie au cours de la journée, dans les vingt-quatre heures après reconstitution.

3.2. Population cible

Le produit est une DADFMS destinée à couvrir les besoins nutritionnels des enfants à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans dans le cadre du traitement nutritionnel de l'acidémie méthylmalonique et propionique.

Le CES estime que la population cible est bien définie.

3.3. Composition nutritionnelle

Le produit est peu énergétique (66,1 kcal par sachet). La composition de l'apport énergétique est la suivante :

- les acides aminés représentent 30,5 % de l'apport énergétique total (AET) du produit ;
- les glucides représentent 32,7% de l'AET ;
- les lipides représentent 30,7% de l'AET ;
- les fibres représentent 6,1 % de l'AET.

3.3.1. Acides aminés

Les informations sur la composition en acides aminés montre l'absence complète de de méthionine, de thréonine, de valine et une faible teneur en isoleucine (0,025 g/100 g). Le pétitionnaire compare la composition en acides aminés du produit avec le profil de référence, ce qui, selon le pétitionnaire, indique un indice chimique (IC) supérieur à 100 et donc une bonne qualité du mélange d'acides aminés.

Par rapport à un produit disponible de la même gamme, le produit proposé contient uniquement de la glutamine et pas d'acide glutamique. Par ailleurs, il contient presque moitié moins de taurine (57%). Le pétitionnaire ne fournit aucune explication à ces évolutions dans la formulation. Cependant, ce profil convient aux patients atteints d'acidémie méthylmalonique et propionique.

Le CES estime que l'argument du pétitionnaire consistant à utiliser l'indice chimique du mélange d'acides aminés comme un indicateur de sa bonne qualité est limité car l'indice chimique, qui reste par ailleurs une mesure fruste de la qualité, n'est pas adapté à l'évaluation de ce mélange d'acide aminés dépourvu de plusieurs acides aminés indispensables (l'indice chimique étant alors nul).

Le CES constate que certains éléments de la formulation du produit ne sont pas justifiés par le pétitionnaire, notamment l'absence d'acide glutamique et la présence de taurine.

3.3.2. Lipides

Le produit contient 12,5 g de lipides pour 100 g, apportés par des huiles de tournesol et de colza, des huiles de palme et de coco et d'une huile de micro-algue marine (*Cryptocodinium cohnii*) riche en DHA.

La quantité de DHA présente dans le produit permet, dans les conditions d'usage recommandées, d'atteindre un apport proche de la référence nutritionnelle pour les enfants entre 1 et 5 ans et conduit à un apport supérieur à l'apport satisfaisant (108 à 135 %) pour la tranche d'âge 8-10 ans. Ce dépassement n'est nullement préoccupant sur un plan strictement nutritionnel. De façon générale, ces teneurs sont justifiables par l'éviction du régime de tous les aliments sources de DHA (poissons gras, principalement).

Les quantités d'acide linoléique et alpha-linolénique présentes dans la formulation ne permettent qu'une couverture partielle des besoins en ces deux acides gras. Ces derniers étant présents dans les huiles végétales que les patients atteints d'acidémie méthylmalonique et propionique peuvent consommer, ces besoins peuvent être couverts.

Le pétitionnaire indique dans la fiche technique du produit que les apports lipidiques suivent les dernières recommandations de l'Anses, sans plus de précision. Cette référence est inappropriée.

Le CES estime que la présence de DHA est pertinente pour couvrir les besoins des enfants chez lesquels le régime prescrit exclut notamment les aliments sources de DHA.

3.3.3. Glucides

Les glucides (30 g/100 g) sont présents majoritairement sous forme de polysides (24 g/100 g), dont 6 g/100 g de sucres. Ni la liste des ingrédients, ni les fiches techniques fournies en annexe ne permettent de savoir d'où proviennent les polysides. Le produit contient également 11,2 g/100 g de fibres dont une partie sous forme d'inuline et de ses dérivés (3,2 g/100 g).

Le CES ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

3.4. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le pétitionnaire compare les teneurs en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires stipulées dans l'arrêté du 20 septembre 2000.

Des dépassements des valeurs réglementaires sont observés pour les vitamines A, D, E, B1, B3, B5, B9 (acide folique) et B12, et des minéraux (phosphore, calcium, fer, iode et molybdène).

Pour chacun des nutriments pour lesquels le produit dépasse les valeurs réglementaires, le pétitionnaire compare pour chaque tranche d'âge les apports par le produit aux références nutritionnelles et aux limites supérieures de sécurité définies par l'Efsa (Efsa, 2006). Il apparaît que les limites supérieures de sécurité définies par l'Efsa (lorsqu'elles existent) ne sont pas dépassées dans les simulations de consommation par tranche d'âge.

La teneur en phosphore dans le produit est justifiée par le pétitionnaire pour maintenir le rapport calcium/phosphore favorisant l'absorption du calcium par l'organisme. Il n'existe pas de limite supérieure de sécurité définie par l'Efsa pour le phosphore.

Pour les autres nutriments dont les teneurs dans le produit dépassent les valeurs réglementaires, le pétitionnaire estime que leur consommation est insuffisante pour la population cible.

Le CES note que des arguments sont apportés afin de justifier des dépassements des valeurs réglementaires. L'ensemble de ces apports demeure cependant inférieur aux limites supérieures de sécurité définies pour ces nutriments pour les différentes tranches d'âge et, si les patients ne consomment pas d'autres denrées alimentaires enrichies en ces nutriments, il n'y a pas de risque avéré.

Le CES considère cependant que la vitamine B9 peut être apportée par des aliments dont la consommation est permise aux patients atteints d'acidémie méthylmalonique et propionique. Cependant, si les patients ne consomment pas d'autres denrées alimentaires enrichies en acide folique, il n'y a pas de risque avéré. Le CES considère qu'il n'y a pas de justification recevable à un tel niveau de supplémentation en acide folique, qui conduit à des apports en équivalents folates alimentaires supérieurs à la référence nutritionnelle (180 à 189 % de la référence nutritionnelle selon la tranche d'âge).

3.5. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire présente des tableaux de comparaison avec les produits de la même marque et de marques concurrentes. Des différences sur la composition en acides aminés, vitamines et minéraux notamment plus de calcium et de vitamine D sont notées. Le produit contient du DHA contrairement aux produits de la même gamme. Le produit est également plus calorique.

Le CES ne fait pas de remarque particulière sur la formulation proposée.

3.6. Etudes réalisées avec le produit

Le dossier du pétitionnaire ne comporte aucune étude réalisée avec le produit. L'osmolarité du produit reconstitué selon les préconisations du fabricant n'est pas présentée dans le dossier. Le pétitionnaire recommande de boire un grand verre d'eau après la prise du mélange d'acides aminés afin de limiter les effets de l'osmolarité. Cette recommandation n'apparaît pas sur le projet d'étiquetage. Le pétitionnaire ne propose pas de formulation aromatisée et présente son produit comme ayant un goût neutre.

Le CES constate l'absence d'étude sur ce produit. Il rappelle que l'acceptabilité des mélanges d'acides aminés est généralement médiocre, du fait de leur goût et de leur odeur. Le CES recommande la mise à disposition, pour les utilisateurs et prescripteurs, d'informations concernant l'acceptabilité et la tolérance du produit et les éventuelles précautions à prendre. En outre, la forte osmolarité probable de ces préparations pourrait réduire leur tolérance digestive.

3.7. Etiquetage

Le dossier du pétitionnaire comporte une reproduction du projet d'étiquetage du produit.

Le CES estime que l'absence de mention sur l'étiquette de recommandation, usuelle sur ce type de produit, de boire un grand verre d'eau après la prise du mélange d'acides aminés, augmente fortement le risque d'intolérance digestive liée à l'osmolarité.

3.8. Conclusion du CES

Le CES estime que la composition du produit convient pour la prise en charge des enfants (à partir de 1 an et jusqu'à 10 ans) souffrant de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés comme d'acidémie méthylmalonique et propionique.

Néanmoins, le CES estime que le dépassement de la valeur réglementaire prévue par l'arrêté du 20 septembre 2000 pour ce qui concerne l'acide folique n'est pas justifié. Cependant, si les patients ne consomment pas d'autres denrées alimentaires enrichies en acide folique, il n'y a pas de risque avéré.

Le CES constate en outre que l'intérêt nutritionnel de la présence de taurine dans la formulation n'est pas justifiée par le pétitionnaire.

Enfin, le CES souligne l'absence d'informations concernant l'acceptabilité et la tolérance du produit ainsi que les éventuelles précautions à prendre.

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 ».

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrition, ADFMS, DADFMS, acidémie méthylmalonique et propionique, enfants 1 à 10 ans.

KEY WORDS

Nutrition, food for special medical purposes (FSMP), methylmalonic and propionic acidemia, children from 1 to 10 years old.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française – 3^{ème} édition – Editions Tech&Doc.

European Food Safety Authority (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA) and Scientific Committee on Food (SCF).