

Maisons-Alfort, le 6 avril 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et présentés comme destinés aux enfants, âgés respectivement de 1 à 8 ans et de 9 à 14 ans, atteints de troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés ramifiés

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 24 juin 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 20 juin 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et présentés comme destinés aux enfants, âgés respectivement de 1 à 8 ans et de 9 à 14 ans, atteints de troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés ramifiés.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 20 novembre 2003, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, pour nutrition orale ; que ces produits sont présentés comme destinés aux enfants âgés, respectivement, de 1 à 8 ans (produit A) et de 9 à 14 ans (produit B), atteints de troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) ; que ces deux produits visent, d'une part, à remplacer un produit du pétitionnaire déjà existant destiné aux enfants atteints des mêmes pathologies et âgés de 1 à 14 ans et, d'autre part, à faire suite à un autre produit du pétitionnaire utilisé chez les nourrissons souffrant également de ces pathologies ; que les deux produits, sous forme de poudres, sont des mélanges d'acides aminés de la série L, sans acides aminés ramifiés ; que, selon les recommandations du pétitionnaire, ils sont à diluer au maximum à 10 % et à rajouter à l'alimentation (dans des jus de fruits ou de légumes, des compotes de fruits) ;

Considérant que les pathologies visées par les produits sont des maladies métaboliques héréditaires exceptionnelles : la leucinose ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable, l'hypervalinémie (leucine et isoleucine sont alors ajoutées aux produits) et l'hyperleucine-isoleucinémie (de la valine est alors ajoutée aux produits) ; que la leucinose est la plus fréquente des anomalies du métabolisme des acides aminés ramifiés ; que sa forme majeure se manifeste en période néonatale par des troubles neurologiques extrêmement sévères dus à l'accumulation des acides aminés ramifiés et de leurs dérivés alpha-cétoniques ; que le traitement nécessite une restriction d'abord totale puis partielle en acides aminés ramifiés ; que l'apport en protéines naturelles doit être alors strictement limité aux quantités nécessaires et suffisantes de ces acides aminés permettant leur maintien à des taux plasmatiques proches des valeurs normales ; que l'intérêt de recourir à des mélanges d'acides aminés totalement dépourvus des trois acides aminés ramifiés chez les patients souffrant de leucinose est aujourd'hui démontré par de nombreux travaux ;

Considérant qu'en ce qui concerne la composition nutritionnelle et l'apport énergétique des deux produits :

- ils fournissent environ 290 kcal/100 g,
- ils apportent des acides aminés (72 g/100 g de produit A, soit 60 g d'équivalent protéique ; 84 g/100 g de produit B, soit 70 g d'équivalent protéique),
- ils sont dépourvus de lipides et pauvres en glucides (11,9 g/100 g dans le produit A, sous forme de dextrine-maltose, et 2,4 g/100 g dans le produit B, sous forme de glucose, maltose et polysaccharides),

- ils contiennent des vitamines et minéraux, de la choline, de l'inositol et de la L-carnitine ;

Considérant que ces deux produits relèvent de la catégorie de produits définie à l'article 1^{er} paragraphe 3 point c de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, soit celle des "aliments incomplets du 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" ; que le tableau 2 de l'annexe 2 de cet arrêté, précise des limites de composition en vitamines et minéraux dans les aliments complets sur le plan nutritionnel autres que ceux destinés aux nourrissons ; qu'en outre, l'arrêté du 20 septembre 2000 prévoit que "les valeurs maximales des teneurs en vitamines et en substances minérales des produits visés à l'article 1^{er} paragraphe 3 point c, autres que ceux spécifiquement destinés aux nourrissons, ne doivent pas dépasser celles spécifiées au tableau 2, sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées" ; que, cependant, les teneurs en vitamines et minéraux des deux produits sont parfois supérieures aux valeurs maximales prévues au tableau 2 de l'arrêté ;

Considérant que les produits ne représentent que 5 à 10 % de l'apport énergétique total des enfants auxquels ils sont destinés et n'assurent pas leurs apports glucidiques et lipidiques ; qu'il est nécessaire que l'enrichissement en vitamines et minéraux soit suffisamment important pour que leur apport quotidien soit satisfaisant ;

Considérant que le pétitionnaire présente deux exemples de régime : celui d'un patient de 3 ans recevant 28 g de produit A (selon l'apport recommandé par le pétitionnaire de 1,2 g d'équivalent protéique/kg de poids corporel/j) et celui d'un patient de 12 ans recevant 60 g de produit B (selon l'apport recommandé par le pétitionnaire de 1 g d'équivalent protéique/kg de poids corporel/j) ; que le pétitionnaire compare les apports, notamment en vitamines et minéraux, induits par ces régimes avec les apports recommandés pour les enfants en bonne santé récemment réévalués en France, en Allemagne ou aux Etats-Unis ; que les deux exemples de régime montrent que les apports en vitamines et minéraux sont souvent proches ou inférieurs aux apports recommandés pour les enfants en bonne santé et que les seuls apports véritablement très supérieurs concernent, pour les deux produits, la biotine et la vitamine PP et, uniquement pour le produit B, la vitamine D₃ ;

Considérant qu'en ce qui concerne spécifiquement les apports en biotine, vitamine PP et vitamine D₃, l'évaluation des besoins en biotine est difficile et son absence de toxicité à des niveaux d'apports très élevés est établie ; qu'en outre, le tryptophane, qui couvre une partie des besoins en vitamine PP, est fourni sous forme d'acide aminé libre chez les enfants atteints de leucinose ; qu'en revanche, il est apporté au sein de protéines entières chez l'enfant bien portant, ce qui permet une absorption plus efficace de cet acide aminé sous forme de di- et tripeptides ; qu'en conséquence, la teneur en vitamine PP dans les deux produits est acceptable sur le plan nutritionnel ; que l'apport de vitamine D₃ du régime de l'enfant de 12 ans comprenant le produit B (264 UI/j alors que l'apport nutritionnel conseillé est de 200 UI/j) est acceptable si on le compare au niveau d'apport de laits de consommation courante enrichis en vitamine D (400 UI/L), et étant donné que les enfants souffrant de leucinose ne consommeront pas du produit B de façon excessive, étant donné son goût et ne peuvent pas consommer par ailleurs de laitages, du fait de leur régime très contraignant ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'intérêt nutritionnel, suite aux modifications de composition par rapport au produit unique antérieurement proposé par le pétitionnaire pour les enfants de 1 à 14 ans, les deux produits présentent une composition plus proche des recommandations générales pour les enfants bien portants et sont mieux adaptés aux besoins des enfants en période pré-pubertaire (produit A) et des enfants en période pubertaire (produit B) ; qu'en particulier, les concentrations en vitamines et minéraux du produit B le rendent mieux adapté aux besoins accrus du début de l'adolescence ; qu'en outre, les deux produits sont tous deux supplémentés en sélénium alors que le produit précédent en était dépourvu, ce qui obligeait à une complémentation médicamenteuse pour prévenir les carences en sélénium ; que cette adjonction constitue un progrès significatif par rapport au produit précédent ; que la réduction de la teneur en sodium dans le produit A et sa suppression dans le produit B vont dans le sens des recommandations actuelles ; que, toutefois, il serait souhaitable que l'étiquetage précise que les

produits ont une teneur en sel réduite ou nulle, afin d'avertir les médecins prescripteurs de cette modification ;

Considérant que le dossier du pétitionnaire ne comporte aucune étude clinique et ne fournit donc pas d'information sur l'acceptabilité et la tolérance des deux produits ; qu'il aurait été souhaitable de fournir des informations sur ce point à partir de quelques observations cliniques ;

Considérant que les informations concernant l'origine, les spécifications chimiques et les critères de pureté des ingrédients, les contrôles microbiologiques et organoleptiques, les spécifications concernant l'emballage, les matériaux de contact, les conditions de fabrication, la durée de conservation et les certificats de stabilité sont satisfaisantes ; qu'hormis la question de l'évolution de la teneur en sodium, les informations fournies sur l'étiquetage de ces produits sont satisfaisantes ;

Considérant que les dossiers du pétitionnaire contiennent de nombreuses imprécisions et inexactitudes : notamment, le pétitionnaire se réfère à la phénylalanine dans un descriptif sur le métabolisme des acides aminés ramifiés ; il mentionne, dans son argumentaire concernant l'emploi des produits en cas d'hypervalinémie, que les transaminases sont défectueuses, au lieu de la valine-transaminase ; il confond les besoins et les apports recommandés chez les enfants en bonne santé ; les pages consacrées à l'étude multicentrique en cours sur les produits du pétitionnaire destinés aux enfants atteints de phénylcétonurie sont hors sujet et peuvent prêter à confusion ; un tableau sur la composition nutritionnelle du produit A indique une teneur en dextrine-maltose supérieure à celle des glucides totaux et emploie le terme "protéine" au lieu d'"équivalent protéique" ; dans un tableau sur la composition en acides aminés du produit B, les teneurs indiquées, exprimées en g/g d'équivalent protéique, sont différentes de celles relevées dans un autre tableau et exprimées en g/g de protéines,

L'Afssa estime finalement que ces deux produits ont une composition adaptée aux besoins nutritionnels des patients auxquels ils sont destinés. Elle considère que :

- les teneurs en certaines vitamines et minéraux qui dépassent les valeurs maximales prévues par la réglementation restent acceptables sur le plan nutritionnel et ne sont pas susceptibles d'induire de risque chez ces patients ;
- par rapport au produit unique antérieurement proposé par le pétitionnaire pour les enfants âgés de 1 à 14 ans, les produits répondent mieux aux besoins propres, respectivement, des enfants âgés de 1 à 8 ans et de 9 à 14 ans et constituent un réel progrès pour le traitement des enfants souffrant de leucinose.

Toutefois, l'Afssa estime que l'étiquetage des produits devrait préciser que le produit A a une teneur en sel réduite par rapport au produit précédent et que la teneur en sel du produit B est nulle.

Martin HIRSCH