

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

relatif à l'évaluation des justificatifs concernant des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour des patients atteints de maladies métaboliques

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 9 août 2011 par la Direction Générale de la concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation des justificatifs concernant des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour des patients atteints de maladies métaboliques héréditaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le pétitionnaire présente un dossier concernant 9 produits qui avaient déjà été évalués par l'Afssa (saisine 2001-SA-0102 et 2002-SA-0214). Cette nouvelle demande d'évaluation concerne la modification de certaines caractéristiques de ces produits :

- la supplémentation en acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne : acide docosahexaénoïque (DHA) et acide arachidonique (ARA) ;
- l'emploi d'ingrédients sans OGM;
- la réduction de la teneur en saccharose;
- l'augmentation de la teneur en choline.

Ces produits sont soumis aux dispositions réglementaires spécifiques définies dans le décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, dans l'arrêté du 20 juillet 1977 sur les produits destinés aux régimes nécessitant un apport protidique particulier et dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Il s'agit d'aliments incomplets du point de vue nutritionnel ne pouvant constituer la seule source d'alimentation.

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 collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition Humaine », sur la base de deux rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs et discutés lors de la réunion du CES « Nutrition Humaine » du 19 janvier 2012.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition des produits

Tous les produits sont formulés dans le but de prendre en charge d'un point de vue diététique les patients atteints de maladies métaboliques concernant le métabolisme des acides aminés tels que:

- la phénylcétonurie ;
- la leucinose ;
- la tyrosinémie ;
- les anomalies du métabolisme de la lysine et du tryptophane (principalement l'acidémie glutarique de type 1) ;
- les anomalies du métabolisme de la leucine dont l'acidémie isovalérique ;
- les aciduries propionique et méthylmalonique ;
- l'homocystinurie ;
- les anomalies du métabolisme des acides aminés (en particulier des anomalies des enzymes du cycle de l'urée).

Ces produits sont des mélanges d'acides aminés conçus en fonction des différentes anomalies métaboliques, auxquels sont ajoutés des minéraux et vitamines. Le pétitionnaire fournit un tableau présentant une comparaison des produits évalués en 2003 par l'Afssa et ceux faisant l'objet de la présente saisine.

Le CES « Nutrition Humaine » note que la composition en acides aminés et en vitamines et minéraux n'est pas modifiée par rapport aux produits précédemment évalués par l'Afssa en 2003.

Concernant la supplémentation en acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne : acide docosahexaénoïque (DHA) et acide arachidonique (ARA)

Les produits ont été enrichis avec un mélange composé d'ARA et de DHA permettant d'atteindre des niveaux de DHA d'environ 0,3 % des acides gras totaux (17 mg/100 kcal) et d'ARA d'environ 0,6 % des acides gras totaux (34 mg/100 kcal). Le pétitionnaire justifie cette nouvelle formulation par :

- le fait que les enfants nourris au sein reçoivent du DHA et de l'ARA à hauteur d'approximativement de 0,3 et 0,6% des AG totaux respectivement ;
- des travaux récents suggérant l'importance de ces AGPI pour le développement visuel et cognitif optimal des nourrissons ; le pétitionnaire s'appuie notamment sur un avis scientifique de l'Efsa (2010) considérant comme adéquat un apport de 100 mg/j de DHA pour les enfants âgés de 6 mois à 2 ans ;
- un tableau récapitulatif des recommandations d'apport en DHA et en ARA exprimées en % des acides gras totaux (Afssa, 2010 ; Efsa, 2010 ; FAO/WHO, 2008 ; American Dietetic Association of Canada, 2007 ; British Nutrition Foundation, 1992) ; ces recommandations varient entre 0,2 et 0,35% de la teneur en acides gras totaux pour le DHA et entre 0,4 et 0,7% pour l'ARA.

Le pétitionnaire précise que le DHA provient d'huile d'algues (*Cryptocodinium cohnii*) et que l'ARA provient d'huile fongique (*Mortierella alpina*).

Le CES considère que les teneurs des produits en DHA et ARA, proposées par le pétitionnaire, sont concordantes avec les différentes recommandations nationales et internationales. Par ailleurs, si le CES estime que l'ensemble des données confirme une contribution au développement visuel des nourrissons, il souligne que les relations avec le développement cognitif sont moins significatives.

Concernant la modification de la teneur en choline

Le pétitionnaire augmente les teneurs pour atteindre 25 mg/100 kcal (teneur proposée dans les produits évalués en 2003 : 12 mg/100 kcal). Si la choline est synthétisée par l'organisme à partir de la sérine (après décarboxylation) par des méthylation nécessitant la méthionine, elle est principalement apportée par l'alimentation. La choline est un composant des lipides des membranes cellulaires (phosphatidylcholine et sphingomyéline). Le pétitionnaire rappelle que l'apport considéré comme adéquat pour les nourrissons de 0 à 6 mois est fixé sur la base de l'apport issu de la consommation moyenne des nourrissons nourris avec du lait maternel soit 125 mg/jour. Pour les nourrissons entre 7 et 12 mois, l'apport dit adéquat est de 150 mg/jour et pour les enfants de 1 à 3 ans, l'apport adéquat est de 200 mg/jour.

Les aliments sources de choline sont notamment le lait, le foie de veau, les œufs etc., sources restreintes voire éliminées de l'alimentation de patients atteints de maladies du métabolisme des acides aminés.

Le CES « Nutrition Humaine » note qu'aucune étude clinique montrant un bénéfice pour les sujets normaux ou les sujets atteints de maladies métaboliques ne vient supporter une formulation doublant la teneur en choline. La dose proposée correspond cependant à l'ordre de grandeur d'une consommation de sujets normaux.

Concernant la réduction de la teneur en saccharose

Le pétitionnaire a diminué la teneur en saccharose de ses produits, afin, selon lui, d'améliorer le profil nutritionnel de ses produits: cette diminution varie entre 20 et 30 % selon les produits et semble compensée en partie par une augmentation (entre 10 et 30 %) de sirop de maïs.

Le CES « Nutrition Humaine » s'interroge sur le bénéfice nutritionnel d'une diminution de la teneur en saccharose compensée, pour tout ou partie, par l'ajout de sirop de maïs.

3.2. Utilisation prévue et population cible

Ces produits sont utilisés dans le cadre d'un apport en protéines alimentaires strictement contrôlé. La plupart des produits évalués dans le cadre de cette saisine sont destinés à être utilisés dès la naissance jusqu'à 18 mois et pour 2 d'entre eux, de la naissance à l'âge adulte.

3.3. Études réalisées avec les produits

Le pétitionnaire présente un tableau rassemblant les résultats de 11 études randomisées en double aveugle contre placebo publiées entre 2000 et 2010 et concluant à l'absence d'effets délétères de la consommation de DHA (entre 0,30 et 0,36 % des acides gras totaux) et d'ARA (entre 0,45 et 0,72 % des acides gras totaux) :

- chez des nouveau-nés avec une consommation d'une durée de 2 à 12 mois;

- chez des enfants de 4 à 12 ans avec une consommation de DHA (entre 345 et 1200 mg/jour) pendant 56 à 130 jours.

Le pétitionnaire cite également quelques rares études menées chez les personnes souffrant de maladies du métabolisme des acides aminés sur les effets de la supplémentation en DHA et ARA. Certaines mettent en évidence que le statut en DHA pourrait influencer la maturation du système visuel chez les nourrissons atteints de phénylcétonurie.

Dans le cas de la phénylcétonurie, les études citées par le pétitionnaire se sont intéressées, pour une part importante, au statut sanguin en AGPI-LC, les relations avec l'acuité visuelle et le développement cognitif n'étant soit pas évaluées, soit évaluées de façon indirecte, par rapport à l'apport alimentaire. Ces études n'utilisent pas les produits proposés par le pétitionnaire mais d'autres produits ou dans certains cas, uniquement une supplémentation d'huile de poisson.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que si aucune étude ne porte sur la supplémentation en DHA et ARA chez les enfants souffrant d'autres maladies métaboliques, néanmoins, sur la base des données concernant les sujets sains et les sujets atteints de phénylcétonurie, une supplémentation en DHA et ARA chez les enfants souffrant de maladies métaboliques peut être raisonnablement réalisée.

Par ailleurs, le Comité considère que les besoins plus spécifiques des enfants souffrant de maladies métaboliques devraient être mieux définis.

3.4. Données technologiques

Concernant la sécurité des produits, le pétitionnaire fournit des garanties sur l'origine et la qualité des ingrédients DHA et ARA. Le pétitionnaire fournit également des garanties sur l'absence d'utilisation d'OGM dans la formulation de ses produits.

Selon quelques études citées dans le dossier, les produits proposés ne semblent pas induire d'intolérance ou d'effets indésirables.

Les projets d'étiquetage intégrant ces modifications de formules ne sont pas encore totalement finalisés.

3.5. Conclusion du CES « Nutrition Humaine »

En conclusion, compte tenu :

- des données disponibles chez les sujets sains et les sujets atteints de phénylcétonurie, montrant l'intérêt des APGI-LC en particulier pour l'acuité visuelle ;
- de la teneur en choline proposée qui correspond à l'ordre de grandeur d'une consommation de sujets sains, même si aucune donnée précise ni étude clinique ne justifie le doublement de la teneur initiale ;
- de la diminution de la teneur en saccharose, compensée, pour tout ou partie, par l'ajout de sirop de maïs ;
- des garanties fournies sur l'absence d'utilisation d'ingrédients issus d'OGM,

le CES « Nutrition Humaine » considère que les produits issus des nouvelles formulations du pétitionnaire peuvent être utilisées pour l'alimentation de sujets atteints de maladies métaboliques sans qu'il ne soit possible d'alléguer sur l'amélioration du profil nutritionnel du produit.

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 Comité d'expert spécialisé « Nutrition Humaine » et rend un avis favorable quant à l'utilisation de ces produits pour l'alimentation de sujets atteints de maladies métaboliques.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

ADDFMS, hypoprotidique, maladie du métabolisme des acides aminés.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2010). Avis relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras.

American Dietetic Association of Canada (2007). Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Dietary Fatty Acids.

British Nutrition Foundation (1992). Unsaturated fatty acids – Nutritional and physiological significance.

Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, *trans* fatty acids, and cholesterol.

FAO/WHO, Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition (2008). Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat and Fatty Acids.