

AVIS

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

relatif à l'évaluation d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels, enrichi en glucides, vitamines, minéraux et acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 (DHA et EPA) pour les besoins nutritionnels en cas de pathologies telles que l'acidémie isovalérique nécessitant un régime appauvri en leucine à partir de 3 ans

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'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 13 septembre 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels, enrichi en glucides, vitamines, minéraux et acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 (DHA et EPA) pour les besoins nutritionnels en cas de pathologies telles que l'acidémie isovalérique nécessitant un régime appauvri en leucine à partir de 3 ans.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte réglementaire

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires spécifiques définies dans le décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et dans 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 aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

1.2. Contexte scientifique

Le produit est un substitut de protéines sans leucine, enrichi en glucides, vitamines, minéraux, lipides dont des acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne. Il est destiné aux patients atteints d'acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique et d'acidémie isovalérique, à partir de 3 ans.

L'acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique est une maladie métabolique héréditaire rare (prévalence 1/100 000 naissances) qui affecte la cétogenèse et le catabolisme de la leucine, dont les

symptômes apparaissent habituellement pendant la première année de vie. C'est la déficience en 3-hydroxy-3 méthylglutaryl CoA lyase, une enzyme mitochondriale catalysant la conversion de l'HMG-CoA en acétyl-CoA et acide acétoacétique, qui est à l'origine de la pathologie (Menao et al. 2009). Dans cette pathologie, la leucine provenant du catabolisme des protéines provoque une accumulation d'isovaléryl-CoA.

Le traitement diététique de ces maladies consiste à réduire la production d'isovaléryl-CoA à partir de la leucine (Sweetman & Williams, 2001). L'apport total en protéines et en calories doit être prévu de manière à ce que la croissance des enfants soit préservée. Compte-tenu du rôle spécifique de la leucine dans la synthèse protéique, il peut en effet survenir des effets délétères d'une restriction trop rigoureuse en leucine, notamment au niveau des muscles squelettiques (Harris et al. 2004). Par ailleurs, afin de prévenir l'accumulation de concentrations toxiques d'isovaléryl-CoA, une supplémentation orale de glycine est administrée de manière à permettre la conjugaison de l'isovaléryl-CoA à cet acide aminé (Shigematsu et al. 1982). De plus, les patients sont supplémentés en carnitine, compte-tenu de la présence d'isovalérylcarnitine dans le sang et les urines de patients, ainsi que l'existence d'une déficience en carnitine chez certains patients (Fries et al, 1996). La supplémentation combinée en carnitine et glycine optimise par ailleurs l'excrétion des conjugués de l'isovaléryl-CoA (Itoh et al., 1996).

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 (2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 16 février 2012, sur la base de rapports de 2 rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES

3.1. Composition du produit

Le produit contient 11,5 g/100 mL d'équivalent protéique, soit 58 % de la valeur énergétique totale. Le profil d'acides aminés est proche de celui du lait de femme avec des valeurs supérieures justifiées par l'absorption et l'oxydation plus rapide des acides aminés libres par rapport aux acides aminés contenus dans les protéines (Gropper et al., 1993).

Le produit contient 1,37 g de glycine et 17 mg de carnitine pour une gourde de 130 mL.

Le CES relève que ces valeurs sont inférieures aux doses de glycine habituellement proposées (150 à 600 mg/kg/j) (Vockley & Ensenauer, 2006) et que l'apport en glycine du produit ne peut donc constituer une substitution à la supplémentation médicamenteuse reçue par les patients atteints d'acidémie isovalérique.

Le produit contient 5,4 g/100 mL de glucides (dont 4,5 g de glucides simples), soit 27 % de l'apport énergétique total, apportés sous forme de saccharose et d'amidon.

Le produit contient 1,3 g/100 mL de lipides issus d'huile de poisson raffinée (soit 15 % de l'apport énergétique total), dont 0,25 g/100 mL d'acides gras saturés, 77 mg/100 mL d'acide docosahexaénoïque (DHA) et 18 mg/100 mL d'acide eicosapentaénoïque (EPA).

Les teneurs pour 100 kcal en calcium, phosphore, magnésium, fer, cuivre, zinc, manganèse, iode, molybdène, chrome, sélénium, vitamine A, vitamine D, vitamine E, vitamine C, vitamine K, riboflavine, niacine, vitamine B6, acide folique, vitamine B12, biotine, acide pantothénique sont supérieures aux seuils fixés par la réglementation.

Le pétitionnaire indique que ces seuils ne sont pas adaptés pour les substituts de protéines qui n'apportent qu'une faible proportion des besoins en énergie. Il rappelle que les apports en vitamines et minéraux peuvent être limités chez ces patients en raison du caractère restrictif du régime en protéines. Il précise par ailleurs que la consommation du produit dans les quantités prévues n'entraîne de dépassement des limites de sécurité ni chez les enfants ni chez les adultes.

Le CES relève que le dossier fourni par le pétitionnaire présente des erreurs dans la description du produit, présenté à plusieurs reprises comme étant exempt de méthionine, valine et thréonine, ce qui n'est pas le cas. De plus, l'utilisation, pour les enfants, des valeurs des limites de sécurité définies pour les adultes ne permet pas de juger de l'atteinte ou non de ces limites par les enfants dans le cadre de la consommation prévue du produit.

3.2. Données technologiques

Les données technologiques, l'origine des matières premières, le procédé de fabrication, et les caractéristiques physico-chimiques sont fournies par le pétitionnaire.

Concernant la durée de conservation, des tests ont été réalisés pour l'évaluation sensorielle, la microbiologie et la vitamine C, sans modification au bout de 9 mois.

Le CES note l'absence d'information sur la stabilité des acides aminés et des acides gras DHA et EPA dans le produit.

3.3. Utilisation prévue du produit

Le produit est présenté sous forme liquide prêt à l'emploi et conditionné dans des gourdes de 130 mL.

Le pétitionnaire prévoit une consommation quotidienne d'une gourde chez les enfants et de 2 gourdes chez les adultes. La consommation du produit est strictement encadrée. Il est fourni aux patients sur prescription médicale et exclusivement dispensé par les pharmacies, et la quantité adaptée aux patients par un médecin ou un diététicien.

3.4. Etude réalisée avec le produit

Le pétitionnaire ne fournit pas d'étude clinique réalisée avec le produit. Il suppose que le produit sera apprécié et toléré par les patients sur la base de sa similitude de goût et de présentation avec d'autres produits de sa gamme.

3.5. Etiquetage

Le projet d'étiquetage est conforme à la réglementation, il y est indiqué :

- produit soumis à la prescription médicale obligatoire ;
- pour le traitement diététique en cas de pathologie nécessitant un régime appauvri en leucine ;
- à partir de 3 ans ;
- ne doit pas être utilisé par les sujets en bonne santé ;
- ne peut constituer la seule source d'alimentation ;
- ne pas utiliser par voie parentérale.

Il est également indiqué que le dosage est déterminé par le prescripteur en fonction de l'âge, du poids et des paramètres biologiques du patient. L'osmolarité du produit est indiquée, accompagnée d'une mention avertissant que le sujet doit boire impérativement de l'eau après la prise de la gourde.

3.6. Conclusion du CES

Le CES estime que la composition du produit est adaptée aux spécificités métaboliques des patients de plus de 3 ans atteints d'acidémie isovalérique et d'acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique. Cependant, il conviendrait que le pétitionnaire apporte des informations sur la stabilité des acides gras EPA et DHA dans le produit.

Le CES regrette par ailleurs la présence dans le dossier d'erreurs récurrentes (confusions concernant la composition en acides aminés du produit avec d'autres produit de la gamme du pétitionnaire, utilisation de limites de sécurité des adultes pour les enfants).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Sur la base des conclusions du CES « Nutrition humaine », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, estime que le produit est conforme aux exigences réglementaires et que sa composition nutritionnelle est adaptée aux patients de plus de 3 ans atteints d'acidémie isovalérique et d'acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique.

Elle émet un avis favorable sous réserve que le dossier du pétitionnaire soit complété par des données concernant la stabilité des acides gras oméga-3 dans le produit.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, maladie du métabolisme des acides aminés, leucine ; carnitine ; acidémie isovalérique ; acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2007) Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations.

Fries MH, Rinaldo P, Schmidt-Sommerfeld E, Jurecki E, Packman S (1996) Isovaleric acidemia: response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. *J Pediatr* 129, 449-452.

Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB (1993) Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16,143-150.

Harris RA, Joshi M, Jeoung NH (2004) Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 313, 391-396.

Itoh T, Ito T, Ohba S, Sugiyama N, Mizuguchi K, Yamaguchi S, Kidouchi K (1996) Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. *Tohoku J Exp Med* 179, 101-109.

Menao S, López-Viñas E, Mir C, Puisac B, Gratacós E, Arnedo M, Carrasco P, Moreno S, Ramos M, Gil MC, Pié Á, Ribes A, Pérez-Cerda C, Ugarte M, Clayton PT, Korman SH, Serra D, Asins G, Ramos FJ, Gómez-Puertas P, Hegardt FG, Casals N, Pié J (2009) Ten novel HMGCL mutations in 24 patients of different origin with 3-hydroxy-3-methyl-glutaric aciduria. *Human Mutation* 30, E520-E529.

Shigematsu Y, Sudo M, Momoi T, Inoue Y, Suzuki Y, Kameyama J (1982) Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res* 16, 771-775.

Sweetman L & Williams JC (2001) Branched chain organic acidurias. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzle KW, Vogelstein B (eds) McGraw-Hill, New York, 2125-2163.

Vockley J, Ensenauer R (2006) Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 142C, 95-103.