

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

relatif à la demande d'évaluation d'un substitut de protéines sans lysine, à teneur réduite en tryptophane, pour les besoins nutritionnels en cas d'acidurie glutarique de type 1 pour les patients âgés de 6 mois à 10 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 (Anses) a été saisie le mardi 13 septembre 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation d'un substitut de protéines sans lysine, à teneur réduite en tryptophane, pour les besoins nutritionnels en cas d'acidurie glutarique de type 1 pour les patients âgés de 6 mois à 10 ans.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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. Il contient un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, exempt de lysine et à teneur réduite en tryptophane, enrichi en glucides, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Il est destiné aux nourrissons et enfants de 6 mois à 10 ans souffrant d'acidurie glutarique de type 1 (GA1). La GA1 est une maladie neurométabolique héréditaire, de transmission autosomique récessive, qui résulte d'un déficit en glutaryl-coenzyme A déshydrogénase. Cette enzyme catalyse la transformation du glutaryl-CoA provenant du catabolisme du tryptophane, de la lysine ou de l'hydroxylysine, en crotonyl-coA, qui peut ensuite être métabolisé en acétoacétyl-CoA puis en acétyl-coA. Un déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase conduit à une accumulation de glutaryl-coA, d'acides glutarique, 3-hydroxyglutarique et glutaconique ainsi que de glutaryl-carnitine.

L'accumulation de ces composés au niveau cérébral conduit généralement entre 6 et 12 mois à une encéphalopathie aiguë par un mécanisme excitotoxique. En l'absence d'une prise en charge adéquate, le pronostic est sévère. La prévalence de cette pathologie est estimée entre 1/50.000 et 1/100.000 naissances.

L'approche thérapeutique vise à prévenir les lésions neurologiques en apportant un régime restreint en lysine et en tryptophane, en réduisant la consommation de protéines naturelles et en utilisant des mélanges d'acides aminés adaptés, à faible teneur en lysine et en tryptophane ou dépourvus de ces deux acides aminés.

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 » réuni le 19 janvier 2012, sur la base de rapports de 2 rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

4.1 Composition du produit

Composition en macronutriments

Le produit contient 50 g d'acides aminés pour 100 g. Le produit apporte l'ensemble des acides aminés à l'exception de la lysine, de l'acide glutamique et de l'acide aspartique, ces deux derniers étant pourvus sous forme de glutamine et d'asparagine. Le mélange est particulièrement riche en acides aminés indispensables – exception faite du tryptophane et de la lysine - dont les teneurs rapportées aux protéines sont 2 à 3 fois supérieures à celle de la protéine de référence FAO/OMS. Le pétitionnaire justifie ces dépassements par le choix d'une autre protéine de référence de haute valeur biologique, les protéines de lait maternel, ce qui est un argument acceptable. Par ailleurs, le pétitionnaire rapporte une étude de Gropper *et al* (1993) qui démontre que les acides aminés libres sont plus rapidement absorbés et oxydés que les acides aminés contenus dans une protéine entière. Il justifie ainsi un apport en acides aminés essentiels supérieur à celui des protéines du lait maternel. Ce second argument n'est pas convaincant car l'oxydation des acides aminés est favorisée dans le cas présent par l'apport limité en lysine et tryptophane : en effet, l'oxydation d'un acide aminé est en partie déterminée par sa capacité à entrer dans la voie de protéosynthèse.

Le produit contient également de la carnitine (46 mg/100 g) et de la taurine (92 mg/100 g). La supplémentation en carnitine est justifiée par l'absence de lysine, précurseur de ce composé dans le produit, et par l'éviction de sources de carnitine de l'alimentation comme les produits carnés. Les recommandations d'apport quotidien en carnitine pour les patients atteints de GA1 sont de 100 mg/kg de poids corporel jusqu'à 1 an et 50-100 mg/kg de poids corporel entre 1 et 6 ans. Le pétitionnaire ne justifie pas la supplémentation en taurine du produit.

Le produit apporte 42,9 g de glucides pour 100 g dont 63% sous forme de saccharose, utilisé de manière usuelle dans les Addfms pour masquer en partie le goût métallique des acides aminés.

Le produit ne contient pas de lipides.

Composition en vitamines et minéraux

Des dépassements significatifs de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales sont observés pour la vitamine D (+40%), la vitamine PP (+36%), et l'acide folique (+144 % pour le nourrisson, +22% pour les autres tranches d'âge). Le pétitionnaire justifie ces dépassements par le caractère très restrictif du régime imposé aux patients à qui est destiné cet aliment.

Le dépassement de la limite réglementaire peut se justifier dans le cas de la vitamine D par la faible consommation d'aliments d'origine animale fortement contributeurs à l'apport en cette vitamine comme les produits laitiers, les œufs et les poissons (plus de 45% de l'apport pour les moins de 17 ans dans la population française). Compte tenu de ces restrictions et de la consommation prévue du produit (de 1 sachet/j avant 1 an jusqu'à 3 sachets/j à 7 ans), le risque de dépassement des limites supérieures de sécurité (25 µg/j) peut être exclu.

La limitation de l'apport en tryptophane peut également justifier une teneur en vitamine PP plus élevée que celle prévue par l'arrêté du 20/09/2000. Ce composé étant apporté sous forme de nicotinamide, il n'y a aucun risque d'atteindre les limites supérieures de sécurité proposées par l'EFSA (220 mg/j avant 6 ans).

Le dépassement n'est pas justifié dans le cas de l'acide folique. Pour ce nutriment, les recommandations d'utilisation proposées par le fabricant conduiraient à un apport compris entre 50 et 100 µg/j entre 1 et 3 ans et 100-150 µg/j de 4 à 6 ans. Compte tenu de la forte biodisponibilité de l'acide folique, cet apport couvrirait à lui seul 75 à 100% de l'ANC pour les différentes tranches d'âge, alors qu'une consommation d'autres sources de folates est possible. La limite supérieure de sécurité pour l'acide folique a été placée par l'EFSA à 200 et 300 µg/j pour les tranches 1-3 ans et 4-6 ans respectivement. Le risque de dépassement de ces limites semble donc écarté.

Des dépassements significatifs des limites fixées par l'arrêté du 20/09/2000 sont observées pour le calcium (+28%), le phosphore (+170%), le magnésium (+196 à +226%), le fer (+110%), le zinc (+33% pour les nourrissons et +113% pour les autres tranches d'âges), l'iode (+17%), le chrome (+110% pour les nourrissons et +40% pour les autres tranches d'âges) et le sélénium (+300% pour les nourrissons). Les justifications apportées par le pétitionnaire sont les mêmes que dans le cas des vitamines. Dans le cas du calcium, du phosphore et de l'iode, compte tenu des restrictions de consommation de produits laitiers, le dépassement semble justifié. Les niveaux de consommation recommandés pour le produit permettent de couvrir de 0,4 à 1 ANC, selon l'âge et la dose. Le risque d'atteindre ou de dépasser les limites supérieures de sécurité (2500 mg/j pour le calcium et le phosphore, pour l'iode 200 µg/j pour les 1-3 ans, 250 µg/j pour les 4-6 ans et 300 µg/j pour les 7-10 ans) est exclu.

Pour le fer, le dépassement est également justifié par la restriction de consommation des produits carnés et la faible biodisponibilité du fer non héminique. Les niveaux de consommation recommandés par le pétitionnaire permettent de couvrir de 0,5 à 1,4 ANC, selon l'âge et la dose.

Les justifications sont moins évidentes dans le cas du chrome et du sélénium. Dans les deux cas, la contribution du produit aux apports représente entre 0,5 et 1 ANC. La limite supérieure de sécurité n'a pas été établie pour le chrome. Pour le sélénium, un risque de dépassement de cette limite fixée par l'EFSA à 60, 90 et 130 µg/j respectivement pour les 1-3 ans, 4-6 ans et 7-10 ans peut être exclu.

4.2 Données technologiques

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

Le dossier fourni par le pétitionnaire présente quelques erreurs dans le tableau de composition nutritionnelle et dans l'utilisation pour les enfants des limites de sécurité proposées pour les adultes.

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques des ingrédients. Le rapport d'analyse du produit fini indique des teneurs en nutriments conformes à celles indiquées dans le document. Toutefois, l'iode, le sélénium, le cuivre, le manganèse, le chrome et le molybdène sont absents de ce rapport d'analyse.

La durée de vie du produit est de 18 mois.

4.3 Utilisation prévue du produit

Pour l'utilisateur, l'intérêt du produit est son conditionnement en sachets de 24 g de poudre à reconstituer en fonction de la consistance souhaitée. Il peut être reconstitué sous forme de boisson ou d'entremet (à consommer à la cuillère), selon la quantité d'eau ajoutée. La présence d'amidon lui confère une consistance homogène, ce qui est intéressant pour les patients atteints de troubles digestifs (qui sont associés à la pathologie). Le produit n'est pas aromatisé et peut être parfumé avec des sachets d'arôme, le dosage est à déterminer par le prescripteur en fonction de l'âge, du poids corporel et des paramètres biologiques du patient.

4.4 Etude réalisée avec le produit

Le dossier mentionne une étude concernant deux enfants traités avec le produit en 2008 à l'hôpital des enfants de Birmingham. Le traitement a été bien accepté et bien toléré par les deux enfants âgés de 1 et 3 ans ; les résultats sur le plan métabolique et nutritionnel ont été jugés satisfaisants ;

l'enfant de 3 ans avait des troubles de la déglutition, l'utilisation du produit sous forme de pâte a permis d'améliorer les apports qu'il recevait sous forme d'un autre substitut de protéines. Il est signalé que quelques changements mineurs en vitamines et minéraux ont été effectués dans la formule depuis cette date.

4.5 Etiquetage

Le projet d'étiquetage est conforme à la réglementation. Il est mentionné qu'il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, pour les patients de 6 mois à 10 ans atteints d'acidurie glutarique de type 1. Il est également indiqué sur l'étiquetage que le produit est soumis à prescription médicale, qu'il ne doit pas être consommé par des sujets en bonne santé, qu'il ne peut constituer la seule source d'alimentation et ne doit pas être utilisé par voie parentérale.

La composition du produit et ses conditions d'utilisation sont présentées de manière claire. Il est clairement indiqué qu'il est fortement recommandé de boire de l'eau après chaque prise.

4.6 Conclusion du CES

Le CES émet un avis favorable sur ce dossier.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine ».

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Addfms, maladie du métabolisme des acides aminés, acidurie glutarique, lysine, tryptophane

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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). <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>

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(2), 143-50.

Köhler S, Hoffmann GF (2003). Glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet encyclopedia*.