

AVIS

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

relatif à l'évaluation des justificatifs d'emploi d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (sauf la valine, l'isoleucine et la leucine), de glucides, de lipides, de vitamines, de minéraux, et d'oligo-éléments pour les nourrissons de 0 à 12 mois dans le cadre du traitement nutritionnel de la leucine

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 31 janvier 2012 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 d'emploi d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (sauf la valine, l'isoleucine et la leucine), de glucides, de lipides, de vitamines, de minéraux, et d'oligo-éléments pour les nourrissons de 0 à 12 mois dans le cadre du traitement nutritionnel de la leucine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La leucine, encore appelée maladie du sirop d'érable, est une maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés ramifiés, de transmission autosomique récessive. Elle entraîne une accumulation dans l'organisme de leucine, d'isoleucine et de valine.

Son incidence est de l'ordre de 1 pour 185 000 naissances. Le traitement repose sur un régime strictement contrôlé en acides aminés ramifiés afin d'obtenir un développement cérébral normal, sous réserve d'une étroite surveillance médicale et diététique.

Le produit est un mélange spécial d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans leucine, isoleucine et valine) destiné à la prise en charge nutritionnelle de la leucine chez les nourrissons de 0 à 12 mois. Le produit apporte également des glucides, des lipides, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments. Il s'agit d'un aliment incomplet 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 peut constituer la seule source d'alimentation.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires de la Directive 1999/21/CE de la Commission du 25 mars 1999 relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) et de l'Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite.

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 20 septembre 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition du produit

Le produit se présente sous forme de poudre à reconstituer à 13,5%. Sa valeur énergétique est de 68,4 kcal pour 100 mL ou 507 kcal pour 100 g de poudre.

L'apport en azote est assuré par un mélange d'acides aminés libres, sans leucine, isoleucine et valine, représentant 12,5 g d'équivalent protidique soit 9,9% de l'apport énergétique total (EAT). Les teneurs en acides aminés indispensables sont au moins égales à celles contenues dans la protéine de référence, selon l'arrêté du 11 avril 2008.

L'apport en glucides représente 53,4 g pour 100 g de produit, soit 42,2% de l'AET, dont 32,3 g de sucres (incluant 32 g de lactose), 9,8 g d'amidon et 6 g de maltodextrines.

L'apport en lipides représente 27 g pour 100 g de produit, soit 47,9% de l'AET. La répartition des lipides est la suivante : 50% de matières grasses laitières, 24% d'huile de colza, 15% d'huile de maïs, 7,5% d'huile de tournesol oléique. Le produit présente des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) issus d'une part d'huile de *Mortierella alpina* d'origine fongique, riche en acide arachidonique (ARA) à hauteur de 1,7% des lipides totaux, et d'autre part d'huile de poisson, riche en acide docosahexaénoïque (DHA), à hauteur de 1% des lipides totaux.

La teneur en DHA + EPA (acide eicosapentaénoïque) est de 0,36% des lipides totaux et la teneur en ARA de 0,67% des lipides totaux. Cette supplémentation en DHA est justifiée par le fait que le régime hypoprotidique suivi par les patients atteints de leucine déséquilibre l'apport en acides gras essentiels au bénéfice des oméga-6 et au détriment des oméga-3.

S'il a été démontré qu'une supplémentation en DHA améliorerait la fonction visuelle des patients atteints de phénylcétonurie ainsi que leurs capacités motrices et de coordination, aucune étude de ce type n'a été réalisée chez les patients atteints de leucine.

On note également la présence d'acide myristique, à hauteur de 1,5 g pour 100 g de poudre. A des taux de l'ordre de 1,5 à 2,5% de l'apport énergétique, l'acide myristique favorise l'élongation et la désaturation des acides gras supérieurs, notamment la conversion des acides linoléique et alpha-linolénique en ARA et EPA, puis DHA.

Le produit contient également des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments, ainsi que de la taurine et de la carnitine.

L'osmolarité du produit reconstitué est de 324 mOsm/L et la charge osmotique rénale, calculée selon la formule de Ziegler et Fomon, est de 145 mOsm/L.

Le pétitionnaire explique par ailleurs que le produit a été supplémenté en vitamines et minéraux afin d'atteindre les valeurs réglementaires définies par l'arrêté du 11 avril 2008.

Le CES « Nutrition humaine » note que la composition du produit est conforme aux exigences de l'arrêté du 11 avril 2008 encadrant la composition des préparations pour nourrissons et préparation de suite, à l'exception de la valine, de la leucine et de l'isoleucine, absentes du fait de la population cible. Les teneurs en vitamines et minéraux sont de plus conformes à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. La teneur en DHA, environ égale à 0,33 % des acides gras totaux, est conforme aux recommandations actuelles pour les préparations pour nourrissons (Anses, 2011). La teneur en ARA, environ égale à 0,67 % des acides gras totaux, est légèrement supérieure à l'ANC défini pour les nourrissons de moins de 6 mois, égal à 0,5 % des acides gras totaux, mais reste inférieure à la valeur réglementaire pour les préparations pour nourrissons de 1 % des acides gras totaux. Le CES

note que l'intérêt de l'acide myristique mis en avant par le pétitionnaire n'est pas démontré avec le produit.

3.2. Utilisation prévue

Chez l'enfant non diversifié, la consommation du produit doit être complétée par une quantité de lait maternel ou de préparation pour nourrissons apportant les acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) en quantité suffisante, c'est-à-dire un apport équivalent à 350 mg de leucine. Chez l'enfant diversifié, la consommation du produit doit être complétée par la consommation d'aliments diversifiés (fruits, légumes, céréales) permettant d'apporter les 350 mg de leucine nécessaires et ceux ne contenant pas de protéines (beurre, sucres, huiles,...), qui sont autorisés sans limitation mais en tenant compte de leur apport respectif en calories.

3.3. Etiquetage

L'étiquetage précise la quantité d'eau à ajouter afin de reconstituer le produit. Il indique que la quantité à consommer doit être déterminée par le prescripteur. La composition nutritionnelle est indiquée pour 100 g de poudre, 100 mL reconstitués, et 100 kcal. L'indication pour le traitement en cas de leucinose des nourrissons de la naissance à un an est présente. Il est indiqué que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire, qu'il ne peut être administré par voie parentérale, qu'il ne peut constituer la seule source d'alimentation et qu'il ne doit pas être consommé par des nourrissons en bonne santé.

Le projet d'étiquetage ne soulève pas de remarques de la part du CES « Nutrition humaine ».

3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le CES regrette qu'aucune étude d'acceptabilité ou de croissance n'ait été réalisée avec le produit mais note que la composition est conforme à la réglementation.

3.5. Données technologiques

Dans une deuxième partie, le dossier présente les fiches techniques des ingrédients utilisés, ainsi que les résultats de dosage réalisés sur le produit fini. Le pétitionnaire indique qu'un test de stabilité est en cours sur le produit fini et sur le produit intermédiaire, et que les teneurs en ARA, EPA et DHA seront particulièrement suivies. Dans l'attente, le pétitionnaire propose une durée de conservation de 18 mois.

3.6. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » estime que la composition du produit est adaptée aux particularités métaboliques des nourrissons atteints de leucinose.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des nourrissons de 0 à 12 mois atteints de leucinose.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms – nourrissons – leucinose - maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2011) Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras - Rapport d'expertise collective - <http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>

Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. JORF du 23 avril 2008.

Ziegler and Fomon (1989). Potential renal solute load of infant formulas. [J. Nutr.](#)119 (12 Suppl):1785-8.