

AVIS

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

relatif à l'évaluation d'une préparation équilibrée de vitamines, minéraux et oligo-éléments sur une base glucidiques pour compléter les besoins nutritionnels des enfants de 3 à 10 ans suivant un régime thérapeutique restrictif

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 : évaluation d'une préparation équilibrée de vitamines, minéraux et oligo-éléments sur une base glucidique pour compléter les besoins nutritionnels des enfants de 3 à 10 ans suivant un régime thérapeutique restrictif.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions du décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de 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 mélange de vitamines, minéraux et oligo-éléments, édulcoré et aromatisé à l'orange. Il est conditionné sous forme de sachets de 6 g de poudre à diluer dans l'eau.

Ce produit est présenté comme destiné aux enfants de 3 à 10 ans suivant un régime thérapeutique restrictif nécessitant une supplémentation en micronutriments. C'est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Ce produit a fait l'objet d'une évaluation du CES qui avait conclu qu' « avant de statuer sur la sécurité et l'intérêt de ce produit, le pétitionnaire doit préciser les indications médicales et les situations pathologiques concernées par sa prescription et justifier sa composition, en particulier les dépassements des seuils réglementaires » (Anses, 2012). Le pétitionnaire a par la suite transmis des compléments d'information portant sur :

- les indications médicales du produit ;
- les teneurs en micronutriments du produit ;
- les résultats d'une étude d'acceptabilité réalisée avec le produit.

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 24 mai 2012, sur la base des rapports de 2 rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Indications thérapeutiques

Le pétitionnaire précise que le produit est indiqué dans le cadre de 2 types de régimes : les régimes thérapeutiques des maladies héréditaires du métabolisme et les régimes cétogènes.

Maladies héréditaires du métabolisme

Selon le pétitionnaire, les régimes restrictifs imposés dans le cadre des erreurs innées du métabolisme entraînent des carences en vitamines et micronutriments, notamment en sélénium, cuivre, fer, zinc et vitamine B12 (Yannicelli et al, 1992 ; Bodley et al, 1993 ; Scaglioni et al, 1985 ; Gropper et al, 1988 ; Acosta et al, 1982). Il est donc préconisé des apports supérieurs aux apports nutritionnels conseillés (ANC) chez les patients atteints de ces pathologies (Acosta, 2010).

Le pétitionnaire ne cite pas précisément les maladies concernées par son argumentaire, mais le CES relève que les références bibliographique citées se rapportent pour la plupart à des sujets atteints de phénylcétonurie.

Le CES rappelle que les patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés reçoivent une alimentation encadrée, adaptée à leur métabolisme, et déjà supplémentée en vitamines et minéraux afin de pallier les insuffisances d'apports liées au caractère restrictif de leur régime alimentaire. Ainsi, les déficiences en micronutriments éventuellement observées chez ces patients sont plus souvent la conséquence d'une mauvaise observance des prescriptions diététiques que d'une insuffisance d'apports (Fisberg et al., 1999, McDonald et al., 2011, Walter 2011). Il n'y a que pour le fer et le zinc qu'un apport supplémentaire pourrait être bénéfique du fait de la faible biodisponibilité de ces deux minéraux dans les aliments spécifiquement destinés à ces patients (Accosta et al., 2004, McDonald et al., 2011). Le CES estime donc qu'il n'y a pas d'intérêt démontré pour un supplément vitaminique et minéral complet chez ces patients.

Régimes cétogènes

La seconde indication proposée par le pétitionnaire concerne les régimes cétogènes prescrits en cas de déficit en complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale, en pyruvate déshydrogénase, en transporteur Glut1 du glucose ou dans certaines épilepsies rebelles. Dans ces régimes, l'énergie est apportée très majoritairement par les lipides (70 à 90 %) et l'apport protéique est limité de manière à prévenir la néoglucogenèse, ce qui conduit à l'exclusion de nombreux aliments et à la nécessité d'une supplémentation en vitamines et minéraux adaptée. Le pétitionnaire ajoute que la faible teneur en glucides du produit (0,5 g par sachet de 6 g) est conforme aux exigences d'un régime cétogène.

Le CES note la forte teneur en calcium (804 mg par sachet de 6 g) et en vitamine D (10 µg par sachet) et rappelle que les patients suivant un régime cétogène sont à risque de lithiase urinaire lié à l'acidose qui accompagne ce type de régime.

Le CES estime par ailleurs que l'apport glucidique du produit n'étant pas nul, il est nécessaire d'en tenir compte dans le calcul du ratio lipides/glucides utilisé dans le régime global du patient.

Composition nutritionnelle

Intérêt nutritionnel

Le pétitionnaire indique que le produit a été formulé de façon à ce que 1 sachet couvre les ANC des enfants de 4 à 9 ans.

Le CES note que certaines teneurs pour un sachet dépassent largement les ANC, en particulier celles de la vitamine K (2 à 3 fois les ANC) et de la vitamine B12 (2 à 2,5 fois les ANC). Le pétitionnaire n'apporte aucun élément justifiant ces teneurs, ni sur l'intérêt nutritionnel d'apport aussi élevés.

Sécurité des apports nutritionnels du produit

Pour garantir la sécurité de son produit, le pétitionnaire affirme que l'utilisation de 1 sachet par jour, quels que soient les apports en vitamines et minéraux par l'alimentation, n'entraîne aucun dépassement des limites de sécurité.

L'absence de risque de dépassement est détaillé dans le cas de la vitamine A, de la vitamine D, de l'acide folique, du calcium et du fer. Le pétitionnaire additionne les teneurs d'un sachet à l'ANC correspondant pour chacune de ces vitamines et minéraux, en supposant ainsi que l'alimentation des patients concernés apporte au maximum l'équivalent d'un ANC.

Le CES rappelle que les patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés consomment des aliments conçus pour répondre à leurs besoins spécifiques supplémentés de façon quasi-systématique en vitamines et minéraux, et dont la consommation conduit à des apports dépassant fréquemment les ANC pour la plupart des micronutriments. La simulation d'apports réalisée par le pétitionnaire, consistant à ajouter 1 ANC à l'apport fourni par un sachet de produit n'est donc pas réaliste dans ce contexte.

Acceptabilité du produit

Le pétitionnaire fournit les résultats d'une étude réalisée chez 15 patients âgés de 3 à 10 ans, sous régime cétogène. Aucun sujet n'a rapporté d'effets indésirables significatifs à l'issue d'une semaine de consommation d'un sachet par jour. Le goût et l'odeur du produit sont bien acceptés (2 patients déclarent ne pas aimer l'odeur et 1 le goût) et au final, 1 patient a déclaré ne pas vouloir continuer à consommer ce produit.

Le CES juge ces résultats corrects mais note toutefois que 5 patients rapportent des effets indésirables gastro-intestinaux modérés.

Le CES regrette l'absence d'information concernant l'efficacité du produit, en particulier de données de consommation alimentaire (rappels de 24 h ou carnets alimentaires) qui auraient permis d'évaluer la contribution de l'aliment à la couverture des besoins vitaminiques et minéraux et de juger de son intérêt réel.

Conclusion du CES

Le CES émet un avis défavorable à l'utilisation de ce produit chez les enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés, qui reçoivent déjà des aliments supplémentés en micronutriments. La composition du produit n'est pas, non plus, adaptée à une utilisation dans le cadre des régimes cétogènes du fait de sa teneur élevée en calcium et en vitamine D.

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 CES « nutrition humaine » et émet un avis défavorable à l'utilisation de ce produit dans le cadre des indications proposées par le pétitionnaire.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLÉS

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ; enfant ; compléments d'information ; maladie du métabolisme ; régime cétogène

BIBLIOGRAPHIE

Accosta PB, Yannicelli S, Singh RH, Elsas LJ^{2nd}, Mofidi S, Steiner RD (2004) Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy accessed by transferrin receptors. *Genet Med* 6, 96-101.

Acosta PB (2010) *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Jones & Bartlett publishers, Canada, 476 pp.

Acosta PB, Fernhoff PM, Warshaw HS, Elsas LJ, Hambidge KM, Ernest A, McCabe ER (1982) Zinc status and growth of children undergoing treatment for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 5, 107-10.

Anses (2012) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales : mélange de vitamines, minéraux et oligo-éléments sur une base glucidique destiné à compléter les besoins nutritionnels des enfants de 3 à 10 ans suivant un régime thérapeutique restrictif, signé le 30 septembre 2011, saisine 2011-SA-0029.

Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S (1993) Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron-deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr* 152, 140-3.

Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, Chaffe HM, Jeanes YM, Aitkenhead H, Cross JH (2011) The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Human Nutr Diet* 25, 16-26.

Fisberg RM, Da Silva-Femandes ME, Fisberg M, Schmidt BJ (1999) Plasma zinc, copper and erythrocyte superoxide dismutase in children with phenylketonuria. *Nutrition* 15, 449-52.

Gropper SS, Acosta PB, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Koch R (1988) Trace element status of children with PKU and normal children. *J Am Diet Assoc* 88, 459-65.

MacDonald A, Rocha JC, Van Rijn M, Feillet F (2011) Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104, s10-s18

Scaglioni S, Zuccotti G, Vedovello M, Rottoli A, Paccanelli S, Longhi R, Riva E, Giovannini M (1985) Study of serum ferritin in 58 children with classic phenylketonuria and persistent hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 8, 160.

Walter JH (2011) Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104, s52- s54.

Yannicelli S, Hambidge KM, Picciano MF (1992) Decreased selenium intake and low plasma selenium concentrations leading to clinical symptoms in a child with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 15, 261-8.