

AVIS

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

relatif à « l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour les besoins nutritionnels des patients à partir de 4 ans et jusqu'à l'âge adulte dans le cadre du traitement nutritionnel de la tyrosinémie : mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans phénylalanine ni tyrosine), de glucides, d'édulcorants, de lipides, de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments, enrichi en acide docosahexaénoïque (DHA) »

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 février 2012 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'évaluation des justificatifs d'emploi d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (sans phénylalanine ni tyrosine), d'édulcorants, de vitamines, de minéraux, d'oligo-éléments et enrichi en acide docosahexaénoïque (DHA) pour les personnes à partir de 4 ans jusqu'à l'âge adulte dans le cadre du traitement nutritionnel de la tyrosinémie ».

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.

Il s'agit d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (exempt de phénylalanine et de tyrosine), de glucides, d'édulcorants, de lipides, de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments, enrichi en acide docosahexaénoïque (DHA), destiné aux patients atteints de tyrosinémie âgés de plus de quatre ans et jusqu'à l'âge adulte. Le

produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Le produit se présente sous forme de gourdes de 125 mL contenant un jus de fruits au goût fruit des bois.

La tyrosinémie est une maladie héréditaire rare du métabolisme des acides aminés, de transmission autosomique récessive. Il en existe trois types, qui diffèrent par la nature de l'enzyme déficiente et par leur tableau clinique, mais qui ont en commun l'accumulation de phénylalanine et de tyrosine :

- la tyrosinémie de type I est due à un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), enzyme intervenant dans la voie de dégradation de la tyrosine. Elle se caractérise par une insuffisance hépatique aiguë associée à une atteinte rénale, dès les premières semaines de la vie ;
- la tyrosinémie de type II est due à un déficit en tyrosine aminotransférase (TAT) et se caractérise par des manifestations oculo-cutanées ainsi qu'un déficit intellectuel ;
- la tyrosinémie de type III résulte d'un déficit en hydroxyphénylpyruvate dioxygénase 4 et se manifeste par des épisodes d'ataxie intermittente, sans anomalie hépatique, rénale ou oculo-cutanée.

L'incidence de la tyrosinémie est estimée à 1 pour 100 000 à 120 000 naissances pour le type I, 1 pour 250 000 naissances pour le type II et 1 pour 1 million de naissances pour le type III.

Le traitement diététique de cette maladie consiste à contrôler de façon stricte l'ingestion de protéines naturelles d'origine animale ou végétale afin de n'apporter que les quantités nécessaires de phénylalanine et tyrosine pour assurer la croissance et le renouvellement cellulaire, et d'en maintenir des concentrations plasmatiques basses. Le régime doit être complété par un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et tyrosine pour couvrir les autres besoins protéiques qui ne seraient pas couverts dans le cadre d'un régime hypoprotidique.

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 5 juillet 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Utilisation prévue du produit

Les niveaux de consommation prévus pour les différentes tranches d'âge, afin de compléter les apports en acides aminés essentiels et non essentiels (à l'exception de la phénylalanine et de la tyrosine), sont les suivants : une gourde par jour entre 4 et 10 ans, deux gourdes par jour entre 10 et 14 ans, et trois gourdes par jour à partir de 14 ans.

Le pétitionnaire précise que les niveaux de consommation ne sont donnés qu'à titre indicatif puisque les doses à utiliser font l'objet d'une prescription médicale sur la base de données individuelles (âge, poids corporel, tolérance à la tyrosine et état clinique du patient).

Le pétitionnaire indique que la dose de produit prescrite doit être répartie en plusieurs prises au cours de la journée.

3.2. Composition du produit

Composition en macronutriments

Pour une gourde de 125 mL, le produit apporte 120 kcal, dont 66,7 % sous forme d'équivalent protéique, 29,3 % sous forme de glucides et 3,3 % sous forme de lipides. Le produit contient également 0,5 g de fibres alimentaires. Son osmolalité élevée (2460 mOsm/kg) rend nécessaire la prise concomitante d'eau.

Pour 125 mL, le produit apporte 8,8 g de glucides sous forme de sucres (glucose, galactose et saccharose).

La teneur en équivalent protéique (EP) du produit est de 20 g pour 125 mL. Il contient un mélange de 17 acides aminés libres, exempt de phénylalanine et tyrosine. L'indice chimique (à l'exclusion de la phénylalanine et de la tyrosine) est supérieur à 100 lorsqu'il est comparé aux protéines de référence (FAO/OMS ; AFSSA 2007), ce qui permet de couvrir les besoins en acides aminés essentiels à partir de l'âge de 4 ans.

La teneur en lipides est de 0,44 g pour 125 mL, dont 0,10 g d'acides gras saturés, 0,13 g d'acides gras monoinsaturés et 0,21 g d'acides gras polyinsaturés (150 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA) soit 34 % des lipides totaux, et 4,5 mg d'acide linoléique, soit 1,0 % des lipides totaux). Le pétitionnaire justifie les teneurs en DHA par le fait que les principales sources de cet acide gras (poisson, viande, œufs) sont exclues du régime des patients atteints de tyrosinémie, ce qui déséquilibre les apports en acides gras essentiels au bénéfice des oméga-6 et au détriment des oméga-3.

Aux niveaux de consommation préconisés par le pétitionnaire, le produit apporte 150 mg/jour de DHA entre 4 et 10 ans, 300 mg/jour entre 10 et 14 ans et 450 mg/jour au delà de 14 ans, soit des apports supérieurs aux ANC¹ (Anses, 2011).

Le produit contient de l'acésulfame de potassium et du sucralose comme édulcorants.

Teneurs en vitamines et minéraux

Les teneurs en certaines vitamines et minéraux dépassent les valeurs réglementaires fixées pour les ADDFMS autres que ceux destinés aux nourrissons par l'arrêté du 20 septembre 2000. Ces dépassements sont résumés dans le tableau 1 :

Tableau 1: Teneurs en vitamines et minéraux dépassant les seuils réglementaires

	Produit /100 kcal	Valeurs réglementaires /100 kcal
Calcium (mg)	297	35-175 (après 10 ans) 50-250 (avant 10 ans)
Phosphore (mg)	230	30-80
Magnésium (mg)	89,2	7,5-25
Fer (mg)	4,4	0,5-2
Zinc (mg)	3,2	0,5-1,5
Iode (µg)	48,6	6,5-35
Sélénium (µg)	22,3	2,5-10

¹ ANC_{DHA 3-9 ans} = 125 mg/j ; ANC_{DHA 10-18 ans} = 250 mg/j ; ANC_{DHA adultes} = 250 mg/j

Molybdène (µg)	20,8	3,5-18
Vitamine A (µg ER)	238	35-180
Vitamine D (µg)	6,7	0,5-2,5 (après 10 ans) 0,5-3 (avant 10 ans)
Vitamine B12 (µg)	1,5	0,07-0,7
Acide folique (µg)	100	10-50
Biotine (µg)	44,5	0,75-7,5
Niacine (mg)	5,9	0,9-3

Le pétitionnaire justifie les dépassements observés pour certains micronutriments par leurs faibles apports provenant de l'alimentation, compte tenu du régime restrictif des patients ainsi que par la moindre biodisponibilité de certains nutriments synthétiques. Il rappelle que les seuils réglementaires ont été fixés pour un apport énergétique de 2000 kcal de produit constituant la seule source d'alimentation : or, le produit ne représente qu'une faible part des apports énergétiques totaux des patients.

Le CES considère que les justifications du pétitionnaire pour les dépassements sont recevables compte tenu de la composition du produit, de la population ciblée et des conditions d'utilisation prévues. De plus, pour ces différents micronutriments, les limites de sécurité, lorsqu'elles ont été définies, ne sont pas dépassées lorsque le produit est consommé aux quantités prévues par le pétitionnaire.

3.3. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire ne présente pas d'étude de stabilité du produit. Il précise cependant que des études sont en cours afin d'étendre la date limite d'utilisation optimale à 12 mois.

Le pétitionnaire ne présente pas non plus d'étude d'acceptabilité, mais indique que de telles études sont en cours.

3.4. Etiquetage

Sur le projet d'étiquetage, il est indiqué que :

- la consommation du produit doit se conformer strictement à la prescription médicale ;
- le produit est destiné aux enfants à partir de 4 ans, aux adolescents et aux adultes ;
- le produit ne doit pas constituer la seule source d'alimentation mais doit être utilisé conjointement avec une source naturelle de protéines ;
- il faudra veiller à couvrir les besoins hydriques journaliers et plus généralement les besoins pour tous les autres nutriments ;
- le produit est réservé exclusivement aux patients atteints de tyrosinémie ;
- le produit est à exclure de l'alimentation de l'enfant et de l'adulte en bonne santé ;
- le produit ne doit pas être administré par voie parentérale.

L'étiquetage précise que la quantité du produit à consommer dépend de l'âge, du poids corporel et de la tolérance à la tyrosine, et qu'elle doit être déterminée par le médecin.

L'osmolalité du produit est indiquée (2460 mOsmol/kg). Compte tenu de cette osmolalité élevée, il est précisé sur l'étiquetage que de l'eau ou des boissons diluées doivent être consommées au moment de la prise du produit.

3.5. Conclusion du CES « Nutrition Humaine »

En conclusion, le CES estime que le produit est adapté au traitement nutritionnel des patients âgés de plus de 4 ans atteints de tyrosinémie. Le CES rappelle que ce type de produit doit être strictement consommé dans le cadre d'un suivi médical et d'un régime adapté au statut nutritionnel de chaque patient et que la quantité quotidienne de produit à consommer doit être déterminée par le médecin.

Le pétitionnaire apporte des justifications des dépassements des valeurs fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms qui sont recevables compte tenu de la composition du produit, de la population ciblée et des conditions d'utilisation prévues ; ces dépassements ne conduisent pas à un apport supérieur aux limites de sécurité (lorsqu'elles existent) pour les niveaux de consommation préconisés par le pétitionnaire.

Le produit contient des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (DHA), selon un souhait régulièrement exprimé par le CES Nutrition Humaine pour les patients atteints de maladie héréditaire du métabolisme.

Le CES regrette l'absence de données relatives à la stabilité (en particulier pour le DHA) et à l'acceptabilité du produit lors de la soumission du dossier.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des patients de plus de 4 ans atteints de tyrosinémie.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés, phénylalanine, tyrosine, tyrosinémie

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2007) Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-Proteines.pdf>

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

FAO/WHO (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Technical report series n° 935. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf