

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 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 plus 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 jeudi 15 mars 2012 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant 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 plus de 3 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 patients de plus de 3 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'approche thérapeutique vise à prévenir les lésions neurologiques dues à l'accumulation de ces composés 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. On

recommande actuellement un apport en lysine de 50-80 mg/j entre 1 et 6 ans. Pour le tryptophane, l'apport doit être limité à 13-17 mg/j entre 1 et 6 ans.

Le 16 avril 2012, l'Anses a rendu un avis favorable sur un aliment destiné aux patients de 6 mois à 10 ans pour la même pathologie (saisine 2012-SA-0243).

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 18 octobre 2012, sur la base de rapports de 2 rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Composition du produit

Composition en macronutriments

Le produit destiné aux patients de 3 ans et plus contient 72 g d'acides aminés pour 100 g. Par rapport au produit présenté pour la même pathologie et destinés aux patients de 6 mois à 10 ans, la teneur en acides aminés a été augmentée de 44%. Le pétitionnaire n'apporte aucun argument pour cette augmentation. Chaque sachet apporte alors 15 g d'équivalent protéique contre 10 g pour le dossier précédent.

Le mélange d'acides aminés contient tous les 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 profil en acides aminés est le même que pour le dossier précédent. Le pétitionnaire apporte les mêmes justifications pour les teneurs particulièrement élevées en acides aminés indispensables (à l'exception du tryptophane et de la lysine) : le choix d'une protéine de référence de haute valeur biologique (les protéines de lait maternel), et l'oxydation importante des acides aminés apportés sous forme libre (Gropper *et al*, 1993). Le produit étant destiné aux patients de 3 ans et plus, le choix du lait maternel comme protéine de référence ne se justifie pas. Par ailleurs, le niveau d'oxydation d'un acide aminé est largement conditionné par sa capacité à entrer dans la voie de protéosynthèse. Dès lors qu'un ou plusieurs acides aminés indispensables (ici la lysine et le tryptophane) sont apportés en quantités limitées afin de prévenir les conséquences délétères de leur accumulation et/ou de celle de leurs métabolites, c'est leur niveau d'apport qui va déterminer le taux de protéosynthèse. Dans ces conditions, apporter un excès des autres acides aminés indispensables ne fait qu'alimenter l'oxydation.

Le CES estime que le profil en acides aminés convient à la pathologie pour laquelle le produit est destiné, par l'absence de lysine et la teneur limitée en tryptophane, et que les teneurs très élevées des autres acides aminés indispensables n'ont pas de justification nutritionnelle.

Le produit contient également de la carnitine (64 mg/100 g) et de la taurine (132 mg/100g).

Le principe de l'ajout de carnitine se justifie par son rôle dans l'élimination des acides glutarique, hydroxyglutarique et glutaconique, par la restriction en lysine (précurseur de la carnitine) ainsi que par l'éviction des sources de carnitine dans l'alimentation. Les recommandations actuelles d'apport en carnitine pour les patients atteints de GA1 sont de 100 mg/kg à 3 ans, 50 à 100 mg/kg pour la tranche 4 à 6 ans et 30 à 50 mg/kg au-delà de 6 ans (Kölker *et al*, 2011). Les quantités du produit susceptibles d'être prescrites n'apportent donc que de faibles quantités de carnitine par rapport aux recommandations (de l'ordre de 1 mg/kg vs 30 à 100 mg/kg) et ne dispensent pas d'une supplémentation spécifique en carnitine. Ainsi, l'intérêt de supplémenter spécifiquement ce produit en carnitine n'apparaît pas.

Pour la taurine, il n'existe aucune recommandation particulière dans le cas de la GA1 justifiant un enrichissement de l'aliment.

Le produit apporte 13,7 g de glucides pour 100 g dont 1 g de glucose apporté sous la forme de sirop de glucose et 12,7 g d'amidon. La teneur en glucides est bien inférieure à celle du dossier

précédent qui apportait 42,9 g de glucides pour 100 g (dont 27,1 g sous forme de sucre). Aucune justification n'est apportée à cette réduction.
Le produit ne contient pas de lipides.

Composition en vitamines et minéraux

S'agissant d'un aliment incomplet destiné aux patients à partir de 3 ans, les teneurs en vitamines et minéraux pour 100 kcal ne doivent pas dépasser les limites prévues dans l'arrêté du 20/09/2000, sauf modifications rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées. A la seule exception du sodium, ces limites sont systématiquement dépassées pour toutes les vitamines et minéraux présents dans le produit.

Le pétitionnaire justifie ces dépassements, d'une part, par le fait que les limites ont été définies sur une base d'un aliment apportant 2000 kcal/j et ne peuvent pas s'appliquer à des substituts protéiques qui n'ont pas vocation à représenter la seule source d'alimentation, d'autre part, par l'importance des restrictions imposées aux patients et, enfin, par la fréquence des carences en vitamines et minéraux chez les patients atteints de maladies métaboliques. Il mentionne notamment l'existence de carences en vitamine B12, sélénium, cuivre, fer et zinc chez des patients atteints de maladies métaboliques rapportées dans plusieurs études citées en appui.

Ces justifications ne sont que partiellement recevables. Le produit n'étant pas un aliment complet, les patients doivent consommer par ailleurs d'autres aliments, afin notamment de satisfaire leurs besoins énergétiques. Pour certains nutriments comme la vitamine A, la vitamine E ou les folates, la consommation de ces autres aliments peut contribuer significativement à la satisfaction des besoins et limite l'intérêt d'enrichir le mélange d'acides aminés. Le dossier fourni n'apporte aucune information sur la consommation autorisée d'aliments courants qui puisse permettre d'apprécier la part des besoins en vitamines et minéraux restant à couvrir chez les patients consommant le produit proposé. Par ailleurs, à l'exception d'une revue de 2010, toutes les études citées par le pétitionnaire sont anciennes. Si une revue récente (MacDonald *et al*, 2011) confirme bien la difficulté de maintenir un statut en zinc et sélénium adéquat chez les patients atteints de troubles du métabolisme des acides aminés, elle souligne que pour les autres micronutriments, c'est la mauvaise observance des régimes prescrits qui est la cause principale des déficiences observées chez les patients. Pour ces micronutriments, enrichir l'aliment de manière à obtenir un apport supérieur aux ANC (Afssa, 2001) n'a donc pas d'intérêt.

Le pétitionnaire fournit également pour les vitamines et minéraux une estimation du bénéfice (par rapport à la couverture des ANC) et du risque (par rapport aux limites de sécurité) résultant de l'usage du produit dans les conditions usuelles de prescription des mélanges protéiques chez les patients atteints de troubles du métabolisme des acides aminés. Cette estimation n'est pas recevable, les limites de sécurité utilisées étant celles du sujet adulte alors que des limites par tranches d'âge ont été établies au niveau européen pour le cuivre, l'iode, le sélénium le zinc et les vitamines A, PP, B6, B9, C, D et E (Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, EFSA 2006). Le CES a refait cette analyse en utilisant ces limites et en considérant une consommation de produit égale à la prescription maximale, calculée selon les équivalents protéiques par tranche d'âge présentés par le pétitionnaire dans le dossier (l'apport maximal correspondant à une prescription de 2, 3, 4 et 4 sachets pour les tranches d'âges 4-6, 7-10, 11-14 et 15-17 ans, respectivement). Les valeurs d'ANC sont les valeurs minimales pour la tranche d'âge considérée. La marge, exprimée en ANC, est égale à la différence entre la limite de sécurité et l'apport maximal dû au produit seul, et correspond à ce qui peut être apporté par le reste de l'alimentation sans que la limite de sécurité soit atteinte.

Pour les vitamines, les quantités maximales apportées par le produit sont comprises entre 0,7 et 2,6 fois les ANC. Les apports les plus élevés sont observés pour les vitamines D, PP et B9. Dans ce dernier cas, compte-tenu de la biodisponibilité supérieure de l'acide folique par rapport aux folates (0,6 µg d'acide folique étant équivalent à 1 µg de folates), l'apport maximal en équivalents folates alimentaires représente 2,2 ANC entre 4 et 6 ans, 2,5 ANC entre 7 et 10 ans, 2,7 ANC entre 11 et 14 ans et 2,2 ANC entre 15 et 17 ans. Dans le cas de la vitamine PP, la teneur élevée du produit pourrait se justifier par un besoin supplémentaire résultant de la restriction de l'apport en tryptophane. En revanche, il n'y a pas d'élément qui indique que les besoins en vitamines D et B9 sont plus élevés chez les patients atteints de GA1. La marge entre la quantité maximale apportée par le produit et la limite de sécurité est toujours supérieure à 1 ANC, sauf pour la vitamine B9, avec une marge de 0,5 ANC pour la tranche 7 à 10 ans, 0,7 ANC pour la tranche 4 à 6 ans et 0,8 ANC pour la tranche 11 à 14 ans. Dans le cas de la vitamine B9, la limite de sécurité ne s'applique

qu'à l'acide folique, aucune limite de sécurité n'ayant été établie pour les folates naturellement présents dans les aliments courants. Cependant, compte tenu des possibilités d'enrichissement des aliments courants en acide folique, des dépassements ponctuels de la limite de sécurité ne peuvent pas être totalement écartés. Par ailleurs, l'apport en vitamine A, maximal du fait du seul produit pour les tranches d'âge 7-10, 11-14 et 15-17 ans, est supérieur aux ANC, alors que le régime restrictif imposé aux patients permet des apports déjà significatifs en rétinol et bêta-carotène par le biais d'aliments courants autorisés (des matières grasses d'origine animale, des légumes verts et des fruits).

Pour les minéraux, les quantités maximales apportées par le produit sont comprises entre 0,8 et 2,2 ANC. Les apports les plus élevés sont observés pour le zinc, l'iode, le fer et le sélénium. Les marges entre les quantités maximales apportées par le produit et les limites de sécurité sont inférieures à 1 ANC pour le fer (pour les 11-14 et 15-17 ans), l'iode (pour les 7-10 ans), le magnésium (pour les 15-17 ans) et le zinc (pour toutes les tranches d'âges). Pour l'iode, l'exclusion des principales sources d'iode de l'alimentation (poissons et produits laitiers) et le faible nombre d'aliments courants enrichis en iode rend très improbable un dépassement de la limite de sécurité. De même, il est très improbable que la consommation d'aliments courants autorisée conduise à un dépassement de la limite de sécurité dans les cas du fer et du magnésium.

Dans le cas du zinc, la limite de sécurité est atteinte ou largement dépassée du fait de la seule consommation du produit dans les conditions maximales de prescription. Le danger associé à un apport excessif de zinc est une détérioration du bilan cuprique pouvant aller jusqu'à l'apparition d'une carence en cuivre avec un retentissement sur le métabolisme martial. Le fait que le rapport entre les quantités de zinc et de cuivre dans le produit soit de 9,8 limite le risque de détérioration du bilan cuprique mais ne permet pas de l'exclure dès lors que la consommation autorisée d'aliments courants viendrait déséquilibrer ce ratio au détriment du cuivre. L'aliment étant destiné à être consommé quotidiennement par les patients, le CES estime qu'un dépassement de la limite de sécurité dans les conditions de prescriptions prévues est particulièrement inacceptable.

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. Les informations requises sur la qualité des ingrédients sont présentes dans les fiches techniques fournies dans le dossier. Aucun des ingrédients utilisés n'appelle de remarque particulière.

Le pétitionnaire fournit un rapport d'analyse du produit fini mais cette analyse ne porte pas sur la totalité des nutriments inclus dans le produit. Pour les vitamines, seules la vitamine C et la thiamine ont été dosées. Il manque également des informations sur les teneurs en sélénium, cuivre, manganèse, iode, chrome et molybdène ainsi qu'en acides aminés non indispensables et en glucose. Pour les nutriments dosés, les résultats présentés dans le rapport d'analyse sont conformes à la composition et l'étiquetage du produit.

La stabilité du produit avant reconstitution a été testée. La durée de vie du produit est de 18 mois à température ambiante.

3.3 Utilisation prévue du produit

Pour l'utilisateur, l'intérêt du produit est son conditionnement en sachets de 25 g de poudre à reconstituer en fonction de la consistance souhaitée. 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.

3.4 Etude réalisée avec le produit

Il n'y a pas eu d'étude d'acceptabilité ni d'étude clinique menées avec le produit.

3.5 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 âgés de 3 ans et plus 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.

3.6 Conclusion du CES

Le CES émet un avis défavorable sur ce dossier. Le CES observe que les dépassements des teneurs réglementaires ne sont pas justifiées. Le CES constate que la limite de sécurité d'apport en zinc est dépassée du fait de la seule consommation du produit dans les conditions maximales d'utilisation envisagées par le pétitionnaire. Par ailleurs, il note que la teneur du produit en vitamine A est supérieure aux apports nutritionnels conseillés alors que ces patients peuvent consommer de la vitamine A dans leur alimentation.

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 ». Elle émet un avis défavorable sur ce dossier.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, maladie du métabolisme des acides aminés, acidurie glutarique, lysine, tryptophane, à partir de 3 ans

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.
- Anses (2012) Avis de l'Agence nationale de la 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, 16 avril 2012, 2011-SA-0243.
- 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).
- 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*.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Dixon M, Duran M, Garcia Cazorla A, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mülhausen C, Müller E, Okun JG, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. (2011). Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inher Metab Dis* 34, 677-694.
- MacDonald A, Rocha JC, Van Rijn M, Feillet F. (2011). Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104, S10-S18.