

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 29 septembre 2022

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la tyrosinémie

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 23 juillet 2021 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 d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la tyrosinémie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Le produit est une préparation liquide de 250 mL, prête à l'emploi, d'arôme neutre, contenant du glycomacropéptide (GMP, une fraction peptidique issue du lactosérum pauvre en tyrosine et phénylalanine), des acides aminés, des glucides, des lipides, des vitamines et des minéraux. Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans, atteints de tyrosinémie de type 1, 2 ou 3.

Les tyrosinoses sont des maladies héréditaires du métabolisme de la tyrosine liées à des mutations des enzymes impliquées dans le catabolisme de cet acide aminé. Ce sont des maladies très rares avec 1 cas sur 100 000 à 120 000 naissances. Sous le terme de tyrosinose, on regroupe trois maladies liées à des mutations affectant trois enzymes. La tyrosinose de type 1 (HT-1), la forme la plus fréquente et la plus grave, est liée à une mutation de la furamylacétoacétatehydrolase provoquant une accumulation de métabolites toxiques comme le maléylacétoacétate, le fumarylacétoacétate ou la succinylacétone. Mondialement, cette pathologie touche 1 naissance sur 100 000 et se manifeste précocement, avec des atteintes hépatiques, rénales et cérébrales sévères. En l'absence de prise en charge, les enfants atteints de tyrosinémie de type 1 décèdent le plus souvent avant leur dixième année. La tyrosinémie de type 2 (HT-2) est provoquée par des mutations du gène codant pour la tyrosine-aminotransférase. Cette pathologie est plus rare et touche une naissance sur 250 000. Elle se manifeste précocement avec des douleurs et rougeurs oculaires, une photophobie, un larmolement excessif et une hyperkératinose palmoplantaire. Un patient sur deux souffre de déficience intellectuelle. La tyrosinémie de type 3 (HT-3), due à une déficience en 4-hydroxyphénylpyruvatedioxygénase, est la forme la plus rare (seulement quelques cas signalés). Elle se traduit par une déficience intellectuelle, des convulsions et une ataxie intermittente.

La prise en charge de la HT-1 est basée sur la combinaison d'un traitement médicamenteux (le nitisinone, un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvatedioxygénase permettant d'éviter l'accumulation de métabolites toxiques en aval de cette enzyme) et d'une prise en charge diététique précoce consistant en un régime dont les apports en phénylalanine et en tyrosine sont contrôlés. Ce régime vise à maintenir une faible concentration plasmatique de ces acides aminés (phénylalanine : 50-100 µmol/L ; tyrosine : 200-400 µmol/L).

Le régime de ces patients est basé sur un apport restreint en protéines, à adapter en fonction de la tolérance individuelle du patient, complété par l'utilisation de mélanges d'acides aminés habituellement sans phénylalanine ni tyrosine. Ce régime doit assurer un apport protéique suffisant à la croissance et à la couverture des besoins nutritionnels en vitamines et minéraux, et si besoin, il doit apporter des aliments hypoprotidiques pour couvrir les apports énergétiques.

Cette prise en charge diététique constitue le seul traitement des HT-2 et HT-3.

Le produit du pétitionnaire est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 complétant le règlement (UE) n°609/2013 en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux denrées alimentaires destinés à des fins médicales spéciales.

Le produit appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation » conformément au point 1c de l'article 2 du règlement (UE) n°2016/128.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 3 février 2022. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 21 avril 2022.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les références nutritionnelles actualisées (Anses, 2021) et sur les limites de sécurité pour les vitamines et les minéraux préconisées par l'Efsa (Efsa 2006).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1.1. Description du produit

Le produit est une préparation liquide prête à l'emploi conditionnée dans une brique de 250 mL, d'arôme neutre, nutritionnellement incomplet et prêt à l'emploi. Le pétitionnaire indique que le produit peut être consommé seul ou incorporé à des boissons ou à des aliments à faibles teneurs en protéines.

Le pétitionnaire indique que « le produit n'est pas recommandé comme seule source d'alimentation et peut être utilisé en complément du régime alimentaire du patient ». Il précise que le produit doit être utilisé sous contrôle médical avec des quantités indiquées par le médecin dans le cadre du régime prescrit.

Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

3.1.2. Population cible

Le produit du pétitionnaire cible les patients de plus de 3 ans atteints de tyrosinémie (de type 1, 2 ou 3), dont la prise en charge requiert un contrôle strict des apports en phénylalanine et en tyrosine tout au long de la vie. Le cas particulier des femmes enceintes atteintes de tyrosinémie n'est pas évoqué dans le dossier.

Le CES « Nutrition humaine » considère que la population cible du produit est bien caractérisée. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes atteintes de tyrosinémie, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population.

3.1.3. Conditions d'utilisation

Les informations présentes dans le dossier sur les conditions d'utilisation du produit (utilisation seule ou en association avec des mélanges adaptés d'acides aminés, quantité par jour en fonction de l'âge) sont lacunaires. Le pétitionnaire présente des simulations d'apports nutritionnels réalisées avec le produit comme seule source de protéines jusqu'à l'âge de 10 ans et avec une utilisation combinée du produit et d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et tyrosine mais enrichi en vitamines et minéraux pour les patients plus âgés, sans qu'à aucun moment, ce choix ne soit justifié. Les informations fournies dans le dossier

ne permettent pas de savoir si le produit peut être utilisé seul ou si ses teneurs en phénylalanine et tyrosine imposent de l'utiliser en association avec un mélange d'acides aminés dépourvu de ces deux acides aminés pour permettre le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine et tyrosine dans les cibles thérapeutiques souhaitées.

En outre, cette boisson peut être consommée seule ou incorporée à des boissons ou à des aliments à faible teneur en protéines mais aucune précision n'est apportée par le pétitionnaire notamment sur la conservation des qualités nutritionnelles du produit si celui-ci est chauffé.

Le CES « Nutrition humaine » estime que les informations fournies par le pétitionnaire sur l'usage du produit (quantité à consommer en fonction de l'âge, usage seul ou en association avec un mélange d'acides aminés dépourvu de phénylalanine et de tyrosine) sont insuffisantes.

3.1.4. Composition nutritionnelle et comparaison avec les valeurs réglementaires

Une brique de 250 mL apporte 200 kcal, 15 g d'équivalent protéique, 23 g de glucides et 5 g de lipides. Le produit contient également des vitamines et des minéraux.

L'osmolarité du produit est de 667 mosmol/kg. Cette forte osmolarité peut affecter la tolérance digestive du produit. Le CES considère que la consommation d'eau devrait être conseillée avec la prise de ce produit.

Glucides et fibres :

La teneur en glucides du produit est 9,2 g/100 mL dont 7,6 g/100 mL (soit 9,5 g/100 kcal) de sucre sous la forme de saccharose et 1,6 g/100 mL de maltodextrines. Le produit contient également 0,4 g/100 mL de fibres.

Protéines et acides aminés :

Les protéines du produit sont apportées sous la forme de GMP complété en acides aminés (leucine, arginine, histidine, cystéine et tryptophane). Le produit contient 6 g d'équivalent protéique pour 100 g (7,5 g/100 kcal) soit 15 g d'équivalent protéique pour une brique de 250 mL du produit. Les teneurs en phénylalanine et tyrosine (respectivement de 25 mg/250 mL et 3 mg/250 mL) sont faibles mais non négligeables et doivent être intégrées dans l'estimation des apports journaliers.

Les teneurs du produit en acides aminés soufrés (méthionine et cystéine) sont très légèrement inférieures à celles du profil de référence pour la tranche d'âge 3-10 ans proposée par la FAO et l'OMS (2,28 g/100 g contre 2,30 g/100 g) (Joint Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition et al. 2007). Pour les autres acides aminés indispensables, les teneurs sont toujours supérieures à celles des profils de référence proposés pour les différentes tranches d'âges.

Le CES « Nutrition humaine » estime que les quantités de phénylalanine et tyrosine apportées par le produit ne doivent pas être négligées car elles pourraient affecter l'équilibre métabolique des patients. Il est donc nécessaire que les prescripteurs et patients en soient informés, afin qu'ils puissent les prendre en compte dans l'estimation des apports quotidiens.

Les lipides :

Le produit contient 2 g de lipides pour 100 mL dont 0,24 g d'acide linoléique et 0,09 g d'acide α -linoléique mais contrairement à la plupart des DADFMS destinés à la prise en charge des patients atteints de troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés, il est dépourvu d'acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne (EPA et DHA). Compte tenu de l'éviction du régime des aliments sources d'EPA et DHA par les patients atteints de HT, un apport complémentaire en EPA et DHA devra être mis en place.

Vitamines et minéraux :

La comparaison de la composition en vitamines et minéraux du produit aux limites maximales prévues par le règlement délégué (UE) n°2016/128 fait apparaître des dépassements pour la vitamine D (3,13 μ g/100 kcal contre 3 μ g/100 kcal jusqu'à 10 ans et 2,5 μ g/100 kcal après 10 ans), l'acide folique (70 μ g/100 kcal contre 50 μ g/100 kcal), le phosphore (157,5 mg/100 kcal contre 80 mg/100 kcal), le magnésium (60 mg/100 kcal contre 25 mg/100 kcal) et le fer (2,25 mg/100 kcal contre 2 mg/100 kcal).

Le pétitionnaire justifie ces dépassements par la nécessité de combler les déficits de l'alimentation des patients atteints de tyrosinémie, marquée par l'éviction d'aliments sources de ces nutriments, et par une moindre biodisponibilité de certains nutriments dans le produit par rapport à l'alimentation courante. Pour les différentes tranches d'âge, il fournit des simulations permettant d'estimer les apports nutritionnels résultant de la consommation du produit et de mélanges d'acides aminés dans des proportions préconisées, en association avec les aliments courants dont la consommation est autorisée chez les patients tyrosinémiques.

Le CES « Nutrition humaine » considère que le dépassement des limites réglementaires peut se justifier dans le cas de la vitamine D, du magnésium et du fer, où les simulations fournies par le pétitionnaire aboutissent, pour les différentes tranches d'âge, à des apports proches des références nutritionnelles sans dépassement des limites supérieures de sécurité, quand elles existent.

Dans le cas de l'acide folique, le dépassement de la limite réglementaire n'entraîne pas de dépassement de la limite supérieure de sécurité mais les simulations fournies par le pétitionnaire montrent, pour toutes les tranches d'âge, un apport total en équivalent folates deux fois supérieur à la référence nutritionnelle pour la population. Le pétitionnaire ne fournit aucune justification à un tel niveau d'apport pour la population.

Pour le phosphore, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire par « une diminution de l'absorption et de l'utilisation du phosphore, du calcium et de la vitamine D chez les patients phénylcétonuriques entraînant une faible masse osseuse (c'est-à-dire ostéopénie, ostéoporose et fractures) ». Ces résultats pourraient selon le pétitionnaire être transposés aux patients atteints de tyrosinémie. Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent, pour les différentes tranches d'âge, des niveaux d'apports en phosphore supérieurs à deux fois la référence nutritionnelle pour la population, avec un rapport calcium/phosphore (mg/mg) toujours inférieur à 0,7. Or, ce rapport devrait se situer dans un intervalle compris entre 1,33 et 1,80 pour permettre une bonne utilisation de ces deux minéraux (EFSA 2015). Le CES considère que le dépassement de la limite réglementaire dans le cas du phosphore n'est pas justifié et qu'il peut sur le long terme altérer l'utilisation du phosphore et du calcium chez les patients et donc leur statut osseux.

Dans le cas de la vitamine D, du magnésium et du fer, le CES « Nutrition humaine » considère que le dépassement des limites réglementaires peut se justifier par la volonté d'atteindre des niveaux d'apport proches des valeurs de références nutritionnelles pour l'ensemble des tranches d'âge. Il considère qu'il n'y a aucune justification recevable au dépassement de la limite réglementaire dans le cas de l'acide folique, même si celui-ci n'entraîne pas de dépassement de la limite supérieure de sécurité. Dans le cas du phosphore, le CES considère que le dépassement de la limite réglementaire n'est pas justifié et conduit à un déséquilibre du rapport calcium/phosphore dans le régime susceptible d'affecter négativement le statut osseux des patients sur le long terme.

Autres constituants :

Le produit du pétitionnaire contient également de la choline (82 mg/100 mL) et de la taurine (12 mg/100 mL).

Le caractère indispensable de la choline a été reconnu par l'Anses avec des apports satisfaisants fixés par l'Anses à 170 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans et 400 mg/j pour des adultes (Anses, 2021). Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent des apports en choline compris entre 280 mg/j pour les 3-6 ans et 450 mg/j au-delà de 10 ans mais restant inférieurs à la limite de sécurité fixée par l'OMS (1000 mg/j) (OMS, 2011). Le pétitionnaire justifie l'adjonction de choline par le fait que son apport est exclu du régime des patients tyrosinémiques. Le CES estime que le niveau d'adjonction en choline dans le produit est acceptable.

La taurine n'est pas un nutriment indispensable chez le jeune enfant et on note que les acides aminés précurseurs (cystéine et méthionine) sont en outre présents dans le produit du pétitionnaire. L'ajout de taurine n'est pas justifié par le pétitionnaire.

Le CES indique que ni le principe de l'ajout de taurine ni sa dose n'est justifiée par le pétitionnaire et souligne l'absence de justification nutritionnelle à cet ajout dans le produit.

3.1.5. Comparaisons avec les autres produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit avec six DADFMS destinées aux patients HT et disponibles en France. Ces six produits sont des mélanges d'acides aminés enrichis en vitamines et minéraux. Quatre de ces produits ont des teneurs en équivalent protéique beaucoup plus élevées que dans le présent produit (15 à 20 g/100 kcal contre 7,5 g/100 kcal), ce qui rend difficile la comparaison.

3.1.6. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire rapporte les résultats d'une enquête réalisée auprès de 44 patients HT-1 et portant sur l'appréciation du produit par rapport un mélange d'acides aminés spécifiquement destiné aux patients atteints de HT. Cette étude suggère que peu de patients (2 sur 17) rejettent le produit et qu'une majorité l'apprécie (9 sur 17). Pour autant, ces résultats ne permettent pas de conclure que le produit est plus apprécié que le mélange d'acides aminés, puisque sur 12 patients consommant ce mélange, 6 l'apprécient et 2 le rejettent.

Le dossier présenté mentionne le fait que les produits à base de GMP sont utilisés pour la prise en charge des patients atteint de tyrosinémie depuis 4 ans au Québec, et que selon les soignants, « ils constituent une bonne option pour le traitement de la tyrosinémie de type I avec un régime alimentaire normal, une croissance normale et un état nutritionnel normal ».

Pour autant, le pétitionnaire n'apporte aucune donnée de suivi montrant que le produit permet effectivement de maintenir chez les patients les concentrations plasmatiques de phénylalanine et de tyrosine dans les gammes souhaitées assurant la tolérance métabolique. Le CES considère que les estimations fournies par le pétitionnaire à partir de données portant sur le pourcentage d'absorption de la phénylalanine et sur le flux de synthèse de tyrosine sont inexploitable et ne peuvent remplacer des données cliniques. De telles données sont nécessaires pour savoir si le produit peut être utilisé seul ou si, comme semble l'indiquer le choix du pétitionnaire pour les simulations concernant les patients de plus de 10 ans, il doit être utilisé en association avec un mélange d'acides aminés sans phénylalanine ni tyrosine.

Le dossier n'apporte également aucune information sur la tolérance digestive du produit.

L'absence de données de suivi de patients montrant que le produit permet le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine et tyrosine dans les gammes souhaitées de l'équilibre métabolique ne permet pas au CES « Nutrition humaine » de se prononcer sur l'adéquation du produit. Faute de données, il est également impossible de se prononcer sur sa tolérance digestive.

3.1.7. Données technologiques

Sur la base d'un test de stabilité réalisé avec un produit très similaire destiné aux patients atteint de phénylcétonurie, le pétitionnaire déclare une durée de conservation de 12 mois avant ouverture. Après ouverture, le produit doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans les 24 h.

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS. Les mentions « pour la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de tyrosinémie » et « n'est pas approprié comme seule source d'alimentation » sont précisées sur le projet d'étiquetage.

Le CES estime que compte tenu de l'osmolarité élevée du produit, il serait souhaitable de recommander aux patients de consommer un verre d'eau après la prise du produit pour éviter un inconfort digestif.

Le CES « Nutrition humaine » considère que la mention « naturellement faible en phénylalanine et en tyrosine » est trop peu précise en l'espèce et pourrait induire en erreur s'il n'est pas rappelé la nécessité de prendre en compte la phénylalanine (25 mg/250 mL) et le tyrosine (3 mg/250 mL) apportés par le produit dans le calcul des apports journaliers des patients.

3.1.8. Conclusion du CES « Nutrition Humaine »

Le produit est une DADFMS destinée à la prise en charge des patients atteints de tyrosinémie, âgés de plus de 3 ans.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que les conditions d'utilisation du produit ne sont pas suffisamment définies par le pétitionnaire. En effet, le dossier tel que présenté ne permet pas de savoir si le produit peut être utilisé chez ces patients comme seul substitut protéique ou s'il doit être utilisé en association avec un mélange d'acides aminés sans phénylalanine ni tyrosine.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que les teneurs en phénylalanine et en tyrosine du produit ne doivent pas être négligées et qu'il est nécessaire de bien en informer les prescripteurs et les patients afin qu'elles puissent être prises en compte dans l'estimation des apports quotidiens.

Le CES « Nutrition Humaine » constate que si le dépassement des limites réglementaires d'adjonction peut se justifier pour la vitamine D, le magnésium et le fer afin d'atteindre des apports proches des références nutritionnelles, ce n'est pas le cas pour l'acide folique et le phosphore dont le niveau d'adjonction conduit à des apports très supérieurs aux références nutritionnelles. Dans le cas du phosphore, le CES considère que le dépassement de la limite réglementaire conduit en outre à un fort déséquilibre du rapport calcium/phosphore dans le régime, susceptible d'affecter négativement le statut osseux des patients sur le long terme.

Le CES constate l'absence d'information sur la tolérance digestive du produit et de données de suivi montrant que son utilisation permet le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine et tyrosine dans les gammes souhaitées, ce qui est l'objectif recherché.

En conclusion, le CES considère que les données présentées sont insuffisantes pour conclure que le produit proposé convient pour les besoins des patients de 3 ans et plus atteints de tyrosinémie.

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 estime que le dossier ne permet pas d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients de 3 ans et plus atteints de tyrosinémie.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, tyrosinémie, phénylalanine, tyrosine

FSMP (Food for special medical purposes), metabolic disease, tyrosinemia, phenylalanine, tyrosine.

BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2015. « Avis relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Saisine 2014-SA-0072. » Maisons-Alfort.

Anses. 2021. « Avis relatif à l'actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux ». Maisons-Alfort.

- Efsa. 2006. « Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies and Scientific Committee on Food. »
- EFSA, NDA. 2015. « Panel Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus ». *EFSA J* 13 : 54.
- Joint Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition, Weltgesundheitsorganisation, FAO, et United Nations University, dir. 2007. *Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation ; [Geneva, 9 - 16 April 2002]*. WHO technical report series 935. Geneva : WHO.
- OMS. 2011. *Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments*.