

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 octobre 2019

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

relatif à « l'évaluation des justificatifs relatifs à une DADFMS présentée pour répondre aux besoins nutritionnels particuliers des patients épileptiques de 3 ans à 10 ans ou des patients de plus de 10 ans présentant un déficit de transporteur de glucose nécessitant la mise en place d'un régime cétogène »

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 28 septembre 2018 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 relatifs à une DADFMS présentée pour répondre aux besoins nutritionnels particuliers des patients épileptiques de 3 ans à 10 ans ou des patients de plus de 10 ans présentant un déficit de transporteur de glucose nécessitant la mise en place d'un régime cétogène.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur un aliment prêt à l'emploi, à consommer à la cuillère, aromatisé au chocolat, à très haute teneur en lipides et pauvre en glucides et protéines, enrichi en vitamines, minéraux, qui convient à la mise en place d'un régime cétogène pour les enfants de plus de 3 ans, en cas d'épilepsie grave rebelle aux traitements médicamenteux ainsi que pour les patients en cas de maladie héréditaire du métabolisme comme les déficits en pyruvate déshydrogénase et les déficits du transporteur de glucose de type 1 (GLUT 1).

Le régime cétogène classique consiste à remplacer l'apport quotidien en glucides par des lipides et, dans une moindre mesure, des protéines. Le régime cétogène se présente sous deux variantes correspondant à des rapports différents des lipides du régime :

- le régime cétogène classique : « 4:1 » (apportant 4 g de lipides pour 1 g de glucides et/ou de protéines) fournit 90 % de l'apport énergétique total (AET) sous forme de lipides, 8 % de l'AET sous forme de protéines et 2 % sous forme de glucides ;

- le régime « 3:1 » (apportant 3 g de lipides pour 1 g de glucides et/ou de protéines) fournit 87 % de l'AET sous forme de lipides pour 5 % de l'AET sous forme de protéines et 8 % de l'AET sous forme de de glucides.

A titre de comparaison, les intervalles de références des lipides, protéines et glucides pour les sujets en bonne santé sont respectivement de 35-40 % de l'AET, 10-20 % de l'AET et de 40-55 % pour les adultes et de 50-55 %, 7-15 % et de 40-50 % pour les nourrissons de 0 à 6 mois (Anses 2016).

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte souffrant de formes sévères et pharmaco-résistantes d'épilepsie (le plus souvent des encéphalopathies épileptiques), des études montrent l'efficacité du régime cétogène. Globalement, un tiers des enfants présentent une réduction de plus de 90 % des crises après 3 mois, deux tiers des enfants présentent une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises et 20 % sont non-répondants (Dressler *et al.* 2015; Hong *et al.* 2010; Kossoff, Hedderick, *et al.* 2008; Kossoff, McGrogan, and Freeman 2004; Kossoff *et al.* 2002; Nordli *et al.* 2001; Rubenstein 2008). Des cas d'états de mal épileptiques réfractaires contrôlés avec le régime cétogène ont également été décrits (Appavu *et al.* 2016; Kossoff, Laux, *et al.* 2008; Neal *et al.* 2008).

Le régime cétogène est également utilisé dans les cas de déficit de transporteur de glucose GLUT1 (maladie de De Vivo) où il permet la cessation des crises lorsqu'il est bien suivi et à condition d'être poursuivi à vie. Une autre indication du régime cétogène est le déficit en pyruvate déshydrogénase.

Le régime cétogène n'est pas anodin et doit être réalisé sous un contrôle médical très strict, puisque le sujet ne consomme parfois que 10 g de glucides par jour. La présence de corps cétoniques dans les urines doit être vérifiée régulièrement. Il convient également d'évaluer la nécessité d'une supplémentation en vitamines et minéraux. L'initiation se fait donc généralement lors d'une hospitalisation avec contrôle diététique strict.

La difficulté est de maintenir sur le long terme ce régime très contraignant, notamment chez l'adulte et l'adolescent, et souvent responsable de troubles digestifs invalidants (diarrhée, constipation, vomissements, douleurs). Il est donc majoritairement utilisé dans les formes pédiatriques sévères.

Le mécanisme d'action de l'effet anti-épileptique du régime cétogène demeure mal connu mais il semble reposer sur une combinaison de mécanismes liés aux effets des cétones et de la restriction du glucose.

Selon le pétitionnaire, le produit peut être utilisé :

- comme seule source d'alimentation de 3 à 10 ans ;
- puis comme complément d'alimentation dès l'âge de 10 ans.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, ainsi qu'au décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Le pétitionnaire classe son produit dans la catégorie des « aliments complets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, s'ils sont utilisés conformément aux instructions des fabricants, peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés », conformément au paragraphe 3b de l'arrêté du 20 septembre 2000.

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 d'expertise a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, lors de la séance du 6 juin 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni les 5-6 septembre 2019.

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 de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

- **Forme**

Le produit est un aliment prêt à l'emploi, de texture semi-solide à l'arôme chocolat.

- **Conditionnement**

Le produit est conditionné en pot thermoformé en polyéthylène de 100 g. Il est vendu soit par lot de quatre unités, soit par lot de quarante-huit unités.

- **Mode de consommation**

Le produit est destiné à la nutrition orale. Il est conçu pour être consommé à la cuillère.

Les quantités du produit à consommer sont déterminées par le prescripteur, au cas par cas, selon l'âge du patient et son état physiologique.

- **Indication revendiquée**

Le pétitionnaire indique que son produit est conçu pour répondre aux besoins nutritionnels des patients en cas de régime cétogène.

Il a été développé pour faciliter la réalisation et le suivi du régime cétogène en proposant un produit prêt à l'emploi.

3.2. Population cible

Selon le pétitionnaire, le produit est conçu pour répondre aux besoins nutritionnels en cas d'épilepsie, de syndrome du déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT1) ou d'autres pathologies nécessitant un régime cétogène, notamment le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase. Il peut être utilisé comme seule source d'alimentation pour les enfants de 3 à 10 ans. A partir de 10 ans, il peut être utilisé comme complément dans le cadre d'un régime cétogène. Il ne convient pas aux personnes allergiques au lait ou au poisson.

Le pétitionnaire souligne que l'épilepsie est souvent associée à des déficiences oro-motrices, des dysphagies et un faible appétit. Il indique que la texture semi-solide facilite la déglutition et limite le volume à ingérer par rapport aux formes liquides.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Le produit apporte pour 100 g : 310 kcal, apportées par 8 g de protéines, 2 g de glucides et 30 g de lipides. Soit un rapport de 3:1 entre la masse de lipides et la masse de protéines et de glucides. Il est également enrichi en vitamines et minéraux.

Les sources de lipides sont l'huile de colza, l'huile de thon qui permet un apport d'acide docosahexaénoïque (DHA), l'huile de *Mortiella alpina* qui permet un apport d'acide arachidonique (AA), la poudre de cacao et l'émulsifiant (qui est un mélange de mono- et diglycérides d'acides gras). Le pétitionnaire ne fournit pas le profil d'acides gras complet mais indique que la teneur en acides gras saturés, mono- et polyinsaturés s'élève respectivement à 2,2 ; 18,6 et 8,6 g/100 g. Il souligne la présence d'AA à hauteur de 20 mg/100 g et de DHA à hauteur de 10 mg/100 g. Le pétitionnaire estime en effet qu'un régime cétogène contient peu d'aliments sources de DHA et d'AA.

Les sources de protéines sont des isolats de protéines de lait et de caséinate de sodium, ainsi que la poudre de cacao. Le pétitionnaire souligne que les besoins en protéines sont couverts dès lors que le produit apporte 75 % du besoin énergétique des patients de 3 à 10 ans.

Les glucides sont apportés par le sucre et la poudre de cacao, ainsi que la maltodextrine.

Le produit contient également de la choline (88 mg/100 g), de la carnitine (11 mg/100 g) et de la taurine (22 mg/100 g), principalement apportés par les aliments riches en protéines animales dans l'alimentation courante et dont la consommation est limitée dans le cadre d'un régime cétogène. Pour justifier ces valeurs, le pétitionnaire présente :

- pour la choline, les valeurs de l'apport satisfaisant défini par l'Efsa (Efsa 2016) et des limites supérieures de sécurité définies par l'IOM (IOM 1998). Il en conclut que la consommation de son produit n'induit pas de dépassement des limites supérieures de sécurité, quelle que soit la tranche d'âge considérée ;
- pour la carnitine, un avis du CSHPF de 1997. Le pétitionnaire indique que l'utilisation de la carnitine dans les DADFMS est approuvée en France en 1998 avec une limite de 100 mg/1000 kcal et cite le journal officiel ;
- pour la taurine, l'apport quotidien moyen estimé par le SCF en 1999, situé entre 9 et 372 mg/j (SCF 1999). Le pétitionnaire conclut que la consommation du produit n'induit pas un dépassement de la valeur maximale.

Le pétitionnaire fournit des simulations d'apport nutritionnel pour différentes situations :

- le produit est utilisé comme seule source d'alimentation pour un garçon de 3 ans (consommation de quatre pots de 100 g) et un garçon de 10 ans (consommation de six pots de 100 g) ;
- le produit est utilisé comme complément d'alimentation dans le cadre d'un régime cétogène de ratio 2:1, 3:1 puis 4:1, pour un garçon de 3 ans, de 10 ans, de 17 ans et une femme de 30 ans. La consommation du produit varie alors entre un et trois pots de 100 g.

En dehors des apports en vitamines et minéraux, le pétitionnaire ne commente pas ces simulations.

Le CES note que la consommation exclusive du produit par un enfant de 3 ans et de 10 ans permet de couvrir le besoin en protéines et en vitamines et minéraux qui sont traités par le pétitionnaire, à l'exception du magnésium pour lequel l'apport est inférieur à l'apport satisfaisant (Efsa 2015). Il note également que ces simulations aboutissent à des dépassements des limites supérieures de sécurité définies par l'Efsa pour l'acide folique pour un enfant de 3 ans et le zinc pour un enfant de 3 ou 10 ans.

Les apports en acides gras essentiels et en quelques minéraux (potassium, sodium notamment) issus des simulations ne sont pas calculés par le pétitionnaire. Après calcul, le

CES estime que la teneur en DHA du produit apparaît trop faible pour que la seule consommation du produit couvre les besoins des enfants de 3 ans, s'élevant à 125 mg/j (Anses 2011) et ceux des enfants de 10 ans s'élevant à 250 mg/j (Anses 2011). Elle apparaît également faible dans les cas où le produit est apporté en complément étant donnée la faible présence d'aliments à forte teneur en DHA dans les régimes cétogènes.

Le CES note l'absence d'EPA dont la présence aurait pu être bénéfique étant donnée la faible présence d'aliments à forte teneur en EPA dans les régimes cétogènes.

Le CES note également l'absence de fibres du produit, dont la présence aurait également pu être bénéfique, notamment dans le cadre d'une consommation exclusive du produit, étant donné la plus faible quantité d'aliments vecteurs de fibres consommés dans le cadre du régime cétogène.

3.3.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le pétitionnaire présente un tableau de comparaison des teneurs en vitamines et minéraux du produit et des valeurs minimales et maximales réglementaires telles que définies par le règlement délégué (UE) 2016/128¹.

Le CES constate que les teneurs en vitamines et minéraux du produit respectent les valeurs minimales et maximales définies dans le règlement délégué (UE) 2016/128.

3.4. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire indique que son produit est le seul aliment pour régime cétogène complet sous forme semi-solide. Il précise qu'habituellement, les aliments de ce type se présentent sous forme liquide car les épaississants couramment utilisés sont des glucides.

Il souligne que le fait que le produit soit prêt à l'emploi supprime le risque d'erreur lors de la reconstitution.

Il compare ensuite son produit avec l'aliment pour régime cétogène de ratio 4:1 (une poudre à reconstituer) le plus connu sur le marché. Le pétitionnaire indique qu'il est plus facile de concevoir un repas de ratio cétogène 4:1 à partir d'un produit de ratio 3:1 que l'inverse. Dans le premier cas, il suffit d'ajouter de l'huile, dans le second, il s'agit d'ajouter un mélange de protéines et de glucides.

Ce point ne soulève aucune remarque du CES.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire rapporte une étude réalisée avec le produit afin d'évaluer la tolérance gastro-intestinale, la palatabilité, l'observance et l'acceptabilité. Elle a été réalisée auprès de vingt enfants âgés de 4 à 17 ans, atteints soit d'épilepsie pharmaco-résistante, soit d'un déficit de GLUT1 et suivant un régime cétogène depuis au moins 3 mois.

Quinze enfants ont terminé la période d'évaluation de 7 jours. Parmi les cinq enfants n'ayant pas terminé l'étude, un enfant n'a pas aimé le produit, deux enfants n'ont pas renvoyé le questionnaire, et deux autres ont arrêté l'étude pour des problèmes non liés à l'étude. La plupart des enfants ont consommé un pot de 100 g par jour. Tous les participants ont consommé la quantité prescrite du produit. En ce qui concerne la tolérance digestive, deux enfants ont ressenti des nausées le

¹ règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE)n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales

premier jour et un enfant a présenté une augmentation des renvois. La majorité des enfants ont apprécié le goût et la texture du produit. Tous les participants ont indiqué vouloir continuer à consommer le produit.

Le CES note que, dans l'étude, le produit a été consommé de façon non exclusive.

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques des ingrédients ainsi que des données sur la stabilité du produit jusqu'à 12 mois.

Ce point ne soulève aucune remarque du CES.

3.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage indique qu'il s'agit d'une DADFMS et d'un aliment complet. Il précise l'indication et la cible ainsi que la composition nutritionnelle pour 100 g de produit. Il est également indiqué que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire et la catégorie d'âge à laquelle est destiné le produit.

Le CES note que le pétitionnaire n'indique pas la possibilité de consommer le produit en alimentation non exclusive.

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES estime que la faible teneur en DHA et l'absence d'EPA ne permettent pas de couvrir les besoins en ces acides gras lorsque le produit est consommé comme seule source alimentaire et ce, quelle que soit la tranche d'âge considérée dans le dossier. Il souligne également l'absence de fibres dans le produit. Par ailleurs, les simulations proposées en consommation exclusive aboutissent à des dépassements des limites supérieures de sécurité pour le zinc et l'acide folique. Enfin, l'étude de tolérance n'a pas été réalisée avec une consommation exclusive du produit. Le CES estime ainsi que le produit ne peut pas constituer la seule source d'alimentation.

Le CES estime cependant que la composition du produit convient à la prise en charge, en usage non exclusif, des patients de plus de 3 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, de déficit en pyruvate déshydrogénase ou de déficit du transporteur de glucose de type 1.

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 du CES « Nutrition humaine » et considère que la composition du produit convient à la prise en charge, sous contrôle médical et en usage non exclusif uniquement, des patients de plus de 3 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, de déficit en pyruvate déshydrogénase ou de déficit du transporteur de glucose de type 1.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

DADFMS, régime cétogène, épilepsie pharmaco-résistante

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras*.
- Anses. 2016. *Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles*.
- Appavu, B., L. Vanatta, J. Condie, J. F. Kerrigan, and R. Jarrar. 2016. "Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus." *Seizure* 41: 62-5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.006>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475280>.
- Dressler, A., P. Trimmel-Schwahofer, E. Reithofer, A. Muhlebner, G. Groppe, E. Reiter-Fink, F. Benninger, R. Grassl, and M. Feucht. 2015. "Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen." *Epilepsy Res* 109: 81-9. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.10.014>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524846>.
- Efsa. 2015. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for magnesium." *EFSA Journal* 13 (7): 4186.
- Efsa. 2016. "Dietary reference values for choline." *EFSA journal* 14 (8): 70.
- Hong, A. M., Z. Turner, R. F. Hamdy, and E. H. Kossoff. 2010. "Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants." *Epilepsia* 51 (8): 1403-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477843>.
- IOM. 1998. "Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline." In *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health*. Washington (DC).
- Kossoff, E. H., E. F. Hedderick, Z. Turner, and J. M. Freeman. 2008. "A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms." *Epilepsia* 49 (9): 1504-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01606.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410363>.
- Kossoff, E. H., L. C. Laux, R. Blackford, P. F. Morrison, P. L. Pyzik, R. M. Hamdy, Z. Turner, and D. R. Nordli, Jr. 2008. "When do seizures usually improve with the ketogenic diet?" *Epilepsia* 49 (2): 329-33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028405>.
- Kossoff, E. H., J. R. McGrogan, and J. M. Freeman. 2004. "Benefits of an all-liquid ketogenic diet." *Epilepsia* 45 (9): 1163. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.18504.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329084>.
- Kossoff, E. H., P. L. Pyzik, J. R. McGrogan, E. P. Vining, and J. M. Freeman. 2002. "Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms." *Pediatrics* 109 (5): 780-3. <https://doi.org/10.1542/peds.109.5.780>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986436>.
- Neal, E. G., H. Chaffe, R. H. Schwartz, M. S. Lawson, N. Edwards, G. Fitzsimmons, A. Whitney, and J. H. Cross. 2008. "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial." *Lancet Neurol* 7 (6): 500-6. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70092-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70092-9). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456557>.
- Nordli, D. R., Jr., M. M. Kuroda, J. Carroll, D. Y. Koenigsberger, L. J. Hirsch, H. J. Bruner, W. T. Seidel, and D. C. De Vivo. 2001. "Experience with the ketogenic diet in infants." *Pediatrics*

108 (1): 129-33. <https://doi.org/10.1542/peds.108.1.129>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433065>.

Rubenstein, J. E. 2008. "Use of the ketogenic diet in neonates and infants." *Epilepsia* 49 Suppl 8: 30-2. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01829.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049582>.

SCF. 1999. "Opinion on Caffeine, Taurine and D-Glucurono-Lactone as constituents of so-called "energy" drinks."