

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 janvier 2014

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

**relatif à l'évaluation des justificatifs d'emploi d'un aliment destiné à des fins
médicales pour les besoins nutritionnels du stade précoce de la maladie
d'Alzheimer**

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 13 février 2013 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante :
Demande d'avis relatif à un aliment destiné à des fins médicales pour les besoins nutritionnels du stade précoce de la maladie d'Alzheimer (MA).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires définies dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms). Il s'agit d'un aliment incomplet du point de vue nutritionnel ne pouvant constituer la seule source d'alimentation. Le pétitionnaire justifie le positionnement réglementaire de son produit par l'argumentaire basé sur la définition d'un Addfms (Art. 1 de l'arrêté du 20 septembre 2000) et présenté ci-dessous :

- Le produit est spécialement formulé et « *destiné à répondre aux besoins nutritionnels des patients* » au stade précoce de la maladie d'Alzheimer « *et ne peut être utilisé que sous contrôle médical* ». Le pétitionnaire s'appuie sur des données épidémiologiques relatives au statut nutritionnel de différents nutriments chez les personnes atteintes de MA et chez les personnes âgées qu'il met en perspective avec les mécanismes physiologiques sous-tendant la formation de nouvelles synapses ;
- Le produit est spécialement formulé et « *destiné à répondre aux besoins nutritionnels des patients* » au stade précoce de la maladie d'Alzheimer « *dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leur ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées* ». Le pétitionnaire signale que des modifications physiologiques et métaboliques diminuent la disponibilité de certains composants chez les personnes atteintes de MA ;
- Le produit est spécialement formulé et « *destiné à répondre aux besoins nutritionnels des patients* » au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, et « *dont l'état de santé détermine d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation*

particulière ». Le pétitionnaire précise que les besoins nutritionnels en acides gras n-3, DHA et EPA, en phospholipides, uridine et choline ne pourraient pas être couverts par une alimentation courante.

Par ailleurs, le pétitionnaire revendique que son produit, en plus d'être un complément nutritionnel oral pour les patients au stade précoce de la MA, améliore les performances mnésiques de ces patients.

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 27 juin 2013 et le 14 novembre 2013, sur la base des rapports initiaux de deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition du produit

Le produit est une boisson à l'arôme fraise ou vanille, présentée sous forme de bouteille de 125 ml. Le pétitionnaire préconise une utilisation en complément de l'alimentation normale sous contrôle médical. Le produit apporte 1 kcal/mL et est principalement composé de protéines à hauteur de 12 % de l'apport énergétique total du produit, de lipides à hauteur de 35,5 % et de glucides à hauteur de 52,5 % ainsi que de vitamines et minéraux. L'association spécifique de certains nutriments comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), la choline, l'uridine monophosphate, les vitamines E, C, B6, B9 et B12 et le sélénium a fait l'objet d'un brevet sous le nom de Fortasyn Connect®.

Le pétitionnaire compare les apports en nutriments présents dans le Fortasyn Connect® aux valeurs réglementaires fixées dans la directive 1999/21/CE de la commission européenne du 25 mars 1999 relative aux ADDFMS pour les produits complets destinés à remplacer totalement l'alimentation des personnes et aux Apports Nutritionnels Conseillés (ANC, 2001) des sujets de plus de 75 ans. Le pétitionnaire signale que les apports en nutriments par Fortasyn Connect® dépassent les valeurs réglementaires, mais sont de l'ordre des ANC pour les plus de 75 ans et sont en deçà des limites de sécurité de ces nutriments.

Le CES note que la consommation d'une seule bouteille apporte jusqu'à 200% de l'ANC en vitamine E et 121% de l'ANC en vitamine B9, et que ces apports s'ajoutent aux apports du patient par le reste de l'alimentation. Les apports en nutriments présents dans le Fortasyn Connect® dépassent les teneurs réglementaires d'un produit complet du point de vue nutritionnel, alors que le produit du pétitionnaire est destiné à compléter l'alimentation. Ces dépassements varient entre + 16% pour la vitamine B6 et + 640% pour la vitamine B9.

3.2. Utilisation prévue du produit

Le pétitionnaire recommande la consommation d'une bouteille par jour pendant une durée de 24 à 48 semaines sous contrôle médical.

Il précise également que le produit ne doit pas être consommé par des personnes allergiques au poisson, au soja ou par les patients atteints de galactosémie. De plus, il est préconisé que l'éventuelle consommation concomitante de compléments alimentaires contenant des acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPI-LC), ou des vitamines du groupe B, de la vitamine C ou E ou du sélénium soit évaluée par le médecin et éventuellement déconseillée.

3.3. Population cible

3.3.1. Rappel sur la maladie d'Alzheimer (MA)

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative multifactorielle. Plusieurs facteurs physiopathologiques ont été invoqués dans sa pathogénie, parmi lesquels des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels. En dehors des formes génétiques, le principal facteur étiologique de la MA est l'âge ; le vieillissement de la population explique, en partie,

l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la MA. Celles-ci sont mal connues en France mais les données de la cohorte PAQUID (Ramaroson *et al.*, 2003) indiquent qu'en France la prévalence de la MA après 85 ans serait de 24 % chez les hommes et 38 % chez les femmes.

Bien que l'évolution de la MA soit continue, on peut distinguer 3 phases principales: une longue phase asymptomatique de durée imprécise pendant laquelle les lésions neurologiques se constituent et s'étendent, une phase de déclin cognitif modéré et une phase de démence clinique. En pratique, le diagnostic est plus souvent un diagnostic de probabilité qui s'appuie sur une approche clinique et notamment un bilan neuropsychologique, l'imagerie morphologique et fonctionnelle ainsi que l'analyse du liquide céphalorachidien. Les critères cliniques du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV) et du NINCDS-ADRDA¹ (McKhann *et al.*, 1984) permettent d'établir le diagnostic au stade démentiel de la maladie. Ce stade correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc.) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois. Seule une étude anatomopathologique du cerveau peut confirmer le diagnostic de MA en mettant en évidence 3 éléments caractéristiques : la dégénérescence neurofibrillaire, la mort neuronale et les plaques amyloïdes.

Dans le cadre d'une démarche diagnostique précoce, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande en 2011 une évaluation initiale effectuée par le médecin généraliste traitant, comprenant un entretien pour situer l'historique du patient, un examen clinique afin d'identifier les déficits sensoriels et moteurs éventuels, une évaluation fonctionnelle afin d'apprécier le retentissement sur la vie quotidienne ainsi qu'une évaluation cognitive globale grâce au « Mini Mental State Examination » (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO, voir Kalafat *et al.*, 2003), qui ne préjuge d'aucune étiologie. Ce groupe d'experts considère que les valeurs normatives du score MMSE dépendent largement du niveau socioculturel du patient : ainsi un score de MMSE de 24 sera considéré comme une valeur seuil pour différencier le normal du pathologique pour un niveau socioculturel élevé tandis qu'il sera de 20 pour un niveau socioculturel faible.

La Haute Autorité de santé (HAS, 2011) retient la classification suivante pour initier puis adapter le traitement médicamenteux spécifique de chaque phase :

- MA au stade léger : MMSE > 20
- MA au stade modéré : 10 < MMSE < 20
- MA au stade sévère : MMSE < 10

Le pétitionnaire retient également ce critère de MMSE >20 pour définir le stade dit précoce ou léger de la MA.

Par ailleurs, le pétitionnaire signale qu'un groupe d'experts (Dubois *et al.*, 2007) a proposé un ensemble de critères visant à diagnostiquer la MA quel que soit son stade. Ces critères font appel à des biomarqueurs comme le peptide A β 42, les protéines Tau et Tau hyperphosphorylée (p-Tau) ainsi qu'à l'imagerie cérébrale pour suivre la structure et le fonctionnement du cerveau. Ces critères pourraient permettre un diagnostic plus précoce, au stade pré-démence. En effet, d'après le pétitionnaire, la protéine p-Tau est considérée comme un bon biomarqueur d'une MA probable et un biomarqueur satisfaisant du diagnostic de la déficience cognitive légère. Ce biomarqueur ne permet cependant pas de distinguer la MA d'autres démences. Le pétitionnaire ajoute que la diminution dans le liquide céphalorachidien du peptide A β 42 associée à une augmentation de la protéine Tau pourrait constituer un indicateur d'une évolution d'une déficience cognitive légère vers la MA. Des recommandations de recherche ont été établies depuis dans ce sens pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Mc Khann *et al.*, 2011), ainsi que pour la définition des stades précliniques (Sperling *et al.*, 2011).

Le CES estime qu'à ce jour, la population cible, patients en stade précoce de la MA, proposée par le pétitionnaire ne peut pas être clairement identifiée dans la mesure où, d'une part, le seul test MMSE n'est pas suffisamment sensible et spécifique (et conduirait à inclure dans la population cible les personnes en déclin cognitif léger) et, d'autre part, il n'existe pas de marqueurs biologiques validés et consensuels permettant un diagnostic

¹National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

certain au stade léger de la MA. Il est rappelé qu'à ce jour, les biomarqueurs considérés dans le cadre d'examens paracliniques (fondés notamment sur l'imagerie fonctionnelle et l'analyse du liquide céphalo-rachidien) ne sont utilisés que comme éléments d'orientation du diagnostic étiologique, lequel repose sur un ensemble d'examens cliniques et d'évaluations d'ordre fonctionnel, psychique, comportemental ou neuropsychologique. Le CES estime que si la MA est la première étiologie des syndromes démentiels chez des sujets âgés, représentant au moins deux tiers des cas, d'autres étiologies existent sans évolution vers la maladie.

3.3.2. Facteurs alimentaires pouvant intervenir dans la genèse du dysfonctionnement neuronal à l'origine de la MA et des autres démences

Le pétitionnaire présente un argumentaire justifiant l'élaboration d'un aliment diététique destiné à couvrir les besoins nutritionnels spécifiques des patients au stade léger ou précoce de la MA, c'est-à-dire, selon le pétitionnaire, ceux dont le score MMSE est supérieur à 20.

Le pétitionnaire s'appuie sur les résultats de la méta-analyse de Lopez Da Silva *et al.* (2013). Les auteurs comparent le statut nutritionnel en certains nutriments spécifiques susceptibles d'intervenir dans le développement du déclin cognitif d'une population âgée atteinte de MA à celui de personnes âgées non atteintes. Les auteurs ont utilisé les critères de diagnostic de la MA définis par McKhann *et al.* (1984) ou l'American Psychological Association (1980). Les auteurs se sont intéressés aux vitamines A, B1, B6, B9, B12, C, D, au cuivre, au fer, au calcium, au magnésium, au manganèse, au sélénium et au zinc ainsi qu'à l'EPA et au DHA.

- Vitamines B (B1, B9, B6 et B12)

Le pétitionnaire justifie les vitamines B6, B9 et B12 dans le produit par le fait qu'elles interviennent dans le métabolisme de l'homocystéine dont la teneur plasmatique pourrait être associée au déclin cognitif et au risque de démence, d'après l'analyse bibliographique présentée dans le dossier. La vitamine B1, quant à elle, intervient dans le fonctionnement général du système nerveux central.

Dans l'étude de Lopez Da Silva *et al.* (2013), les patients atteints de MA présentent des concentrations plasmatiques en vitamines B9 et B12 plus faibles que les patients du groupe témoin, y compris lorsque les patients ont un bon état nutritionnel. Les auteurs concluent que les concentrations plus faibles en ces nutriments pourraient être liées à des modifications plutôt d'ordre biologique et physiologique survenant avec l'évolution de la maladie qu'à une altération du statut nutritionnel.

Cependant, le pétitionnaire pondère cette affirmation en faisant observer qu'il existe une grande variabilité des concentrés plasmatiques de chaque nutriment qui pourrait s'expliquer par la grande hétérogénéité de la population étudiée, notamment en ce qui concerne le degré de sévérité de la démence, mais également en raison des méthodes de dosages utilisées. En ce qui concerne les vitamines B1 et B6, les données sont insuffisantes pour réaliser la méta-analyse.

- Nutriments antioxydants

D'après son analyse bibliographique, le pétitionnaire estime que le stress oxydant pourrait être un des facteurs intervenant dans la pathogénèse du déclin cognitif et de la démence.

En ce qui concerne les concentrations plasmatiques en nutriments considérés par les auteurs comme ayant un rôle antioxydant, sont considérés dans l'étude de Lopez Da Silva *et al.* (2013) les vitamines A, C et E, le zinc et le sélénium. Le pétitionnaire rapporte que des concentrations plasmatiques plus faibles en vitamines A, C et E ainsi qu'en zinc ont été mesurées chez les patients atteints de MA et comparées à celles de sujets âgés sans atteinte cognitive. Une seconde étape d'analyse de données n'incluant que les études dans lesquelles il n'y avait pas de différence d'apports énergétiques et protéiques entre les 2 groupes étudiés a permis, selon les auteurs de la méta-analyse, de mettre en évidence des concentrations plasmatiques plus faibles seulement pour les vitamines C et E.

- Acides gras

Le pétitionnaire rapporte qu'un apport élevé en acides gras saturés et/ou en acides gras *trans* pourrait augmenter le risque de déclin cognitif et de MA. Pour le pétitionnaire, ces éléments de preuve restent « conflictuels » (Engelhart *et al.*, 2005). Il ajoute que les AGPI n-3 pourraient jouer un effet préventif contre le risque de démence.

Le pétitionnaire présente les résultats de la méta-analyse de Lopez Da Silva *et al.* (2013) relatifs aux concentrations plasmatiques en AGPI de patients atteints de MA et de sujets âgés sans

atteinte cognitive. Il signale qu'aucune conclusion n'est possible concernant le statut nutritionnel en acides gras dans la population âgée atteinte de MA.

Le CES note que les données relatives aux vitamines B1 et B6, au sélénium ainsi qu'aux acides gras polyinsaturés n-3, décrites dans la méta-analyse de Lopez da Silva *et al.* (2013) sont insuffisantes pour conclure sur le statut en ces nutriments chez les patients atteints de MA. Plus généralement, le CES rappelle que, l'identification de la variation d'un marqueur de statut en un nutriment ne suffit pas pour démontrer l'altération de fonction. En effet, il est possible que ces marqueurs d'état nutritionnel reflètent une modification du métabolisme du nutriment qui n'a pas de conséquences en termes de santé, et dans le cas présent, en termes d'initiation ou d'évolution de la MA.

En outre, le CES souligne que l'estimation des apports nutritionnels est difficile et sujette à caution chez les malades atteints de MA compte tenu des troubles de la mémoire qui conduisent à une forte imprécision de l'évaluation des consommations alimentaires.

En conclusion, le CES estime que les éléments fournis ne permettent pas d'établir l'existence de besoins nutritionnels qui soient spécifiques aux personnes atteintes de MA au stade léger. Le CES souligne qu'une des difficultés d'identification des besoins des personnes à ce stade de la MA concerne l'appréciation de la temporalité : la maladie ne se manifeste cliniquement qu'après une évolution de plusieurs années et il n'existe pas, à ce jour, de données précises sur les apports alimentaires et le statut nutritionnel de ces sujets pendant cette période.

3.4. Etudes présentées par le pétitionnaire

3.4.1. Etudes dites de « supplémentation » en nutriments

Sur la base d'une recherche bibliographique, le pétitionnaire décrit les liens entre le statut nutritionnel ou la supplémentation en certains nutriments tels que des vitamines du groupe B, divers antioxydants, des acides gras ou encore en une association de plusieurs de ces substances, et le fonctionnement cognitif.

En ce qui concerne la supplémentation en vitamines du groupe B, les résultats des études sont hétérogènes : la majorité des études ne met pas en évidence d'effet et seules quelques unes sont en faveur d'une discrète amélioration du fonctionnement cognitif global, d'après le pétitionnaire (Durga *et al.*, 2007 ; Walker *et al.*, 2012).

En ce qui concerne la supplémentation en antioxydants, le pétitionnaire note que les études évaluant l'impact d'un nutriment antioxydant unique sur la cognition ne mettent pas en évidence d'effet. Le pétitionnaire s'est alors intéressé à 2 études portant sur les effets d'une association de nutriments.

La première (Summers *et al.*, 2010) a consisté à compléter des sujets âgés de 50 à 75 ans avec un mélange de 34 nutriments (incluant des phospholipides précurseurs de membrane neurale). Elle a rapporté une amélioration de la mémoire au bout de 4 mois.

La seconde étude, l'étude SU.VI.MAX (Kesse-Guyot *et al.*, 2011), a rapporté, 6 ans après la fin de l'essai, chez les sujets supplémentés en vitamines et minéraux antioxydants par rapport aux sujets ayant reçu le placebo, une meilleure performance aux tests de mémoire épisodique. Par ailleurs, la supplémentation a mis en évidence un meilleur score au test de mémoire verbale, chez les sujets dont les concentrations plasmatiques en vitamine C étaient les plus basses au moment de l'inclusion dans l'étude. D'après le pétitionnaire, ces résultats sont en accord avec ceux d'études mettant en évidence une association inverse entre la consommation d'aliments riches en antioxydants et le risque de MA (Engelhart *et al.*, 2002 ; Morris *et al.*, 2002).

En ce qui concerne les 4 études cliniques contrôlées de supplémentation en AGPI-LC citées par le pétitionnaire, une seule étude (Yurko-Mauro *et al.*, 2010) a conclu à l'intérêt d'une supplémentation quotidienne avec 900 mg de DHA pendant 24 semaines sur les fonctions cognitives, évaluées par un test d'Apprentissage de Paires Associées et un test de Reconnaissance Verbale Immédiate et Retardée, chez des sujets âgés non atteints de MA. Les effets cliniques de la supplémentation en AGPI n-3 ne se manifestent que dans un petit sous-groupe de patients ayant une MA à un stade de sévérité « très léger » d'après les auteurs (Freund-Levi *et al.*, 2006). La méta-analyse de

Mazereeuw *et al.* (2012), quant à elle, ne met pas en évidence d'effet significatif d'une supplémentation en AGPI n-3.

Le CES considère que, si certains éléments biologiques peuvent suggérer un lien entre une supplémentation nutritionnelle et le fonctionnement cognitif, cette hypothèse n'est pas suffisamment étayée car les études de supplémentation n'ont pas apporté un niveau de preuve suffisant.

3.4.2. Etudes cliniques avec le produit

La première étude (Sheltens *et al.*, 2010) a porté sur 225 patients recrutés à un stade de sévérité léger de MA (MMSE moyen de 23,9), de 74 ans de moyenne d'âge, et répartis aléatoirement en deux groupes. Le premier groupe a reçu quotidiennement une dose du produit du pétitionnaire et le groupe témoin a reçu un complément nutritionnel oral contenant les mêmes vitamines et minéraux que le produit du pétitionnaire en dehors de l'association brevetée Fortasyn Connect®.

Le critère de jugement principal utilisé dans cette étude était le score au rappel verbal différé de la version modifiée de l'échelle de Wechsler (WMS-r). Les résultats montrent une amélioration significative, d'après les auteurs, des scores chez 40 % environ des patients recevant le produit du pétitionnaire pendant 12 semaines. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les autres critères de jugement principaux (i.e. le « Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale », (ADAS-cog) et secondaires (notamment, le « Clinical Interview Based Impression of Change » (CIBIC-plus), « Alzheimer's disease cooperative Study-Activities of Daily Living » (ADCS-ADL), etc.).

Le pétitionnaire attire l'attention sur le fait que l'amélioration concerne environ 50 % des patients, lorsque ne sont considérés que ceux ayant un score MMSE initial compris entre 24 et 26, soit ceux présentant une MA à un stade précoce. Sur la base de ces éléments obtenus à 12 semaines de traitement, le pétitionnaire conclut que l'apport de l'association brevetée Fortasyn Connect® améliore la mémoire chez des patients atteints d'une MA à un stade léger et non traité.

Après 24 semaines de consommation de ce produit, une amélioration est rapportée pour les seuls patients ayant obtenu un score à l'ADAS-cog supérieur à 25 au moment de l'inclusion et ayant eu une bonne observance.

Pour confirmer la première étude, une seconde étude a été réalisée, étude randomisée contrôlée en double aveugle multicentrique. Ont été inclus les patients avec un diagnostic probable de MA, qui présentaient à l'inclusion un MMSE moyen de 25. La durée de l'intervention était de 24 semaines. Les sujets inclus dans l'étude ont reçu soit le produit du pétitionnaire soit un produit identique en tous points à l'exception du mélange de nutriments breveté. Ils pouvaient recevoir un traitement pharmacologique par ailleurs. Les résultats sur les critères de jugement principaux montrent, d'après le pétitionnaire, une amélioration de la mémoire sans effet sur les fonctions exécutives (évaluées selon différents tests comme le Digit span, le Trail Making Test) ou sur les capacités fonctionnelles, selon l'échelle de Disability Assessment for Dementia.

D'après le pétitionnaire, les résultats des tests sur critères de jugement secondaires comme l'électro-encéphalogramme et le magnéto-encéphalogramme suggèrent que son produit favoriserait la formation de synapses fonctionnelles et contribuerait à préserver la plasticité cérébrale.

Cette étude a été prolongée de 24 semaines afin, d'après le pétitionnaire, de « mieux refléter la vie réelle des patients ». L'étude s'étend donc sur une période totale d'intervention de 48 semaines. Les résultats présentés par le pétitionnaire sont :

- une observance élevée du traitement (93%), dont témoignent l'augmentation significative du DHA érythrocytaire et une diminution plasmatique de l'homocystéine ;
- au moins un événement indésirable chez 53,7% des patients et au moins un événement indésirable grave pour 9,5 % des patients du groupe témoin et 6% des patients supplémenté ; le pourcentage de patients signalant un ou plusieurs événements indésirables est similaire entre le groupe témoin et le groupe supplémenté. Le pétitionnaire rapporte qu'aucun des événements indésirables graves n'a été attribué à la prise de produits ;
- une amélioration des « performances de la mémoire » tant chez les sujets ayant consommé le produit pendant 48 semaines que chez ceux du groupe témoin ayant initié leur traitement à partir de la 24^{ème} semaine.

Le CES estime que le dossier ne permet pas d'identifier clairement s'il existe un besoin nutritionnel spécifique lié à la MA incluant le stade léger, qu'il soit lié à des « *capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leur ingrédients ou métabolites qui seraient diminuées, limitées ou perturbées* » ou qu'il soit inhérent à la maladie elle-même et ne pouvant « *être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière* ».

En ce qui concerne les deux études utilisant le produit, présentées par le pétitionnaire, le CES estime que leurs résultats suggèrent un effet modeste sur certains tests de mémoire chez les sujets présentant des formes légères de MA, et d'une absence d'effet sur les fonctions exécutives et les capacités fonctionnelles. Le CES émet des réserves sur la possibilité clinique de distinguer dans ces études, d'une part les patients au stade prodromal de maladies associées à un déclin cognitif, et d'autre part des patients au stade léger de la MA.

En outre, le CES estime, sur le plan de l'analyse statistique des données, que la validité des inférences statistiques est très discutable car la multiplicité des tests considérés et des comparaisons à différents niveaux, non hiérarchisées ou planifiées, a conduit à une très forte augmentation de l'erreur globale de type I, qui n'a pas été maîtrisée par une méthode de correction.

3.5. Sécurité d'emploi

Le pétitionnaire a évalué la sécurité de son produit tant au niveau du produit fini qu'au niveau de l'apport de chaque nutriment entrant dans la composition du produit. Bien que la consommation préconisée par le pétitionnaire soit d'une bouteille par jour, il teste la sécurité d'emploi sur la consommation de 2 bouteilles afin, selon lui, d'apporter un facteur de sécurité supplémentaire.

En ce qui concerne les apports en vitamines et minéraux, le pétitionnaire a estimé les apports journaliers en prenant en compte l'alimentation courante, les aliments enrichis et les compléments alimentaires puis les a comparés aux limites de sécurité disponibles, à l'instar de la méthode suivie par l'Anses (Afssa, 2009). Selon ces estimations, seul l'apport en acide folique peut, chez les personnes ayant un apport en B9 atteignant le 95^{ème} percentile (INCA2), dépasser la limite de sécurité. Cependant, le pétitionnaire estime que compte tenu des besoins des patients et de la courte durée d'exposition au dépassement de la consommation préconisée, la teneur proposée dans le produit n'entraîne pas de risques nutritionnels.

Le pétitionnaire rapporte également la recherche de données sur les interactions possibles avec les médicaments spécifiques à la MA ainsi qu'avec l'alimentation générale.

Au cours des essais cliniques cités précédemment, le pétitionnaire stipule avoir pris en compte de nombreux paramètres de sécurité. D'après les résultats présentés et malgré les événements indésirables mentionnés (vertiges, troubles gastro-intestinaux, etc. dont l'imputabilité est exclue ou improbable dans plus de 94% des cas), le pétitionnaire conclut que la consommation d'une bouteille de son produit par jour sur une période de près d'un an (48 semaines) par des patients, du stade léger au stade modéré de la MA avec ou sans traitement médicamenteux, est sûre et bien tolérée.

Le CES estime que les éléments relatifs à la sécurité d'emploi du produit présentés par le pétitionnaire sont pertinents mais incomplets. En effet, même si des données sur les événements indésirables (imputabilité et sévérité) sont fournies, le CES regrette l'absence de données chiffrées sur les paramètres biologiques mesurés (fonction hépatique, rénale, hémoglobine et pression artérielle). Dans ce contexte, il n'est pas possible de se prononcer formellement sur l'innocuité. Néanmoins, le Comité note la faible imputabilité apparente des événements indésirables à la prise du produit et remarque que ce type d'évènements est fréquemment rapporté par cette population âgée qui peut présenter des troubles similaires à ceux mentionnés, du fait de l'avancée en âge.

3.6. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage est fourni. Il est mentionné que le produit « est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour la prise en charge nutritionnelle du stade précoce de la maladie d'Alzheimer ». La consommation préconisée y est indiquée ainsi que le fait que le produit est à utiliser en complément de l'alimentation normale, sous contrôle médical.

Le CES note que les éléments attendus par la réglementation pour l'étiquetage d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales sont bien prévus par le pétitionnaire.

3.7. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES estime que, malgré les données scientifiques fournies dans le dossier, il n'est pas possible :

- **d'identifier précisément la population cible compte tenu de l'impossibilité de poser un diagnostic certain de maladie d'Alzheimer à un stade précoce ;**
- **d'établir l'existence de besoins nutritionnels spécifiques aux personnes atteintes de MA au stade précoce ;**
- **de clarifier l'objectif précis de la prise du produit, à savoir permettre à la population cible de couvrir des besoins nutritionnels spécifiques ou contribuer à l'amélioration d'une fonction physiologique de l'organisme, à savoir dans le cas présent, la fonction cognitive.**

Par ailleurs, le CES estime que si les études réalisées avec le produit suggèrent un modeste effet sur les capacités mnésiques, la grande hétérogénéité de la population et la forte variabilité des phénomènes étudiés, ainsi que les limites méthodologiques des analyses statistiques utilisées ne permettent pas de conclure quant à un bénéfice du produit dans cette population.

En conclusion, le CES estime que le dossier présenté ne permet pas d'établir l'existence de besoins spécifiques en nutriments pour la population ciblée et que les résultats des études cliniques rapportés sont insuffisants pour démontrer formellement un bénéfice clinique et donc un intérêt nutritionnel du produit pour cette population.

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 ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Alzheimer, fonctions cognitives, déclin cognitif, personnes âgées, ADDFMS

BIBLIOGRAPHIE

Afssa. (2009). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse.

American Psychiatric Association (1980). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd. Edition.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6(8):734-46.

Durga J, Van Boxtel MJB, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. (2007). Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial, *The Lancet*, 369, 9557, 20–26,208-216

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. (2002). Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*; 287(24):3223-3229

Engelhart MJ, Ruitenberg A, Meijer J, Kiliaan A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. (2005) Plasma levels of antioxidants are not associated with Alzheimer's disease or cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 19(2-3):134-9.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006 63(10):1402-8.

Haute Autorité de santé. (2011). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge.

Kesse-Guyot E, Fezeu L, Jeandel C, Ferry M, Andreeva V, Amieva H, Hercberg S, Galan P. (2011). French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *Am J Clin Nutr.* 94(3):892-9.

Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, Groenendijk M, Stijnen T. (2013) Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.*

Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. (2012). Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 33(7):1482.e17-29.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 34(7):939-44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7(3):263-9.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherret PA. (2002). Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study. *JAMA.* 287(24):3230-3237.

Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. (2003) Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol.* 159(4):405-11.

Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. (2010). Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 6(1):1-10.

Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 31(1):225-36

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7(3):280-92.

Summers WK, Martin RL, Cunningham M, DeBoynnton VL, Marsh GM. (2010). Complex antioxidant blend improves memory in community-dwelling seniors. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19(2):429-39.

Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, Kljakovic M, Crisp D, Christensen H. (2012). Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 95: 194-203.

Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; MIDAS Investigators. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 6(6):456-64.