

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 décembre 2014

AVIS

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

**relatif à une demande d'avis relatif aux compléments d'information d'une demande
d'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 4 avril 2014 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 aux compléments d'information d'une demande d'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.

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). Il estime ainsi que son produit « ne peut être utilisé que sous contrôle médical », [...] qu'il 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 » [...] 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 ».

Ce dossier a déjà fait l'objet d'une évaluation par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition Humaine » qui a conduit à l'avis du 14 janvier 2014 dans lequel le CES « Nutrition humaine » a estimé qu'il n'était pas possible :

- d'identifier précisément la population cible compte tenu de la difficulté de poser un diagnostic certain de maladie d'Alzheimer (MA) 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 les besoins nutritionnels spécifiques ou contribuer à l'amélioration d'une fonction physiologique de l'organisme, à savoir dans le cas présent, la fonction cognitive.

Dans le cadre de cette nouvelle saisine, le CES « Nutrition humaine » évalue les nouveaux éléments présentés par le pétitionnaire destinés à répondre aux remarques mentionnées ci-dessus.

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 16 octobre 2014 et le 26 novembre 2014, sur la base des rapports initiaux de deux rapporteurs.

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Identification de la population cible

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

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative multifactorielle. Plusieurs facteurs ont été invoqués dans sa pathogénie, parmi lesquels des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels. En dehors des formes génétiques de la MA, le principal facteur favorisant l'initiation et le développement de la MA est l'âge. Bien que l'évolution de la MA soit monotone, 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. Cependant, 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. Il rappelle les critères du NINCDS-ADRDA¹ (McKhann *et al.*, 1984) permettant d'établir le diagnostic probable de la MA au stade démentiel, qui est le stade caractérisé par des 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. Dans les éléments complémentaires présentés dans son dossier, le pétitionnaire concède que le diagnostic ne peut pas être porté avec certitude.

Le CES maintient que la caractérisation de la population repose sur un diagnostic probabiliste aux critères faiblement discriminants.

3.1.2. Population cible et critères d'inclusion des patients dans les études cliniques

Le pétitionnaire précise dans ce nouveau dossier que la population ciblée par son produit est celle étudiée dans les études cliniques Souvenir I et Souvenir II, c'est-à-dire des « malades au stade léger d'une démence de type Alzheimer ». Il ajoute que les critères d'inclusion des patients incluent les critères de diagnostic probable de la MA au stade démentiel du NINCDS-ADRDA ainsi qu'une évaluation cognitive globale grâce au « Mini Mental State Examination » (MMSE), qui doit être supérieur ou égal à 20.

Le CES rappelle que le déclin cognitif, caractérisé par la détérioration des fonctions cognitives, à savoir, la mémoire, le langage, le raisonnement, la coordination des mouvements (praxies) et les reconnaissances (gnosies) peut être lié au simple vieillissement cérébral – et il est alors considéré comme physiologique, c.-à-d. « normal » – ou il peut être le signe annonciateur d'une pathologie

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

neuro-dégénérative, comme les démences de type Alzheimer. La démence (hors maladie psychiatrique sous-jacente) se distingue du déclin cognitif par la présence d'une atteinte des fonctions cognitives perturbant la vie quotidienne et créant une dépendance, qui dure depuis plus de 6 mois. 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 MA. Ainsi, le CES estime que les critères d'inclusions retenus ne sont pas suffisamment spécifiques et pourraient inclure incidemment dans la population cible un éventail plus large de personnes comme celles présentant un déclin cognitif léger, lié à l'âge ou encore celles présentant un pré-syndrome démentiel sans évolution vers la MA.

3.2. Etablissement de l'existence des besoins nutritionnels des patients au stade léger d'une démence de type Alzheimer.

Le pétitionnaire rappelle dans un premier temps ce qui est entendu par « besoin nutritionnel » et par « effet nutritionnel et physiologique » dans les différents avis rendu par l'Agence. La définition de besoin nutritionnel spécifique liée à une maladie se fonde, à titre illustratif, sur l'élaboration des recommandations en protéines pour les personnes âgées, pour lesquelles il est observé un besoin augmenté par l'âge et un accroissement de ce besoin si le sujet âgé est malade.

Le pétitionnaire appuie ensuite son argumentaire justifiant une intervention nutritionnelle au stade léger de la maladie sur une revue de la littérature relative au statut nutritionnel en nutriments impliqués dans la synthèse des principaux phospholipides de la membrane neuronale. Il considère que les nutriments dont le besoin pourrait être plus élevé dans la population cible (par rapport à une population âgée en bonne santé) sont les nutriments liés à la synthèse des phospholipides. Ainsi, selon le pétitionnaire, les patients au stade léger d'une démence de type Alzheimer présentent un statut plasmatique altéré significativement d'un point de vue statistique en plusieurs nutriments impliqués dans la voie de biosynthèse (voie de Kennedy et cycle de la méthionine) du principal phospholipide de la membrane neuronale, la phosphatidylcholine et plus particulièrement de la phosphatidylcholine-DHA, phospholipides majoritaire de la synapse. Ces nutriments sont des précurseurs de cette voie de synthèse, comme le DHA et l'uridine, ou bien des cofacteurs directs, comme le sélénium ou indirects comme les vitamines B12 et B9.

3.2.1. Besoins nutritionnels et homéostasie membranaire des neurones

Le pétitionnaire justifie l'intervention nutritionnelle au stade léger de la MA par l'importance de l'homéostasie de la membrane neuronale, puisque la perte et les altérations des épines dendritiques sont responsables de l'apparition de troubles cognitifs avant même la perte de neurones. Il estime que les patients au stade léger de la MA ont un besoin physiologique accru par rapport aux personnes âgées saines pour former la membrane de nouvelles synapses dont la dégénérescence liée à la dégradation des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine (PC), phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylinositol (PI) et phosphatidylsérine (PS)). Ainsi, le pétitionnaire estime qu'une intervention nutritionnelle consistant en la fourniture des nutriments participants à la néosynthèse de phospholipides pourrait être intéressante pour les patients souffrant de MA au stade léger.

Un schéma de la biosynthèse des phospholipides est proposé. Il y est indiqué que certains des précurseurs et co-facteurs contenus dans le produit du pétitionnaire (comme la choline, l'EPA, le DHA, les vitamines E, C, B6, B9 et B12 et le Se) pourraient contribuer à limiter la perte des phospholipides membranaires illustrée par des teneurs plasmatiques en lysoPC, lyso-PE et PC portant un DHA en position sn-2 diminuées chez les patients MA. Concernant ces pertes de phospholipides membranaires, l'intervention nutritionnelle consisterait à fournir les substrats (choline, uridine et DHA) pour la synthèse des phospholipides par la voie de Kennedy. Le pétitionnaire s'appuie notamment sur deux études, celle de Czech *et al.* (2012) et celle de Gonzalez-Dominguez *et al.* (2014). La première rapporte une diminution de teneur en uridine associée une augmentation de la teneur en cystéine dans le liquide céphalo-rachidien des patients MA au stade léger (MMSE>22). Dans cette analyse de profil métabolomique, les auteurs estiment que le couple « uridine-cystéine » présente une spécificité et sensibilité supérieure à 75% pour identifier les patients MA au stade léger. Cependant, la seconde étude (Gonzalez-Dominguez *et al.*, 2014) suggère que les altérations du métabolisme des phospholipides peuvent aussi résulter d'une activation des phospholipases impliquant une dégradation plus élevée plutôt qu'une biosynthèse diminuée.

En ce qui concerne les données relatives à la synergie entre nutriments, le pétitionnaire apporte de nouveaux éléments notamment des observations chez l'animal (Wieseman *et al.*, 2013 ; Koivisto *et al.*, 2014 ; Jansen *et al.*, 2013 ; Zerbi *et al.*, 2014).

Le CES estime que les éléments fournis par le pétitionnaire sont pour l'essentiel des éléments de biochimie métabolique qui peuvent permettre de faire émerger des hypothèses mais qui ne peuvent pas être retenus pour établir l'existence d'un besoin nutritionnel particulier ou d'un bénéfice à la supplémentation. En outre, le CES souligne que ces études fondées sur des approches métabolomiques, contrairement à des dosages uniques, mettent en évidence que des centaines de métabolites dans les liquides biologiques semblent être différents chez des patients MA au stade léger et les témoins appropriés. Ces métabolites sont impliqués dans des dizaines de voies métaboliques qui, prises ensemble, différencient les patients MA au stade léger des témoins appropriés (Trushina *et al.*, 2013). Ces données soulignent la complexité du métabolisme sous-jacent et de ses altérations lors de la MA. Cette complexité montre qu'on ne peut pas justifier l'intérêt d'un apport supplémentaire en un composé ou démontrer un besoin spécifique sur la simple base d'une concentration basse en un composé.

Compte tenu des teneurs élevées en nutriments antioxydants du produit (comme la vitamine C, la vitamine E et le sélénium), le CES soulève la question des effets à long terme de la consommation par la population cible d'un cocktail en ces différents nutriments, étant donné la suspicion d'effets délétères de la consommation de compléments alimentaires contenant ces antioxydants, soulevés par certaines études (Fortmann *et al.*, 2013, Bjelakovic *et al.*, 2012).

3.2.2. Statut nutritionnel en nutriments impliqués dans la synthèse des principaux phospholipides de la membrane neuronale.

Le pétitionnaire concentre son argumentaire sur le statut nutritionnel en précurseurs des phospholipides membranaires. Dans le contexte de l'étude Souvenaid II, les concentrations plasmatiques en uridine et en sélénium sont significativement plus faibles chez les patients MA au stade léger par rapport aux individus sains de la population de l'étude. Les teneurs plasmatiques des autres nutriments, en particulier, les folates, les vitamines B12, C et E ne sont pas significativement différentes. Cependant, la méta-analyse de Lopes *et al.*, (2013) met en évidence que la concentration plasmatique de ces nutriments est significativement plus faible chez les patients MA (sans distinction des patients MA à un stade léger) ayant un statut nutritionnel comparable aux individus témoins.

Le CES note que les différences de concentrations plasmatiques entre les patients MA au stade léger par rapport aux individus sains pour l'uridine ($3,03 \pm 0,95$ contre $3,38 \pm 1,29 \mu\text{M}$) et le sélénium ($1,18 \pm 0,26$ contre $1,04 \pm 0,24 \mu\text{M}$) sont faibles. Or, le produit du pétitionnaire apporte de l'uridine à raison de 625 mg/j et du sélénium à hauteur de 60 $\mu\text{g}/\text{j}$, ce qui conduit à une augmentation importante des apports journaliers – l'apport total, estimé par le pétitionnaire, serait de 1125 mg et de 104 μg en moyenne. Les teneurs du produit ne sont pas justifiées en lien avec ces différences de concentrations auxquelles elle entend remédier. Plus généralement, on ne dispose pas d'élément pour établir les doses appropriées à l'objectif.

3.2.3. Besoin nutritionnel des patients au stade léger d'une démence de type Alzheimer au regard de l'alimentation courante.

Le pétitionnaire présente une équivalence en aliments courants pour satisfaire l'apport des nutriments contenus dans son produit qui montre qu'un régime alimentaire normal ne peut pas satisfaire de tels apports.

Le CES relève que la comparaison a été effectuée sur les apports en nutriments du produit et non sur la base de la quantification des besoins. On ne dispose pas d'élément pour établir le besoin nutritionnel, et les quantités de nutriments apportées par le produit pourraient être très supérieures à celles permettant de couvrir ces besoins spécifiques, s'ils existent.

3.3. Effet attendu du produit chez les patients au stade léger d'une démence de type Alzheimer.

Concernant l'efficacité clinique, le pétitionnaire évoque 3 études (SOUVENIR I, SOUVENIR II et S-Connect) en faisant référence essentiellement à l'étude SOUVENIR II et se base principalement sur le score mnésique du *Neuropsychological Test Battery* (NTB). Le choix du score NTB est argumenté : il a été développé pour une population au stade léger de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire la population cible du produit. Cette échelle est relativement récente (Harrison *et al.*, 2007) mais a été validée et d'après le pétitionnaire, a une sensibilité au changement supérieure à celle de l'ADAS-Cog pour les patients les plus légèrement atteints (Karin *et al.*, 2014).

Seule la première partie de l'étude (24 semaines) a été publiée et retrouve un résultat statistiquement positif, mais d'amplitude modeste, sur le critère primaire. La prolongation de l'étude (24 autres semaines) montre que le résultat est maintenu, mais cette partie de l'étude n'a pas été publiée.

Par ailleurs, le pétitionnaire présente une comparaison avec la faible efficacité de médicaments (comme les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase) ; cette comparaison n'est pas étayée.

Le CES estime que les données sont en faveur de l'existence d'un effet, d'amplitude modeste, mis en évidence par une échelle spécifique, les échelles classiques telles l'ADAS-Cog étant reconnues comme des échelles de recherche sans traduction clinique et le MMS n'étant pas assez sensible. Par ailleurs, le CES note que les effets du produit sur les autres composantes des fonctions supérieures n'ont pas été évalués.

3.4. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES confirme les conclusions du précédent avis, à savoir que, malgré les données complémentaires fournies dans le dossier, il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances :

- d'identifier précisément la population cible parmi l'ensemble des patients atteints d'un déclin cognitif léger, compte tenu de l'impossibilité de poser un diagnostic fiable de maladie d'Alzheimer à un stade précoce ;
- d'affirmer l'existence de besoins nutritionnels spécifiques des malades au stade léger d'une démence de type Alzheimer sur la base de concentrations circulantes parfois plus faibles en certains intermédiaires métaboliques chez les patients MA par rapport à des témoins ;
- de conclure quant à l'efficacité du produit, les données restant insuffisantes.

Le CES ne dispose donc pas d'élément qui justifie la composition qualitative et quantitative du produit en termes de couverture de besoins nutritionnels de la population cible.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES, en particulier sur le fait que les données disponibles à ce jour et fournies par le pétitionnaire, ne permettent pas de justifier la composition qualitative et quantitative du produit en termes de couverture de besoins nutritionnels de la population ciblée par le pétitionnaire, à savoir malades au stade léger d'une démence de type Alzheimer.

Signé le 22 décembre 2014

Par le directeur général

MOTS-CLES

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

BIBLIOGRAPHIE

- Bjelakovic G1, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C.** (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 14;3.
- Czech, C., Berndt, P., Busch, K., Schmitz, O., Wiemer, J., Most, V., Hampel, H., Kastler, J., and Senn, H.** (2012). Metabolite profiling of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *PLoS One* 7, e31501.
- Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP.** (2013) Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.*;159: 824-834
- González-Domínguez, R., García-Barrera, T., and Gómez-Ariza, J.L.** (2014). Combination of metabolomic and phospholipid-profiling approaches for the study of Alzheimer's disease. *J. Proteomics.*
- Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. A.** (2007). Neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Arch Neurol.*;64(9):1323-9.
- Jansen, D., Zerbi, V., Janssen, C.I.F., van Rooij, D., Zinnhardt, B., Dederen, P.J., Wright, A.J., Broersen, L.M., Lütjohann, D., Heerschap, A., et al.** (2013b). Impact of a multi-nutrient diet on cognition, brain metabolism, hemodynamics, and plasticity in apoE4 carrier and apoE knockout mice. *Brain Struct. Funct.*
- Karin A, Hannesdottir K, Jaeger J, Annas P, Segerdahl M, Karlsson P, Sjögren N, von Rosen T, Miller F.** (2014). Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response. *Acta Neurol Scand.* 129(2):114-22.
- Koivisto, H., Grimm, M.O., Rothhaar, T.L., Berkecz, R., D, D.L., Giniatullina, R., Takalo, M., Miettinen, P.O., Lahtinen, H., Giniatullin, R., et al.** (2014). ScienceDirect Special lipid-based diets alleviate cognitive deficits in the APP^{swe} / PS1^{dE9} transgenic mouse model of Alzheimer ' s disease independent of brain amyloid deposition 25, 157–169.
- Lopes, S., Vellas, B., and Elemans, S.** (2013). Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *5000*, 1–18.
- 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.
- Trushina, E., Dutta, T., Persson, X.T., Mielke, M.M., and Petersen, R.C.** (2013). Identification of Altered Metabolic Pathways in Plasma and CSF in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Using Metabolomics. 8.
- Wiesmann, M., Jansen, D., Zerbi, V., Broersen, L.M., Garthe, A., and Kiliaan, A.J.** (2013). Improved spatial learning strategy and memory in aged Alzheimer A β PP^{swe}/PS1^{dE9} mice on a multi-nutrient diet. *J. Alzheimers. Dis.* 37, 233–245.
- Zerbi, V., Jansen, D., Wiesmann, M., Fang, X., Broersen, L.M., Veltien, A., Heerschap, A., and Kiliaan, A.J.** (2014). Multinutrient diets improve cerebral perfusion and neuroprotection in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 35, 600–613.