

AVIS

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

relatif à l'évaluation des justificatifs concernant les modifications apportées à la formulation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de phénylcétonurie chez les enfants de 6 mois à 10 ans

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le lundi 24 octobre 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant les modifications apportées à la formulation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de phénylcétonurie chez les enfants âgés de 6 mois à 10 ans.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires spécifiques définies dans le décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms). Selon les dispositions de cet arrêté, les teneurs en vitamines et substances minérales ne doivent pas dépasser les valeurs maximales spécifiées, sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées.

Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation. Il est destiné à compléter le régime des nourrissons et enfants de 6 mois à 10 ans souffrant de phénylcétonurie. La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire de transmission autosomique récessive, due à une mutation du gène de la phénylalanine hydroxylase, enzyme assurant la synthèse de tyrosine à partir de la phénylalanine. L'accumulation de phénylalanine et du produit de son oxydation - l'acide phénylpyruvique - est toxique pour le système nerveux central. Le traitement diététique de cette maladie consiste à contrôler l'apport alimentaire en phénylalanine dès la période néo-natale afin de fournir la quantité de phénylalanine nécessaire à la synthèse protéique tout en maintenant la concentration sanguine à un niveau bas (entre 2 et 5 mg/dL jusqu'à 10 ans).

Le produit contient un mélange d'acides aminés de la série L sans phénylalanine, et enrichi en glucides, en vitamines, et minéraux. Les modifications apportées à la formulation du produit expertisé par l'Afssa en 2006 comprennent une augmentation des teneurs en vitamines, en minéraux et en oligo-éléments, et l'élargissement de la tranche d'âge de 6 mois à 1 an et de 8 à 10

ans. Dans son avis 2006-SA-0079 (Afssa, 2006), l'Afssa émettait un avis favorable pour l'utilisation du produit chez les enfants de plus de 8 ans et les adolescents, car les apports en vitamine A étaient inférieurs aux limites de sécurité, et l'utilisation du produit chez les adultes et les femmes enceintes n'était pas préconisée.

Des compléments d'information ont été demandés au pétitionnaire le 12 décembre 2011, notamment pour préciser la composition en acides aminés et compléter le dossier justificatif succinct. Après examen par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », de nouveaux justificatifs ont été demandés le 21 mai 2012.

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 19 avril 2012 et le 20 septembre 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Composition du produit

Composition en macronutriments

Le produit contient 50 g d'acides aminés pour 100 g. Le pétitionnaire compare les fortes teneurs en acides aminés du produit avec les protéines du lait de femme et avec le profil recommandé par l'Afssa pour les adultes (Afssa, 2007). Il rapporte une étude qui démontre que les acides aminés libres sont plus rapidement absorbés et oxydés que les acides aminés contenus dans une protéine entière (Gropper *et al*, 1993). Cela légitime, selon le pétitionnaire, un apport en acides aminés indispensables supérieur à celui des protéines du lait maternel. Le « CES Nutrition » considère que le lait de femme ne peut constituer une référence que pour les nourrissons et que des éléments chiffrés doivent être apportés pour justifier un dépassement des profils de référence.

Le produit contient également de la carnitine (46 mg/100 g) et de la taurine (92 mg/100 g). Le pétitionnaire indique que chez les patients atteints de phénylcétonurie, le statut de la carnitine peut être altéré pour des raisons métaboliques et alimentaires (Weigel *et al*, 2008). Le pétitionnaire ne justifie pas la supplémentation en taurine du produit.

Le produit apporte 42,9 g de glucides pour 100 g dont 63% sous forme de saccharose, utilisé de manière usuelle dans les Addfms pour masquer en partie le goût métallique des acides aminés.

Le produit ne contient pas de lipides.

Composition en vitamines et minéraux

Les modifications de composition du produit portent sur l'augmentation des teneurs en vitamines C, D, K, B2, acide folique, acide pantothénique, fer, cuivre, iode, et sélénium. Le pétitionnaire rappelle que les régimes des patients atteints de maladies métaboliques sont très restrictifs en aliments naturels, que des carences en vitamines et minéraux sont fréquentes, notamment en sélénium, cuivre, fer, zinc, vitamine B12, et que la biodisponibilité des nutriments synthétiques est inférieure à celle des nutriments contenus dans les aliments naturels. Le pétitionnaire mentionne que les quantités de produit données aux patients dépendent de leur âge, de leur poids, de leur tolérance et des paramètres biologiques. Il donne à titre indicatif des simulations pour les tranches d'âge 1 à 3 ans, 4 à 6 ans et 7 à 9 ans avec des apports de 10 à 30 g d'équivalent protidique par jour (100 g de poudre apportent 41,7 g d'équivalent protidique). Des dépassements des apports nutritionnels conseillés (Afssa, 2001) sont notés pour les vitamines B1, B12, D, K, l'acide pantothénique, le calcium, le phosphore, le fer, et l'iode, sans atteindre les limites de sécurité (EFSA, 2006).

Le CES « Nutrition humaine » considère que le produit étant un aliment incomplet, il convient de connaître les apports nutritionnels journaliers des patients à partir de leur alimentation globale pour justifier la composition du produit.

Il n'y a pas d'explication sur la présence de choline dans les nouvelles formules.

3.2 Données technologiques

Les données technologiques, l'origine des matières premières, le procédé de fabrication, et les caractéristiques physico-chimiques sont fournies par le pétitionnaire.

Le dossier fourni par le pétitionnaire présente des erreurs en utilisant pour les enfants des limites de sécurité proposées pour les adultes.

La durée de vie du produit est de 18 mois.

3.3 Utilisation prévue du produit

Ce qui fait l'originalité du produit proposé par le pétitionnaire est son conditionnement en sachets de 24 g de poudre à reconstituer en fonction de la consistance souhaitée. Il peut être reconstitué sous forme de boisson ou d'entremet (à consommer à la cuillère), selon la quantité d'eau ajoutée.

3.4 Etude réalisée avec le produit

Le dossier ne mentionne pas d'étude réalisée avec le produit. Le surcroît de perte métabolique dû à l'oxydation des acides aminés libres n'est pas chiffré pour justifier les teneurs en acides aminés. Il n'y a pas d'éléments sur les consommations alimentaires des patients. Concernant l'élargissement de la tranche d'âge à partir de 6 mois, le dossier ne présente pas d'éléments concrets sur les pratiques dans les centres de prise en charge. Les articles scientifiques cités ne sont pas fournis dans le dossier et les références fournies devraient être davantage explicitées.

3.5 Etiquetage

Le projet d'étiquetage est conforme à la réglementation. Il est mentionné qu'il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, pour les patients de 6 mois à 10 ans atteints de phénylcétonurie. Il est également indiqué sur l'étiquetage que le produit est soumis à prescription médicale, qu'il ne doit pas être consommé par des sujets en bonne santé, qu'il ne peut constituer la seule source d'alimentation et ne doit pas être utilisé par voie parentérale.

La composition en acides aminés, carnitine et taurine ne figure pas sur l'étiquetage.

3.6 Conclusion du CES

Le CES regrette cependant l'absence d'une argumentation scientifique pour justifier les fortes teneurs en certains nutriments. Le CES considère que le produit convient au traitement diététique de la phénylcétonurie chez les enfants âgés de 6 mois à 10 ans. Le CES demande au pétitionnaire de respecter les lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels examinés par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » (Afssa, 2001).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine ». Elle estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des patients de 6 mois à 10 ans atteints de phénylcétonurie et regrette l'absence de justification des fortes teneurs en certains nutriments.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, maladie du métabolisme des acides aminés, phénylcétonurie, phénylalanine, poudre.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2001) Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels examinés par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », 19 avril 2001, saisine 2001-SA-0098.

Afssa (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française – 3^{ème} édition – Editions Tech&Doc.

Afssa (2006) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales en cas de phénylcétonurie, l'un pour les enfants de 1 à 10 ans et l'autre pour les enfants de plus de 8 ans et les adolescents, 23 novembre 2006, saisine 2006-SA-0079.

Afssa (2007) Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations.

European Food Safety Authority (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA) and Scientific Committee on Food (SCF).

Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB. (1993) Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16: 143-50.

Weigel C., Kiener C, Meier N, Schmid P., Rauh M., Rascher W, Knerr I (2008). Carnitine status in early-treated children, adolescents and young adults with phenylketonuria on low phenylalanine diets. *Ann Nutr Metab* 53: 91-5.