

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 décembre 2013

AVIS

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

relatif à la demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants de plus de 4 ans, des adolescents et des adultes dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (comme la phénylcétonurie ou l'hyperphénylalaninémie)

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 (Dgccrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants de plus de 4 ans, des adolescents et des adultes dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (comme la phénylcétonurie ou l'hyperphénylalaninémie).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires définies dans le décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms) et dans l'arrêté du 20 juillet 1977 sur les produits destinés aux régimes nécessitant un apport protidique particulier. Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Il s'agit d'un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, sans phénylalanine, destiné à couvrir les besoins nutritionnels des enfants de plus de 4 ans, des adolescents et des adultes, en cas de phénylcétonurie ou atteints d'hyperphénylalaninémie. Ces pathologies nécessitent en effet la mise en place d'un

régime alimentaire strict qui consiste à limiter la quantité de phénylalanine ingérée par jour pour éviter l'accumulation de l'acide aminé au-delà d'un seuil toxique, tout en couvrant les besoins nutritionnels du patient.

Outre des acides aminés, le produit apporte des glucides, des acides gras essentiels, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments. Il est présenté sous forme de coupelle plastique prête à l'emploi contenant une crème dessert / entremet, à base de jus de fruits, au goût orange ou fruit des bois.

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 » sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Utilisation prévue du produit

Le pétitionnaire indique la quantité maximale de coupelles de produit nécessaires pour compléter les apports recommandés :

- 1 coupelle par jour maximum entre 4 et 10 ans
- 2 coupelles par jour maximum entre 10 et 14 ans
- 3 coupelles par jour maximum après 14 ans

Le pétitionnaire précise que les doses à utiliser sont déterminées sur la base de données individuelles et font l'objet d'une prescription médicale spécialisée. Il ajoute que la prise du produit doit être répartie dans la journée.

3.2 Composition du produit

Chaque coupelle de 109 g apporte 166 kcal, 20 g d'équivalents protéiques, 20,2 g de glucides (majoritairement du saccharose), 0,38 g de lipides et 1 g de fibres. Parmi les lipides, le produit apporte 4,5 mg d'acide linoléique par sachet et 160 mg de DHA (acide docosahexaénoïque), mais pas d'EPA (acide eicosapentaénoïque) ni acide alpha-linolénique. L'ANC en DHA est de 250 mg/j pour les adultes et adolescents, et 125 mg/j pour les enfants de plus de 3 ans (Anses, 2011). Pour l'EPA, un ANC équivalent à celui du DHA a été proposé (250 mg chez l'adolescent et l'adulte, 125 mg après 3 ans), même si le caractère indispensable de l'EPA n'est pas démontré.

Dans les conditions prévues d'utilisation, le produit permet de couvrir de manière satisfaisante le besoin en DHA de ces patients. Le CES « nutrition humaine » estime que la présence de DHA est un avantage nutritionnel important de ce produit pour couvrir les besoins en DHA de ces patients ne consommant pas de poisson.

Le CES « nutrition humaine » déplore toutefois l'absence d'EPA dans le produit, généralement associé au DHA dans les aliments sources d'acides gras polyinsaturés oméga 3 à longue chaîne (comme le poisson gras). L'absence d'EPA dans le produit ne permet ainsi pas d'atteindre la cible de recommandation de 500 mg d'EPA plus DHA.

Le produit contient moins de 5 mg de phénylalanine par coupelle. La comparaison de l'aminogramme du produit avec celui des protéines de référence montre un indice chimique supérieur à 100 attestant, selon le pétitionnaire, de la qualité du mélange d'acides aminés. Le produit contient aussi 88,4 mg/100 g de taurine et 11,8 mg/100 g de carnitine.

Le CES nutrition humaine considère que la faible teneur en phénylalanine du produit (inférieure à 5 mg/100 g) est adaptée à l'alimentation des sujets atteints de phénylcétonurie ou l'hyperphénylalaninémie. Le reste du profil d'acides aminés n'appelle pas de remarques particulières. Les teneurs en acides aminés indispensables sont supérieures à celles de la protéine de référence pour l'enfant et l'adulte. L'intérêt de l'ajout de la taurine et de la carnitine n'est pas étayé, leur caractère indispensable n'étant pas démontrée chez l'enfant et chez l'adulte, mais leur niveau d'adjonction, relativement modéré, n'indique pas de risque en l'état actuel des connaissances.

La composition des minéraux et vitamines du produit est également détaillée.

Des dépassements des limites supérieures réglementaires applicables aux aliments incomplets et prévus dans le tableau 2 de l'arrêté du 20 septembre 2000 sont observés pour la vitamine D (4,8 µg contre 3 µg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), la vitamine PP (4,3 mg contre 3 mg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), la biotine (32 µg contre 7,5 µg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), l'acide folique (72 µg contre 50 µg / 100 kcal prévus dans l'arrêté) et la vitamine B12 (1,1 µg contre 0,7 µg / 100 kcal prévus dans l'arrêté). Les justifications suivantes sont proposées par le pétitionnaire :

En ce qui concerne la vitamine D, le pétitionnaire reconnaît qu'aux doses recommandées, le produit entraîne un dépassement de l'ANC, fixé à 5 µg/j pour toutes les tranches d'âges, quand une coupelle de produit apporte 8 µg de vitamine D (Afssa 2001). Il estime toutefois que les limites de sécurité (25 µg/j entre 4 et 10 ans, 50 µg/j au-delà), (Efsa 2006), ne seront pas dépassées, considérant que le régime exclut les sources de vitamine D comme le poisson. Par ailleurs, il souligne que les recommandations actuelles ne sont pas consensuelles et sont sans doute trop basses : l'Institute of Medicine a fixé une recommandation à 10 µg/j, il est proposé d'augmenter l'apport recommandé à 10 µg/j en Allemagne et à 20 µg/j dans les pays nordiques.

Le CES « nutrition humaine » confirme l'absence de risque de dépassement des limites de sécurité mais considère que les justifications proposées sont peu convaincantes : compte-tenu des incertitudes actuelles sur l'établissement des besoins et recommandations en vitamine D, il semble peu justifié de dépasser la limite supérieure prévue réglementairement, alors que le strict respect de cette même limite (3 µg/100 kcal) aurait permis d'aboutir à des apports de 5 µg entre 4 et 10 ans, 10 µg entre 10 et 14 ans et 15 µg au-delà, qui sont des apports équivalents ou supérieurs aux ANC.

En ce qui concerne la vitamine PP, le pétitionnaire souligne que la teneur du produit n'entraîne pas de risque de dépassement des limites de sécurité. La vitamine PP est apportée sous la forme de nicotinamide pour lequel les limites de sécurité sont fixées à 220, 350, 500, 700 et 900 mg/j pour les tranches 4-6 ans, 7-10 ans, 11-14 ans, 15-17 ans et adultes, respectivement. Le pétitionnaire indique que la teneur du produit permet de couvrir 80 % de l'ANC entre 4 et 10 ans et 100 % de l'ANC au-delà. Il met en avant l'importance de couvrir l'ANC de manière à épargner le tryptophane, acide aminé précurseur de la vitamine PP, pour ne pas limiter la synthèse protéique.

Le CES « nutrition humaine » confirme l'absence de risque de dépassement des limites de sécurité. Il est toutefois peu convaincu par l'argument concernant l'épargne du tryptophane. En effet, il estime qu'un enfant de 10 ans et 32 kg consommant une coupelle ingèrera 414 mg de tryptophane, soit 2,6 fois le besoin moyen en cet acide aminé, défini à 5 mg/kg.j⁻¹ chez l'enfant et l'adulte (Afssa, 2007). Ce rapport apport/besoin s'élève à 3,5 pour un adolescent de 14 ans et 47 kg consommant 2 coupelles et 3,8 pour un adulte de 65 kg consommant 3 coupelles. Le besoin en tryptophane est de ce fait très largement couvert et un apport élevé en nicotinamide pour épargner cet acide aminé n'est pas justifié.

En ce qui concerne la biotine, le pétitionnaire justifie sa teneur par l'éviction des aliments sources de biotine de l'alimentation et l'absence de limite de sécurité pour cette vitamine.

Le CES souligne que la teneur du produit conduit à des apports maximaux de 53,4, 106,8 et 160,2 µg/j pour les tranches 4-10 ans, 10-14 ans et au-delà, alors que les ANC sont respectivement de 20-25, 35-40 et 50 µg/j pour ces tranches d'âge (Afssa 2001). Les recommandations françaises pour cette vitamine étant parmi les plus élevées, ce dépassement ne peut se justifier par la nécessité de respecter des recommandations d'autres pays. Le CES reconnaît que le strict respect de la limite réglementaire (7,5 µg/100 kcal) aurait conduit à un apport maximal de 12,6 µg/j entre 4 et 10 ans, 25,2 µg/j entre 10 et 14 ans et 38 µg/j au-delà, soit moins que l'ANC. Pour autant, le niveau d'adjonction actuel (32 µg/100 kcal) paraît ne reposer sur aucune justification scientifique, un apport équivalent à un ANC pouvant être atteint pour un niveau deux fois moindre.

En ce qui concerne l'acide folique, le pétitionnaire indique que son niveau d'incorporation permet de couvrir 80 % de l'ANC entre 4 et 10 ans, 96 % entre 10 et 14 ans et 100 % au-delà, sans entraîner de dépassement des limites de sécurité. Il mentionne que la teneur a été augmentée de manière à intégrer les besoins de la femme enceinte.

Le CES indique que la comparaison d'apport aux ANC faite par le pétitionnaire n'est pas correcte puisque ceux-ci sont proposés pour les folates alimentaires (Afssa 2001), alors que le produit contient de l'acide folique dont la biodisponibilité est supérieure (on considère que 1 µg d'acide folique est équivalent à 1,7 µg d'équivalent folates alimentaire). Par ailleurs, la consommation de fruits et légumes sources de folates, bien qu'encadrée dans le cadre du régime, n'est nullement exclue. Les patients ont donc d'autres sources de folates dans leur alimentation et l'intérêt de couvrir la totalité des besoins avec le produit n'est pas démontré. Le dépassement des valeurs supérieures réglementaires n'est donc pas justifié. Toutefois, ces niveaux d'apport n'entraînent pas de risque de dépassement de la limite de sécurité.

En ce qui concerne la vitamine B12, le pétitionnaire indique que la teneur du produit (1,9 µg par coupelle) conduit à un dépassement des ANC à tout âge, mais ne fait pas courir de risque, une supplémentation orale de 1 à 5 mg/j sur le long court n'ayant pas montré d'effets délétères. Il indique qu'il n'existe pas de limite de sécurité pour cette vitamine. La vitamine B12 provenant exclusivement d'aliments dont la consommation est exclue par le régime restrictif, il est nécessaire que le niveau d'incorporation puisse permettre de couvrir correctement le besoin. Le strict respect de la limite réglementaire (0,7 µg/100 kcal) aurait conduit à un apport maximal de 1,2, 2,4 et 3,6 µg/j pour les tranches 4-10 ans, 10-14 ans et au-delà.

Le CES indique que l'ANC en vitamine B12 est compris entre 1,1 et 1,4 µg/j pour les enfants de 4 à 10 ans (Afssa 2001). Ainsi, le strict respect de la limite réglementaire aurait conduit à des apports marginalement insuffisants pour cette tranche d'âge. Le niveau d'adjonction de 1,9 µg par coupelle permet de couvrir les

besoins des enfants de 4 à 10 ans, sans suggérer de risque en l'état actuel des connaissances. Le dépassement peut donc être justifié pour assurer la couverture des besoins des patients les plus jeunes.

Le produit contient également de la choline et du myoinositol pour lesquels il n'existe pas de besoin démontré.

Le CES estime que le niveau d'incorporation de ces deux composés (91 et 24,5 mg, respectivement) ne pose pas de problème.

Des dépassements des limites supérieures réglementaires applicables aux aliments incomplets et prévues dans le tableau 2 de l'arrêté du 20 septembre 2000 sont observés pour le magnésium (64,6 contre 25 mg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), le phosphore (166 contre 80 mg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), le fer (3,2 mg contre 2 mg / 100 kcal prévus dans l'arrêté), le zinc (2,4 mg contre 1,5 mg / 100 kcal prévus dans l'arrêté) et le sélénium (16,2 µg contre 10, µg / 100 kcal prévus dans l'arrêté). Les justifications suivantes sont proposées par le pétitionnaire :

En ce qui concerne le magnésium, le pétitionnaire justifie le dépassement par l'existence de déficiences multiples en minéraux rapportées dans une publication d'Acosta *et al.* (1987). Le pétitionnaire indique également que la teneur en magnésium du produit permet d'apporter 82 % de l'ANC entre 4 et 10 ans, 76 % entre 10 et 14 ans et 89 % au-delà.

Le CES considère qu'en l'absence de marqueur consensuel et validé du statut en magnésium, il est difficile de considérer la référence citée par le pétitionnaire. Cependant, compte-tenu de l'éviction de nombreuses sources de magnésium de l'alimentation et d'une limite de sécurité fixée à 700 mg/j pour toutes les tranches d'âges (Efsa 2006), et en dépit de l'autorisation de la consommation de sources telles que les légumes feuilles, il peut paraître acceptable de dépasser la limite réglementaire de 25 mg/100 kcal, comme tel est le cas pour le produit.

En ce qui concerne le phosphore, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire pour le phosphore par la nécessité d'avoir un ratio Ca/P compris entre 1 et 1,5 dans le produit pour faciliter l'assimilation du calcium. Dans ces conditions, une teneur minimale en phosphore de 143 mg/100 kcal aurait été nécessaire pour atteindre ce ratio.

Dans les conditions prévues d'utilisation, la teneur en phosphore du produit permet d'atteindre 60 % de l'ANC entre 4 et 10 ans, 70 % entre 10 et 14 ans et 100 % au-delà. Compte-tenu de l'éviction de la quasi-totalité des bonnes sources de phosphore de l'alimentation, de la teneur limitée en phosphore des légumes et fruits (de l'ordre de 50 mg/100g en moyenne), et d'une limite de sécurité fixée à 2500 mg/j par l'AFSSA (Afssa 2001), ce dépassement de la limite réglementaire paraît acceptable.

En ce qui concerne le fer, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire par l'éviction des meilleures sources de fer du régime, l'existence de déficiences en fer chez les patients atteints de PCU (Acosta *et al.*, 2004), et une moindre biodisponibilité du fer apporté sous forme de sulfate dans le produit par rapport à la biodisponibilité du fer alimentaire. Il indique que dans les conditions d'utilisation prévues, la teneur du produit permet de couvrir 76 % de l'ANC entre 4 et 10 ans et 100 % au-delà. Il souligne que l'EFSA n'a pas fixé de limite de sécurité pour le fer.

Le CES considère ces arguments recevables.

En ce qui concerne le zinc, les mêmes arguments que ceux qui précèdent pour le fer sont apportés par le pétitionnaire pour justifier le dépassement de la limite

réglementaire (éviction des meilleures sources, existence de déficiences, moindre biodisponibilité).

Dans les conditions d'utilisation prévues, la teneur en zinc du produit permet de couvrir 65 % de l'ANC entre 4 et 10 ans, 78 % entre 10 et 14 ans et 100 % au-delà. La limite de sécurité pour le zinc a été fixée à 10 mg entre 4 et 6 ans, 13 mg entre 7 et 10 ans, 14 mg entre 11 et 14 ans, 22 mg entre 15 et 17 ans et 25 mg au-delà (Efsa 2006). La différence entre la quantité apportée par le produit et la limite de sécurité est au minimum de 6 mg entre 4 et 10 ans, 6 mg entre 10 et 14 ans et 10 mg au-delà, ce qui rend a priori peu vraisemblable le risque de dépassement de ces limites, compte-tenu de l'éviction des principales sources de zinc. En conséquence, le CES considère que les justifications proposées par le pétitionnaire sont recevables.

En ce qui concerne le sélénium, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire par l'éviction des aliments riches en protéines, qui constituent les meilleures sources de sélénium, et l'existence d'un statut antioxydant et en sélénium plus faible chez les patients PCU que chez les sujets sains.

Dans les conditions d'utilisation prévues, la teneur en sélénium du produit permet de couvrir 90 % de l'ANC entre 4 et 10 ans et 100 % au-delà. L'apport représenté par le produit reste très inférieur aux limites de sécurité (90 µg entre 4 et 6 ans, 130 µg entre 7 et 10 ans, 200 µg entre 11 et 14 ans, 250 µg entre 15 et 17 ans et 300 µg au-delà) (Efsa, 2006) avec une différence minimale entre la quantité apportée par le produit et la limite de sécurité de 63 µg pour les patients les plus jeunes. En conséquence, le CES considère que les justifications proposées par le pétitionnaire sont recevables.

3.3 Etude réalisée avec le produit

Le dossier présente les résultats d'une étude d'acceptabilité du produit conduite dans 5 pays : la France, l'Irlande, l'Allemagne, l'Italie et les Pays-Bas. Cette étude a été effectuée auprès de 60 volontaires atteints de phénylcétonurie dont 37 % étaient âgés de moins de 16 ans. Les volontaires ont reçu le produit en essai pendant 7 jours selon les recommandations de leur médecin ou diététicien, en remplacement de leur traitement diététique habituel. Il leur a été demandé de renseigner les quantités prescrites et les quantités consommées ainsi que de noter leur avis concernant le goût, l'odeur, la texture du produit et les effets secondaires qu'il aurait pu entraîner. Le produit a été jugé comme attrayant ou très attrayant par 81 % des participants. Le goût, la commodité et l'impression de consommer un produit « normal » ont été appréciés. Soixante sept pourcents des sujets considèrent que le produit pourrait leur rendre la gestion de leur régime plus facile.

Le CES estime que cette étude permet d'apprécier l'acceptabilité du produit.

3.4 Etiquetage

L'étiquetage comprend les mentions obligatoires devant figurer dans le cas d'un ADDFMS, à savoir :

- L'aliment doit être utilisé sous contrôle médical ;
- Ne peut constituer la seule source d'alimentation ;
- A exclure de l'alimentation des personnes en bonne santé ;
- Ne pas administrer par voie parentérale ;
- Se conformer strictement à la prescription médicale ;
- Convient aux enfants à partir de l'âge de 4 ans, aux adolescents et aux adultes, incluant aussi les femmes enceintes (en conjonction avec un supplément standard en acide folique).

Le CES « nutrition humaine » souligne qu'il n'a pas évalué l'adéquation du produit aux besoins spécifiques des femmes enceintes du fait de l'absence de données sur cette population dans le dossier. Ainsi, le CES n'est pas en mesure de déterminer si le produit est adapté aux spécificités des femmes enceintes.

3.5 Conclusion du CES

Le CES estime que le pétitionnaire a fourni des arguments satisfaisants pour justifier les dépassements de limites supérieures réglementaires pour les vitamines et minéraux, sur la base d'estimations d'apport en vitamines et minéraux pour chaque tranche d'âge et du niveau de consommation du produit, exprimé en rapport à l'ANC. Le CES estime que la plupart des justifications sont recevables, mais que quelques niveaux d'adjonction élevés, conduisant à des dépassements importants de ces valeurs réglementaires, restent injustifiés. En revanche, aucun des dépassements en vitamines et minéraux n'est de nature à entraîner de risques nutritionnels pour les patients, dans la mesure où le risque de dépassement des limites de sécurité semble exclu.

Le CES « nutrition humaine » estime que la présence de DHA dans le produit présente un intérêt nutritionnel. Il considère également que l'étude d'acceptabilité est un élément favorable pour apprécier l'intérêt du produit.

Pour conclure, le CES considère que le produit convient à l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie, enfants à partir de l'âge de 4 ans, aux adolescents et aux adultes. En revanche, l'adéquation du produit aux besoins spécifiques de la femme enceinte n'a pas été présentée par le pétitionnaire, et n'a donc pas été évaluée par le CES.

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

Phénylcétonurie, hyperphénylalaninémie, ADDFMS

BIBLIOGRAPHIE

- Acosta, P.B., Stepnick-Gropper, S., Clarke-Sheehan, N., Wenz, E., Cheng, M., Anderson, K., Koch, R. 1987 Trace element status of PKU children ingesting an elemental diet. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 11, 287-292
- Acosta, P.B., Yannicelli S., Singh R.H., Elsas L.J., Modifi S., Steiner R.D. 2004 Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors. *Genet Med*, 6, 96-101
- Afssa 2001. Apports nutritionnels conseillés.
- Afssa, 2007 Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations.
- Anses 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras.
- Efsa. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.