

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 18 septembre 2015

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 mélange liquide prêt à l'emploi, sans phénylalanine, contenant des acides aminés, des glucides et des édulcorants, des vitamines, des minéraux, aromatisé à l'orange ou au cola, destiné à couvrir les besoins nutritionnels des enfants de plus de 3 ans, adolescents et des adultes en cas de phénylcétonurie

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 14 février 2015 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants de plus de 3 ans, des adolescents et des adultes en cas de phénylcétonurie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires définies dans le règlement n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant notamment les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, et dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms).

Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut pas constituer la seule source d'alimentation. Il contient un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, exempt de phénylalanine, enrichi en glucides, acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Il est destiné aux enfants de plus de 3 ans, aux adolescents et aux adultes en cas de phénylcétonurie.

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire 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 repose sur un régime hypoprotidique strict, contrôlé en phénylalanine, visant à fournir la quantité indispensable de phénylalanine nécessaire à la synthèse protéique tout en maintenant la concentration plasmatique de phénylalanine dans des valeurs basses.

Le produit se présente sous la forme d'un liquide prêt à l'emploi conditionné dans des gourdes avec deux aromatisations : saveur orange et saveur cola.

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 4 juillet 2014 et le 5 mars 2015, sur la base des rapports de 2 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 sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise du CES a été réalisée sur la base des informations transmises par le pétitionnaire, au regard des apports nutritionnels conseillés pour la population française (Afssa, 2001), des recommandations d'apports en protéines (Afssa, 2007) et en acides gras (Anses, 2011) et des limites de sécurité pour les vitamines et minéraux préconisées par l'Efsa (2006).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition du produit et intérêt nutritionnel

Composition en macronutriments énergétiques

Chaque bouteille de 60 ml apporte soit 61 kcal (pour la variante saveur orange) soit 64 kcal (pour la saveur cola), 10,1 g d'équivalents protéique, 4,2 g (saveur orange) ou 5 g (saveur cola) de glucides (principalement du saccharose) mais pas de lipides.

Concernant les acides aminés, les analyses fournies par le pétitionnaire attestent de l'absence de phénylalanine dans le produit et la présence de 18 acides aminés dont 8 indispensables. La comparaison de la composition en acides aminés du produit avec la composition de la protéine de référence met en évidence un indice chimique (IC) (hors phénylalanine) à 118, indiquant la bonne richesse relative du mélange d'acides aminés.

Concernant les glucides, le produit apporte peu de glucides (5 g par bouteille de 60 ml), essentiellement sous forme de saccharose qui, d'après le pétitionnaire, permet d'améliorer le goût et la palatabilité. Le produit contient également 2 édulcorants non caloriques (acésulfame K et sucralose) dont l'utilisation n'est pas justifiée par le pétitionnaire.

Le CES regrette l'absence d'oméga 3 à longue chaîne (EPA + DHA), dans la mesure où cet apport n'est pas assuré par ailleurs par le régime de ces patients qui ne comporte pas de poissons. En outre, le CES relève l'absence de réponse à sa demande de complément d'information concernant l'utilisation d'édulcorants dans le produit.

Composition en vitamines et minéraux

Les données fournies par le pétitionnaire mettent en évidence des dépassements des teneurs réglementaires, exprimées pour 100 kcal, pour toutes les vitamines, et pour la plupart des minéraux (sauf sodium, potassium, cuivre). Le pétitionnaire justifie les dépassements par le fait que ces seuils sont calculés en fonction de l'apport énergétique du produit et par la moindre biodisponibilité par rapport à celle des nutriments contenus dans les aliments naturels ainsi que par une compétition au niveau de l'absorption. A l'appui de ces justifications, le pétitionnaire cite la publication de Lammardo et al., (2013). Les auteurs de cette publication estiment qu'il n'est pas pertinent d'exprimer les apports en vitamines et minéraux d'Addfms de type « mélange d'acides

aminés », produits incomplets, au regard de teneurs réglementaires maximales exprimées pour 100 kcal, puisque ces produits fournissent peu d'énergie.

Les tableaux de comparaison des apports en vitamines et minéraux par la consommation seule du produit, exprimée en nombre de bouteilles sachant qu'une bouteille représente un équivalent protéique de 10,1g, par rapport aux apports nutritionnels conseillés (ANC, 2001) pour les différentes tranches d'âge, met en évidence :

- pour les enfants de 4 à 6 ans (et une consommation de 2 bouteilles/j) : les ANC en vitamines sont systématiquement dépassés, allant jusqu'au double de la valeur pour la niacine, sauf pour les vitamines E, C, B2 et B8. Les apports en minéraux sont inférieurs aux ANC sauf pour le phosphore qui le dépasse ;
- pour les enfants de 7 à 9 ans (3 bouteilles/j) : les ANC en vitamines sont souvent dépassés sauf pour les vitamines E, C, B2 et B3. Les apports dépassent 150 % de l'ANC pour les vitamines K, A, D, B9 et B12. Les apports en minéraux sont inférieurs aux ANC sauf pour le phosphore, le fer et le sélénium ;
- pour les enfants de 10 à 12 ans (3 bouteilles/j) : les ANC en vitamines sont dépassés pour les vitamines K, B6 et B12. Les apports peuvent dépasser 150 % de l'ANC pour les vitamines B9, D et B3. Il n'y a pas de dépassement des ANC pour les minéraux ;
- pour les adolescents de 13 à 15 ans (4 bouteilles / jour) : les ANC en vitamines sont dépassés pour les vitamines K, B1 (pour les femmes), B6, B12, B9 et B5. Les apports dépassent les 200% de l'ANC pour les vitamines D et B3. Les ANC en minéraux sont dépassés pour le phosphore et le sélénium ;
- pour les jeunes adultes de 16 à 19 ans (5 bouteilles / jour) : les ANC en vitamines sont dépassés pour les vitamines E, K, B1, B2, B5, B6, B12, B9 et B5. Les apports dépassent les 200 % de l'ANC pour les vitamines D et B3. Les ANC en minéraux sont dépassés pour le calcium, le phosphore, le fer (pour les hommes seulement), le zinc (pour les femmes seulement), l'iode, le chrome et le sélénium ;
- pour les adultes (5 bouteilles par jour) : les ANC sont dépassés sauf pour les vitamines C et B8. Les ANC en minéraux sont dépassés sauf pour le magnésium, le fer, le zinc, le cuivre et le chrome. Les ANC sont dépassés de plus de 200 % pour les vitamines A, D et B3.

Le pétitionnaire ne semble pas avoir converti les apports en acide folique issu de son produit en « équivalent folates » pour pouvoir le comparer à l'ANC qui lui est exprimé en microgrammes de folates alimentaires. Si tel est le cas, les quantités apportées par le produit par rapport à l'ANC pourraient avoir très largement sous-estimées.

Les tableaux présentés ne mettent en évidence aucun dépassement des limites supérieures de sécurité pour toutes les tranches d'âge. Cependant, en ce qui concerne l'acide folique, les apports peuvent atteindre 69 à 83 % des limites supérieures de sécurité en fonction de l'âge concerné. En l'état actuel de l'offre de produits destinés aux patients atteints de phénylcétonurie, il est peu probable que ces patients consomment des produits enrichis conduisant à un dépassement de la limite de sécurité. Néanmoins, il convient de rester attentif dans le cas de patients suivant des régimes élargis et qui pourraient ainsi être amenés à consommer des produits enrichis. Ce point est déjà soulevé par Lammerton et al. (2013) qui attirent l'attention sur ce risque d'excès de supplémentation en acide folique. Enfin, on note que la consommation recommandée pour les 4-6 ans et les 7-10 ans, respectivement de 2 et 3 gourdes/jour, équivaut à la consommation maximale calculée par le pétitionnaire en divisant la limite supérieure de sécurité de l'acide folique par l'apport d'une bouteille.

Le CES estime que les justifications du pétitionnaire concernant les dépassements des ANC sont globalement peu argumentées. Il n'y a toutefois aucun dépassement des limites de sécurité. Le CES remarque que les dépassements des teneurs en vitamines et minéraux fixées par la réglementation sont comparables à d'autres produits déjà commercialisés.

Cependant, le CES estime que la teneur en acide folique est bien supérieure à celle qui permet d'assurer la couverture de l'ANC et qu'elle entraîne un risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité pour certaines tranches d'âge et pour des patients suivant un régime élargi.

Par ailleurs, le CES insiste sur le fait que l'osmolarité du produit étant élevée, un apport hydrique est nécessaire après chaque prise du produit.

3.2. Données technologiques

Les données technologiques concernant les ingrédients, les matières premières et leur conformité, le procédé de fabrication ainsi que des certificats d'analyse microbiologique ou de contaminants, d'analyse du produit fini et de stabilité sont présentés en annexe.

Ce point n'appelle pas de commentaires du CES.

3.3. Utilisation prévue du produit

Les produits sont proposés pour diversifier les formes de prise de mélanges d'acides aminés des patients atteints de phénylcétonurie.

Le pétitionnaire fournit des tableaux modélisant les apports en vitamines et minéraux issus de la consommation de bouteilles recommandée en fonction de l'âge et les comparent aux ANC (2001), mais ne prend pas en compte les apports issus de l'alimentation courante :

- 2 bouteilles pour les 4-6 ans ;
- 3 bouteilles pour les 7-9 ans ;
- 3 bouteilles pour les 10-12 ans ;
- 4 bouteilles pour les 13-15 ans ;
- 5 bouteilles pour les 16-19 ans et adultes.

Les risques de dépassement des limites de sécurité sont évalués pour les mêmes tranches d'âge que celles citées précédemment et le même nombre de bouteilles recommandée, excepté pour les 11-12 ans (consommation recommandée de 3 bouteilles et consommation maximale testée de 4 bouteilles) et les adolescents de 15 ans (consommation recommandée de 4 bouteilles et consommation maximale testée de 5 bouteilles). La consommation est majorée pour estimer le risque de dépassement des limites de sécurité pour ces 2 sous-populations mais est probablement dû à la différence de tranches d'âge considérée par l'Efsa pour l'expression des limites de sécurité.

Le CES note que pour les 3-10 ans, la consommation recommandée est égale à la consommation maximale dans cette tranche d'âge, à cause du risque de dépassement de la limite de sécurité de l'acide folique.

Le CES regrette l'absence de simulation des apports du produit ajoutés à ceux de l'alimentation courante respectant le nombre de parts de phénylalanine moyen pour chaque tranche de population. En l'absence de telles simulations, le CES ne possède pas d'éléments concrets de justification des dépassements des teneurs réglementaires, ni même de justification des teneurs en nutriments du produits.

3.4. Etude réalisée avec le produit

Il n'est pas fait mention de résultats d'essais gustatifs ou d'acceptabilité réalisés ou en cours dans le dossier

Le CES rappelle que l'acceptabilité et la tolérance du produit sont des paramètres déterminants pour l'observance des régimes et l'efficacité de la prise en charge des patients, et des informations à ce sujet sont donc importantes pour l'expertise du produit.

Compte tenu notamment de la très forte osmolarité du produit, il est nécessaire de s'assurer de sa bonne tolérance.

3.5. Etiquetage

Un projet d'étiquetage est présenté en annexe. Il y est indiqué :

- la composition nutritionnelle pour 100 ml de produits ou pour 1 bouteille ;
- qu'il s'agit d'un Addfms ;
- qu'il ne doit être utilisé que sur avis médical (« sous strict contrôle médical ») ;
- que l'indication est la phénylcétonurie et la cible les patients à partir de 3 ans ;
- que le produit ne doit pas être utilisé comme seule source d'alimentation ;
- qu'il faut un verre d'eau après la consommation.

Le CES estime que la consommation maximale de gourdes par tranche d'âge doit être indiquée sur la fiche technique et l'emballage afin d'éviter le risque de dépassement des limites de sécurité pour l'acide folique, en particulier pour les 3-10 ans.

3.6. Conclusion du CES

Le CES note que les dépassements pour les teneurs en vitamines et minéraux ne sont pas entièrement justifiés. Le Comité estime que ces dépassements sont comparables à ceux d'autres produits sur le marché. Par ailleurs, il regrette l'absence de simulation des apports du produit combinés à ceux de l'alimentation courante selon le niveau de consommation de phénylalanine de chaque tranche d'âge.

Parmi les éléments non justifiés, le CES relève les teneurs élevées en acide folique, qui ne permettent pas d'écartier un risque d'apport excessif pour des patients suivant un régime élargi alors que de telles teneurs semblent inutilement élevées pour la couverture du besoin en vitamine B9.

Le CES estime à ce titre que la consommation maximale de gourdes par tranche d'âge devrait être indiquée sur la fiche technique et l'emballage afin de réduire le risque de dépassement des limites de sécurité pour l'acide folique.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que les dépassements pour les teneurs en vitamines et minéraux, par rapport à la réglementation, ne sont pas entièrement justifiés, en particulier pour l'acide folique pour lequel un risque d'apport excessif pour des patients suivant un régime élargi ne peut être écarté.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande que la consommation maximale de gourdes par tranche d'âge soit indiquée sur la fiche technique et l'emballage afin de réduire le risque de dépassement des limites de sécurité pour l'acide folique.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine, liquide.

BIBLIOGRAPHIE

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

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

Anses (2011). Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise saisine n° 2006-SA-0359.