

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 septembre 2015

## **AVIS**

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

**relatif à l'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**

---

*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 9 avril 2014 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes 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 et est responsable d'une encéphalopathie sévère en l'absence de charge néonatale précoce. 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 café et saveur agrumes.

## 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 22 janvier 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](http://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 (Efsa, 2006).

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

### 3.1 Composition du produit et intérêt nutritionnel

#### **Composition en macronutriments**

Le produit contient 11,5 g d'équivalent protéique pour 100 ml, soit 15 et 20 g pour des conditionnements de 130 et 174 ml, respectivement.

Selon le pétitionnaire, le produit est exempt de phénylalanine. Cependant, les fiches techniques fournies en annexe indiquent que le produit contient une faible quantité de caséine utilisée comme absorbant dans l'encapsulation de l'huile de thon. Considérant une teneur moyenne en phénylalanine de 5,4% dans la caséine, 130 ml et 174 ml de produit seraient susceptibles d'apporter respectivement 0,43 et 0,58 « part » de phénylalanine (une part étant égale à 20 mg). Le produit ne serait donc pas exempt de phénylalanine, et une telle quantité de phénylalanine dans le produit doit être clairement indiquée dans la composition nutritionnelle du produit.

#### **Le CES demande une analyse après hydrolyse du produit fini afin de connaître sa teneur exacte en phénylalanine.**

Le produit présente des teneurs en acides aminés indispensables très élevées par rapport au profil établi sur la base des besoins pour l'enfant et l'adulte. L'argument avancé selon lequel ces teneurs seraient justifiées par l'importance de l'oxydation n'est pas recevable. Le niveau d'oxydation des acides aminés est déterminé par l'apport de l'acide aminé indispensable le plus limitant, la phénylalanine et il est possible de satisfaire les besoins protéiques des sujets en apportant des quantités plus raisonnables d'acides aminés indispensables et en sollicitant moins l'uréogénèse. La composition en acides aminés du produit répond cependant aux besoins des patients atteints de phénylcétonurie.

Le produit contient aussi de la L-carnitine et de la taurine. Aucun de ces deux nutriments n'est indispensable chez l'enfant et l'adulte et il n'y a pas d'éléments dans le dossier pour justifier leur adjonction.

La valeur énergétique du produit (56 kcal/100 ml) est faible. De fait, la présence d'édulcorants dans le produit (sucralose et acésulfame de potassium) n'est pas justifiée alors qu'un complément énergétique pourrait être intéressant, en particulier chez les enfants.

Le produit contient 0,4 g de lipides pour 100 ml dont 0,1 g d'acides gras saturés et 0,2 g d'acides gras polyinsaturés. Il contient 77 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA) et 18 mg d'acide eicosapentaénoïque (EPA) pour 100 ml ce qui permet d'assurer pour le DHA un apport de 133 mg entre 4 et 6 ans, 200 mg entre 7 et 9 ans, 268 mg entre 10 et 12 ans et 334 mg au-delà, ce qui correspond à des niveaux légèrement supérieurs aux recommandations proposées par l'Anses en 2011, et bien supérieurs aux apports constatés dans la population française.

**Le CES apprécie la présence d'EPA et de DHA pour couvrir les apports nutritionnels conseillés (Anses, 2011).**

Le DHA et l'EPA sont apportés sous la forme d'une huile de thon raffinée, avec des antioxydants. Le ratio entre tocophérol et DHA dans l'ingrédient n'est pas indiqué. Le pétitionnaire fournit un certificat attestant que la concentration en DHA à l'issue de la période maximale de stockage reste supérieure à la valeur d'étiquetage et que la concentration en peroxydes est inférieure à 0,5 meq/kg. Cependant le certificat ne fait pas état d'une « période maximale de stockage », mais de « Peroxide Value at the end of shelf life », sans préciser si cette « shelf life » correspond à la date limite de consommation.

**Le CES souhaite que soit précisée la durée de stockage à l'issue de laquelle ont été mesurées les teneurs en acide docosahexaénoïque et en peroxydes.**

**Composition en vitamines et minéraux**

Pour toutes les vitamines, on observe un dépassement très net des limites réglementaires. Le pétitionnaire justifie les dépassements pour 100 kcal par le fait que ces seuils sont calculés en fonction de l'apport énergétique du produit et qu'ils ne sont pas appropriés aux mélanges d'acides aminés qui n'apportent que peu d'énergie par rapport aux besoins des patients, ce qui est un argument recevable.

Dans un tableau, le pétitionnaire compare la quantité prescrite pour les tranches d'âge 4-6 ans, 7-9 ans, 10-12 ans et les adultes aux apports nutritionnels conseillés (ANC) et aux limites de sécurité européennes et américaines.<sup>1</sup>

**En l'absence de données pour les enfants de 3 ans et les adolescents, le CES ne peut pas se prononcer sur l'adéquation du produit pour ces tranches d'âge.**

Pour les autres tranches d'âge, la comparaison fournie montre que les apports du produit sont compris entre 60 et 150% des ANC pour les vitamines A, E, C, B1, B2, PP, B5, B6 et B9, sans risque de dépassement de la limite de sécurité, quand elle existe. Les niveaux d'apports sont plus élevés (de deux à cinq fois l'ANC, selon l'âge et la vitamine) pour les vitamines D, K, B8 et B12, sans risque de dépassement de la limite de sécurité, quand elle existe. Dans le cas de la vitamine D et de la vitamine K, l'existence de recommandations plus élevées que celles proposées par l'Afssa en 2001 peuvent justifier le niveau d'incorporation dans le produit. Dans le cas de la vitamine B8, le niveau d'incorporation n'est pas justifié par des recommandations différentes selon les autorités nationales ou internationales. Il a été suggéré que l'utilisation de la biotine serait moins efficace chez les patients PCU, pouvant conduire à l'apparition de dermatite séborrhéique ou d'eczéma, nécessitant des apports plus élevés en biotine chez ces patients. Une étude a montré que la phénylalanine à une concentration supérieure à 20 mg/dL (1200 µmol/L) réduit de moitié l'activité biotinidase *in vitro* (Schulpis *et al.*, 1998) et que les patients PCU ne suivant pas strictement leur régime et ayant des concentrations plasmatiques élevées en phénylalanine sont plus à risque de dermatite séborrhéique et ont une activité biotinidase réduite par rapport à des patients PCU présentant une bonne observance au régime, en dépit d'apports et de concentration plasmatique en biotine similaires. Les auteurs en concluent qu'une supplémentation en biotine des patients est vraisemblablement sans intérêt.

**Le CES estime que le dépassement de la valeur maximale spécifiée dans l'arrêté du 20 septembre 2000 n'est pas justifié pour la biotine.**

Les teneurs en potassium, chlorures, calcium, phosphore, magnésium, fer, cuivre, zinc, iode, molybdène, chrome et sélénium sont supérieures aux spécifications de l'arrêté du 20 septembre 2000. Le pétitionnaire justifie ces dépassements par la nécessité de couvrir au mieux les besoins des patients, dont les apports sont limités en raison du caractère très restrictif du régime.

<sup>1</sup> Le pétitionnaire ne cite pas de références précises.

Par ailleurs, les apports dus au produit sont compris entre 67 et 160 % des ANC pour tous les minéraux.

Pour le zinc, la seule utilisation du produit conduit à un dépassement de la limite de sécurité européenne pour l'âge de 10 ans. Entre 4 et 9 ans, la consommation du produit ne laisse qu'une faible marge (2 mg) par rapport à cette limite, ce qui rend possible des dépassements ponctuels même si les aliments courants « autorisés » dans le cadre du régime restrictif imposé aux sujets atteints de PCU sont généralement pauvres en zinc. Cependant, il faut noter que le ratio zinc/cuivre du produit est satisfaisant (égal à 10) ce qui limite le risque de dégradation du statut cuprique du fait d'un apport excessif en zinc.

**Le CES estime que la teneur en zinc trop élevée entraîne un risque élevé de dépassement de la limite de sécurité (Efsa, 2006) pour certaines tranches d'âge.**

Pour le magnésium, les limites de sécurité américaines sont dépassées pour la tranche d'âge 4-6 ans et 7 ans (125 mg et 188 mg contre 110 mg), mais pas les limites européennes fixées à **250 mg/j (et non à 700 mg/j comme mentionné par erreur dans le dossier)**. La quantité recommandée dépasse néanmoins les limites européennes dans le cas des adultes.

**Le CES estime que la teneur en magnésium est trop élevée car elle entraîne un risque élevé de dépassement de la limite de sécurité (Efsa, 2006) pour certaines tranches d'âge.**

### 3.2 Données technologiques

Le dossier fourni par le pétitionnaire est succinct. Les ingrédients ne sont pas listés et leurs fiches techniques sont insérées, sans être numérotées, au milieu du dossier. Les références bibliographiques mentionnées ne sont pas jointes au dossier.

Le dossier comprend les données technologiques (matières premières, procédés de fabrication et contrôles qualité, conditionnement et durée de conservation).

### 3.3 Utilisation prévue du produit

Une des originalités du produit réside dans sa forme liquide tandis que la plupart des produits analogues sous forme de gourdes ont des consistances solides ou pâteuses. Or le pétitionnaire compare son produit à des produits commercialisés sous forme de poudre, et uniquement sur le profil en acides aminés.

**Le CES signale que le pétitionnaire n'apporte pas d'éléments de comparaison à des produits disponibles sur le marché sous forme de gourdes prêtes à l'emploi, ce qui est préjudiciable à l'expertise.**

### 3.4 Etude réalisée avec le produit

Le dossier ne présente aucun résultat concernant l'acceptabilité ou la tolérance du produit. Le pétitionnaire précise que des tests d'évaluation sont en cours dans les centres de références de maladies héréditaires du métabolisme.

**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 en particulier de la très forte osmolarité du produit, il est nécessaire de s'assurer de sa bonne tolérance.

### 3.5 Etiquetage

Le pétitionnaire présente un projet d'étiquetage du produit difficilement lisible, en particulier pour la composition du produit. Il est bien précisé qu'il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire, et qu'il ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation. Il est mentionné l'indication (pour les besoins nutritionnels en cas de phénylcétonurie) et la cible (enfants de plus de 3 ans) ainsi que la composition nutritionnelle pour 100 g de produit. L'étiquetage recommande de boire un verre d'eau après la consommation du produit.

**Le CES demande que la teneur exacte en phénylalanine du produit soit mentionnée sur l'étiquetage.** En effet, cette information doit être prise en compte dans le calcul des apports en phénylalanine des patients, en particulier chez les enfants.

### **3.6 Conclusion du CES**

**Le produit contient des teneurs élevées en zinc et en magnésium qui entraînent un risque élevé de dépassement de la limite de sécurité pour certaines tranches d'âge. Par ailleurs, le dossier manque d'informations en particulier pour juger de l'adéquation du produit pour couvrir les besoins nutritionnels des enfants de 3 ans et les adolescents, ainsi que de l'acceptabilité et de la tolérance du produit. Des précisions doivent être apportées sur la teneur en phénylalanine.**

**A partir des données du dossier, le CES « Nutrition humaine » conclut que le produit ne convient pas aux besoins nutritionnels des enfants de plus de 3 ans, des adolescents et des adultes en cas de phénylcétonurie.**

## **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 ».

Marc Mortureux

### **MOTS-CLES**

Addfms, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine, liquide.

### **BIBLIOGRAPHIE**

Afssa (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française – 3<sup>ème</sup> 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.

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).

Schulpis KH, Nyalala JO, Papakonstantinou ED, Leondiadis L, Livaniou E, Ithakisios D, Georgala S. 1998. Biotin recycling impairment in phenylketonuric children with seborrheic dermatitis. Int J Dermatol 37, 918-921.