

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 septembre 2023

AVIS

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

**relatif à l'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire
destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins
nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme
des acides aminés notamment la 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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 2 décembre 2021 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 d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la phénylcétonurie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) dans le cadre de la prise en charge de la phénylcétonurie. Il s'agit d'une poudre constituée de glycomacropéptide (GMP) hautement purifié, enrichie en acides aminés, vitamines et minéraux, et d'une souche de *Bacillus coagulans*. Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans atteints de phénylcétonurie.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 relatif aux DADFMS et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Ce produit appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au point 1c de l'article 2 du règlement (UE) n°2016/128.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion d'un rapport initial rédigé par un rapporteur lors de la séance du 10 novembre 2022. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 3 février 2023.

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 publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire ainsi que sur les références nutritionnelles actualisées (Anses 2021), sur les limites de sécurité pour les vitamines et les minéraux (Efsa 2006) et sur les références nutritionnelles pour le phosphore (Efsa 2015) préconisées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en sachet de 15 g. Le goût est décrit comme « neutre lacté ». Le produit peut être incorporé à des boissons ou aliments à faible teneur en protéines. D'après le pétitionnaire, il peut être plus généralement ajouté à d'autres aliments destinés aux patients atteints de phénylcétonurie, en tant que supplément protéique.

Le pétitionnaire précise que le produit doit être consommé sous contrôle médical et selon les quantités indiquées dans le cadre du régime prescrit.

Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

L'osmolalité du produit est égale à 206 mosmol/kg sans préciser les conditions dans lesquelles cette osmolalité a été calculée.

Le CES « Nutrition humaine » estime que les conditions d'évaluation de l'osmolalité, nécessaire pour évaluer la tolérance digestive du produit, sont manquantes.

Néanmoins, le CES note que la valeur d'osmolalité indiquée par le pétitionnaire est compatible avec une bonne tolérance digestive.

3.1.2. Population cible

Le produit est destiné aux enfants de plus de 3 ans et aux adultes atteints de phénylcétonurie. Le cas particulier des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie n'est pas évoqué dans le dossier.

Le CES « Nutrition humaine » considère que la population cible du produit est bien définie. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle n'est pas la cible du produit.

3.1.3. Composition nutritionnelle et comparaison avec les valeurs réglementaires

Un sachet de 15 g apporte 50 kcal, 10 g d'équivalent protéique, 0,6 g de lipides et 0,4 g de glucides, des vitamines et des minéraux. Il contient aussi de la choline et un probiotique.

Apports en protéines et en acides aminés

Le GMP est la source de protéines dans le produit. Le pétitionnaire indique également que sont ajoutés cinq acides aminés : l'histidine, le tryptophane, la leucine, l'arginine et la tyrosine en justifiant l'intérêt de leur ajout. La liste des ingrédients mentionne aussi l'ajout de glycine et d'acétate de lysine.

Le CES « Nutrition humaine » note que le pétitionnaire ne justifie pas l'intérêt des ajouts en glycine et lysine dans le produit.

Le produit est déclaré comme contenant un équivalent protéique de 67 g pour 100 g. Le profil en acides aminés et notamment les teneurs en histidine, isoleucine, leucine, lysine, phénylalanine + tyrosine (apporté à près de 99 % sous forme de tyrosine), thréonine, tryptophane et valine du produit sont supérieures aux références proposées par l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (FAO 2013).

Pour la méthionine + cystéine, deux acides aminés soufrés, la teneur est très inférieure à celle du profil de référence FAO/OMS de 3 ans à l'âge adulte (1,04 g/100 g de protéines contre 2,30 g/100 g de protéines). Pour compenser cette teneur insuffisante en acides aminés soufrés dans le produit, l'apport protéique provenant de la consommation d'aliments autorisés, qui représente entre 15 % et 30 % de l'apport protéique total, les aliments autorisés devraient avoir une teneur en acides aminés soufrés d'au moins 4,9 g/100 g de protéines, ce qui est très supérieur aux teneurs connues pour ces aliments (généralement inférieures à 3,5 g/100 g de protéines).

Pour les populations d'adolescents de 15 à 17 ans et pour les hommes adultes, le pétitionnaire propose, à partir de ses simulations, d'accompagner la consommation du produit par un autre mélange en acides aminés, dépourvu de phénylalanine mais riche en acides aminés soufrés.

Le profil en acides aminés de l'apport protéique provenant des deux produits associés dans les proportions suggérées par le pétitionnaire a été également comparé à celui proposé par la FAO et l'OMS. Le profil en acides aminés soufrés des mélanges proposés par le pétitionnaire reste insuffisant pour les adolescents (1,65 g/100 g de protéines contre 2,30 g/100 g) et dans une moindre mesure pour les hommes adultes (2,10 g/100 g contre 2,30 g/100 g). Le pétitionnaire ne fournit aucune simulation similaire pour les femmes adultes.

Le CES « Nutrition humaine » souligne que les teneurs en méthionine et en cystéine telles qu'indiquées par le pétitionnaire ne permettent pas un apport suffisant en ces deux acides aminés soufrés pour les patients atteints de phénylcétonurie. Ainsi, pour l'ensemble de la population cible, le seul produit du pétitionnaire consommé avec les aliments autorisés ne suffit pas à fournir la quantité nécessaire de ces deux acides aminés. Une autre source de protéines doit donc être consommée par le patient pour espérer atteindre un apport suffisant en méthionine et cystéine.

La consommation du produit du pétitionnaire dans les conditions suggérées pourrait donc affecter négativement le renouvellement protéique de l'ensemble de la population cible.

Apports en glucides et en fibres

Le pétitionnaire indique que le produit contient 0,6 g de fibres et 2,4 g de glucides, dont 0,8 g de sucres, pour 100 g.

Le CES « Nutrition humaine » note que la liste des ingrédients fournie par le pétitionnaire ne mentionne pas l'origine des sucres. En outre, il note des incohérences dans les tableaux de composition entre les valeurs pour 15 g et 100 g de produit fournies par le pétitionnaire.

Apports en lipides

Le produit apporte 4,2 g de lipides pour 100 g dont 167 mg sous forme d'acide docosahexaénoïque (DHA) provenant d'une huile de microalgue. Un sachet de 15 g de poudre permet par conséquent d'apporter 25 mg de DHA.

Dans les conditions d'usage décrites dans les simulations fournies par le pétitionnaire, les apports en DHA du produit sont de 43 mg/j à l'âge de 3 ans, 45 mg/j de 4 à 6 ans, 67 mg/j de 7 à 10 ans et 125 mg/j à l'âge adulte. Ces apports sont inférieurs aux références nutritionnelles en DHA, qui sont de 70 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans, 125 mg/j pour les enfants de 3 à 9 ans, et de 250 mg/j pour les adultes (Anses 2011).

Le CES « Nutrition humaine » relève que les aliments vecteurs de DHA sont exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie et que la teneur en DHA du produit ne suffit pas à pallier l'absence des aliments vecteurs. Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle un complément de DHA.

Apports en vitamines et minéraux

La comparaison de la composition en vitamines et minéraux du produit aux limites maximales (exprimées en µg/100 kcal) prévues par le règlement délégué (UE) n°2016/128 fait apparaître un dépassement systématique pour tous les composés, à l'exception du cuivre (209 µg/100 kcal pour une limite à 500 µg/100 kcal). Dans le cas du fer, le dépassement de la

limite réglementaire conduit, par simulations, à des apports compris entre 1,5 et 2,9 fois les références nutritionnelles définies pour la population générale selon l'âge et le sexe. Le pétitionnaire indique que le dépassement de la limite réglementaire se justifie par l'éviction du régime des patients des aliments contenant du fer héminique (viande, charcuterie, certains poissons).

Le CES « Nutrition humaine » considère que ces dépassements sont en grande partie liés à la faible teneur en énergie du produit quasiment dépourvu de glucides et de lipides. Dans ce cas, un apport additionnel de vitamines et minéraux pour compenser les effets de l'exclusion du régime de certains aliments peut en effet conduire à dépasser les limites réglementaires d'adjonction. C'est le cas notamment du fer dont la biodisponibilité, du fait du régime des patients, est plus faible que celle du fer consommé par la population générale, et nécessite donc des apports plus élevés pour couvrir les besoins nutritionnels de patients. De plus, d'après les simulations présentées par le pétitionnaire, il n'y a pas de dépassement des limites supérieures de sécurité, quand elles existent.

Cependant, dans le cas de la vitamine B3, le pétitionnaire n'a pas tenu compte dans les estimations d'apport, de la contribution du tryptophane dont le métabolisme conduit à la synthèse d'acide nicotinique, avec un rendement de 1 mg d'acide nicotinique pour 60 mg de tryptophane (Horwitt, Harper, and Henderson 1981). Dans ces conditions, la teneur réelle en équivalent niacine (vitamine B3 préformée + tryptophane/60) est 1,78 fois supérieure à celle décrite par le pétitionnaire et au total les apports des patients sont environ 1,5 fois supérieurs à ceux estimés dans les simulations. La prise en compte du tryptophane conduit donc à un dépassement de la limite réglementaire non justifié par le pétitionnaire.

Le dépassement des limites réglementaires d'adjonction pour les vitamines C, K, A et E n'est pas justifié.

Le CES « Nutrition humaine » note enfin que la teneur en phosphore (P) du produit est trop élevée par rapport à celle en calcium (Ca). En effet, cette dernière est fortement réduite par l'éviction de la plupart des aliments sources de Ca du régime, ce déséquilibre entre P et Ca conduit à des ratios [Ca]/[P] des régimes simulés proches de 0,67, ce qui est bien inférieur au ratio minimum de 1,4 recommandé par l'Efsa pour permettre un bon renouvellement osseux (Efsa 2015).

Apports en autres constituants

La choline est également présente dans le produit du pétitionnaire (99 mg/100 g). L'Académie nationale de médecine américaine (IOM 1998) et l'Efsa (Efsa 2016) ont reconnu le caractère indispensable de la choline. Les aliments sources de choline sont pour la plupart exclus de l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie et les simulations fournies par le pétitionnaire montrent un apport total en choline compris entre 35 % et 60 % des apports satisfaisants (AS) fixés par l'Anses aux différentes tranches d'âges (Anses 2021).

Le produit contient également un probiotique, un *Bacillus coagulans*. Le pétitionnaire justifie l'ajout de ce probiotique par la volonté d'améliorer la digestibilité des glucides et des protéines du produit et par le fait que l'Efsa a inclus cette souche dans la liste des bactéries considérées comme ne posant pas de problèmes de sécurité (Efsa 2019).

Le CES « Nutrition humaine » estime que les justifications apportées par le pétitionnaire pour l'ajout de ce probiotique sont insuffisantes car les glucides sont quasiment absents du produit et les protéines s'y trouvent sous forme d'acides aminés libres ou de GMP, un peptide issu de la caséine dont la digestibilité est élevée.

3.1.4. Comparaisons avec les autres produits sur le marché

Le pétitionnaire fournit une comparaison de son produit avec huit produits concurrents. Sept d'entre eux sont à base de mélange d'acides aminés et un seul est à base de GMP.

Le CES « Nutrition humaine » note que, par rapport aux produits existants et pour une même quantité de protéines, le produit du pétitionnaire apporte moins de sucres. Il est aussi le plus riche en vitamine C. Par contre, il apporte moins de DHA que tous les produits concurrents.

3.1.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire a mené une étude de tolérance digestive, palatabilité et adhésion réalisée avec le produit chez quatorze patients âgés de 19 à 48 ans. Les participants ont pu comparer plusieurs produits à base de GMP avec le produit du pétitionnaire.

Même si les principaux résultats sont positifs en terme d'appréciation, plus de 20 % des patients ont rapporté un effet secondaire d'ordre digestif lié à la consommation du produit du pétitionnaire.

Le pétitionnaire mentionne également l'existence d'une étude multicentrique randomisée ouverte, visant à montrer la supériorité des produits à base de GMP par rapport aux mélanges d'acides aminés lors de la reprise du traitement chez des patients adultes atteints de phénylcétonurie. Cette étude comporte notamment un suivi des concentrations plasmatiques en phénylalanine et des mesures de densité minérale osseuse. Ces résultats ne sont toutefois pas disponibles dans le dossier du pétitionnaire.

En l'absence de données disponibles, le CES « Nutrition humaine » ne peut se prononcer sur la capacité du produit à permettre le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine dans les intervalles souhaités et celui de la densité minérale osseuse des patients.

3.1.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques de tous les ingrédients, à l'exception de celle de la choline. Il indique qu'avant son ouverture, le produit a une durée de conservation de 15 mois à température ambiante et qu'après l'ouverture, il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24 heures. Les résultats de l'étude de stabilité fournis à l'appui de ces informations ne mentionnent pas les conditions de réalisation de l'étude de stabilité (durée, température).

Le CES « Nutrition humaine » relève que les justificatifs apportés par le pétitionnaire pour attester la stabilité de sa composition nutritionnelle sont incomplets et ne permettent pas de valider la durée de conservation à température ambiante avant l'ouverture du produit.

3.1.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS. Il mentionne, dans le tableau de composition, la présence de 10 mg de phénylalanine par sachet de produit.

Le CES « Nutrition humaine » estime que le projet d'étiquetage pourrait indiquer le besoin d'une complémentation en DHA notamment pour les enfants. Il devrait aussi indiquer la présence de choline et de sucres dans la liste des ingrédients.

De plus, en l'absence d'éléments sur les femmes enceintes ou allaitantes, le CES « Nutrition humaine » considère qu'elles ne font pas partie de la population cible. Cette information devrait figurer sur le projet d'étiquetage.

3.1.8. Conclusion du CES « Nutrition Humaine »

Le produit est une DADFMS destinée à la prise en charge des patients de plus de 3 ans atteints de phénylcétonurie. En l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES « Nutrition humaine » n'a pas pu évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle n'est pas la cible du produit.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les teneurs en acides aminés soufrés (méthionine et cystéine) du produit sont insuffisantes pour couvrir les besoins de la population cible, que le produit soit utilisé seul ou en association avec les autres produits proposés par le pétitionnaire dans son dossier.

Le CES souligne que la teneur en DHA du produit ne permet pas d'atteindre les valeurs de référence nutritionnelle pour cet acide gras polyinsaturé dans le régime de toute la population cible. Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle un apport complémentaire de DHA pour les patients.

Le CES « Nutrition humaine » estime que les dépassements des limites réglementaires d'adjonction, constatés pour toutes les vitamines et tous les minéraux (à l'exception du cuivre), se justifient par la faible teneur en énergie du produit et la nécessité d'atteindre des apports proches des références nutritionnelles aux différents âges. Le CES « Nutrition humaine » observe également que les dépassements des limites réglementaires d'adjonction aboutissent à des niveaux d'apports très élevés pour les vitamines B3, C, K, A et E sans justification de tels niveaux, même si les limites supérieures de sécurité ne sont pas dépassées pour ces nutriments, quand elles existent.

Pour le phosphore, le CES « Nutrition humaine » considère enfin que la teneur du produit conduit à des ratios molaires [Ca]/[P] très déséquilibrés dans le produit et dans le régime des patients, qui pourraient sur le long terme affecter leur densité minérale osseuse.

En conclusion, le CES « Nutrition humaine » considère que le produit proposé ne convient pas aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans atteints 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 » et estime que le dossier ne permet pas de démontrer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients de 3 ans et plus atteints de phénylcétonurie.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine
FSMP (Food for special medical purposes), metabolic disease, phenylketonuria, phenylalanine.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Saisine 2006-SA-0359.* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>.
- Anses. 2021. *Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux. Rapport d'expertise collective. Saisine 2018-SA-0238.* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>.
- Efsa. February 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.* https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerabl_euil.pdf.
- Efsa. 2015. *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus.* <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185>.
- Efsa. 2016. *Dietary Reference Values for choline.* <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
- Efsa. 2019. *Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to Efsa 10: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2019.* Efsa. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32626372>. e05753.
- FAO. 2013. *Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO expert consultation.* <https://www.fao.org/ag/humannutrition/35978-02317b979a686a57aa4593304ffc17f06.pdf>.
- Horwitt, M. K., A. E. Harper, and L. M. Henderson. 1981. "Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents." *Am J Clin Nutr* 34 (3): 423-7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.423>.
- IOM. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline .* <https://doi.org/10.17226/6015>.