

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 novembre 2018

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation des justificatifs d'emploi d'une denrée alimentaire destinés à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants à partir de 3 ans et jusqu'à l'âge adulte 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 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 lundi 19 décembre 2016 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 d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants à partir de 3 ans et jusqu'à l'âge adulte en cas de phénylcétonurie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Le produit présenté par le pétitionnaire est constitué de glycomacropéptide (GMP, peptide issu de l'hydrolyse de la κ -caséine) additionné de quelques acides aminés, de vitamines et de minéraux. Il est destiné aux enfants à partir de 3 ans et jusqu'à l'âge adulte en cas de phénylcétonurie.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, ainsi qu'au décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Le produit répond au point 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000, point relatif aux « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation ».

Ce dossier suit les lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, énoncées dans l'avis de l'Anses d'août 2015. Le pétitionnaire base ses recommandations sur le document de la Haute Autorité de santé de 2010 qui est en cours de révision.

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 relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 13 avril 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 4 octobre 2018.

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 de l'Anses (www.anses.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, sur les références nutritionnelles actualisées (Anses, 2016) et sur les limites de sécurité pour les vitamines et minéraux préconisées par l'Efsa (Efsa, 2006).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

Le produit se présente sous forme de sachets de poudre de 49 g (conditionnés en boîtes de trente sachets). Chaque sachet est à diluer dans de l'eau à consommer en tant que boisson (environ 120 ml d'eau pour un sachet de poudre) ou pouvant être incorporé en tant qu'ingrédient dans une recette. Le pétitionnaire mentionne, en effet, une possible incorporation dans des recettes dans le dossier (mais pas sur l'étiquetage ni sur la fiche produit). Aucune précision n'est apportée dans le dossier sur cette possibilité et donc si le produit complet (et non pas seulement le GMP) conserverait ses propriétés nutritionnelles (en particulier ses vitamines) dans une recette s'il est soumis à la chaleur.

Le CES « Nutrition humaine » relève que le pétitionnaire n'apporte pas de précisions sur l'incorporation du produit sous forme d'ingrédient dans une recette, ce qui suscite une interrogation sur la stabilité à la chaleur.

Le pétitionnaire indique que la teneur en phénylalanine (0,47 mg/g) doit être prise en compte pour déterminer la dose à consommer et que celle-ci ainsi que la fréquence de consommation recommandée doivent être établies par un médecin en fonction de l'âge, du poids et du niveau d'activité. Dans les simulations présentées en annexe du dossier, la posologie varie de 1,5 à 3,5 sachets en fonction des âges.

Le CES « Nutrition humaine » relève la présence significative de phénylalanine dans le produit (correspondant à une part de 20 mg de phénylalanine par sachet). Il estime nécessaire que cette quantité de phénylalanine soit comptée dans les apports quotidiens, en particulier pour les jeunes enfants avec des apports faibles en phénylalanine.

Le produit est indiqué pour les besoins nutritionnels en cas de phénylcétonurie (PCU) chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Le pétitionnaire revendique que le produit « apporte un régime pratiquement dénué de phénylalanine, constitué d'un polypeptide naturel et est enrichi en certains acides aminés, indispensables ou nécessaires au régime alimentaire des patients atteints de PCU ».

Le CES « Nutrition humaine » rejette cette affirmation puisque la quantité de phénylalanine apportée par le produit n'est pas négligeable et bien plus importante que celle des mélanges d'acides aminés habituels qui sont le plus souvent dépourvus de phénylalanine.

L'intérêt du produit est sa formulation à partir d'une protéine naturelle présente dans le lactosérum de vache et commercialisée sous forme d'un ingrédient alimentaire dans lequel ont été ajoutés des acides aminés (qui ne sont pas présents dans le GMP).

3.2. Population cible

Le produit s'adresse aux enfants de plus de trois ans et aux adultes y compris aux femmes enceintes.

Le CES « Nutrition humaine » souligne l'importance d'une prise en charge nutritionnelle de la phénylcétonurie dans ces populations, impliquant la consommation d'aliments protéiques dépourvus ou contenant de très faibles quantités de phénylalanine. Il rappelle que chez la patiente phénylcétonurique, l'observance d'un régime strict est impérative avant la conception et durant toute la grossesse, afin de maintenir la concentration plasmatique de phénylalanine inférieure à 5 mg/dl (300 µmol/l).

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Le pétitionnaire fournit une liste des ingrédients et la composition nutritionnelle du produit avec un aminogramme. Un sachet apporte pour 49 g de poudre 160 kcal, 15 g d'équivalent protéique, 23 g de glucides et 4,5 g de lipides. Il contient en outre des vitamines et minéraux, de la choline, de l'inositol et un probiotique.

Les protéines sont sous forme peptidique (GMP) avec l'addition de six acides aminés libres (la leucine, le tryptophane, la méthionine et l'histidine considérés comme indispensables ; la tyrosine et l'arginine). Le pétitionnaire ne précise pas les proportions d'acides aminés sous forme de GMP et sous forme libre.

Par comparaison avec les profils de référence en acides aminés, quand on rapporte les teneurs en acides aminés à l'équivalent protéique, on constate que le produit ne contient pas assez de lysine (93 % de la teneur du profil en acides aminés des adultes et 87 % du profil des 3-10 ans proposés par la FAO et l'OMS) et d'acides aminés soufrés (méthionine + cystéine : 72 % du profil adulte et 69 % du profil 3-10 ans). Un essai d'intervention randomisé, croisé (Ney, 2016) montre que chez l'adulte, l'introduction du produit en remplacement d'un mélange d'acides aminés classique provoque en trois semaines une baisse de la concentration plasmatique en lysine, qui reste cependant dans la fourchette (basse) de la normalité.

Le CES « Nutrition humaine » note que le produit contient des quantités de lysine et d'acides aminés soufrés limitantes au regard des profils de référence établis par la FAO et l'OMS. Ces teneurs limitantes pourraient affecter la croissance chez l'enfant et le renouvellement protéique chez l'adulte.

Les glucides sont apportés sous forme de tréhalose et de « crème non lactière » (respectivement deuxième et troisième ingrédient en masse). Le produit ne contient pas de fibres.

Le CES « Nutrition humaine » invite le pétitionnaire à détailler la composition en sucres du produit, en explicitant les quantités et la répartition entre les différents types de glucides.

Les lipides sont apportés par la crème non lactière ainsi que par un extrait de micro-algue riche en acide docosahexaénoïque (DHA). Le pétitionnaire doit détailler le profil en acides gras du produit, pour donner des informations plus détaillées que les quantités d'acides gras saturés (1,0 g/100 g) et polyinsaturés (0,2 g/100 g). Le projet d'étiquetage précise que la teneur en DHA d'une portion est de 32 mg.

Compte tenu des niveaux de consommation prévus (1,5 sachet à 3,5 ans et jusqu'à 3,5 sachets après 17 ans), les niveaux d'apport en DHA restent faibles par rapport aux recommandations (112 mg/j pour un adulte, pour qui la recommandation est de 250 mg/j). Or le régime alimentaire des patients ne comportant pas de poissons, les DADFMS, à défaut d'autres apports par des complémentaires, constituent la source majoritaire de DHA.

Le CES « Nutrition humaine » relève que les teneurs en DHA du produit sont trop faibles pour lui permettre de couvrir les références nutritionnelles pour les enfants de moins de 10 ans et pour les adultes.

Le produit contient de la choline et de l'inositol (274,3 et 30,6 mg/100 g respectivement). Cependant le pétitionnaire n'apporte aucune justification à ces ajouts. De même, la souche bactérienne *Bacillus coagulans* GBI 30 6086 n'apparaît pas présenter un risque spécifique mais le pétitionnaire ne justifie pas son ajout dans le produit.

Le CES « Nutrition humaine » invite le pétitionnaire à présenter les raisons l'ayant conduit à ajouter de la choline, de l'inositol et le probiotique *Bacillus coagulans* GBI 30 6086.

3.3.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le produit apporte des vitamines et minéraux avec quelques dépassements des limites réglementaires spécifiées dans l'arrêté du 20 septembre 2000. Ces dépassements concernent la vitamine E, l'acide folique, la vitamine B12, le sodium, le potassium, le phosphore, le magnésium, le fer, le zinc et le sélénium. Des justifications à ces dépassements sont apportées par le pétitionnaire dans une annexe du dossier. Elles s'appuient sur une comparaison des apports dus au produit seul, ajoutés à ceux de l'alimentation courante, aux références nutritionnelles (ANC 2001) et aux limites supérieures de sécurité (Efsa, 2016).

Le CES Nutrition humaine relève la forte teneur en acide folique dans le produit, sans aucune justification. Les simulations d'apports présentées par le pétitionnaire ne tiennent pas compte de la biodisponibilité supérieure de l'acide folique (vitamines de synthèse) par rapport aux folates (naturels) et sous-estiment la contribution du produit aux apports en vitamine B9. Le niveau d'incorporation de l'acide folique conduit à un dépassement de la limite supérieure de sécurité pour les patients les plus jeunes (3 ans, apport = 207 µg/j pour une limite supérieure de sécurité de 200 µg/j), sans aucune justification. La limite de sécurité ayant été fixée sur la base d'un risque de masquage d'une carence en vitamine B12, et le produit apportant de la vitamine B12 en quantité élevée, le risque peut être considéré comme faible.

3.3.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Aucune information comparant la composition du produit à celle des produits déjà présents sur le marché, ayant le même équivalent protéique, n'est présentée.

Le CES n'est pas en mesure de se prononcer sur l'intérêt du produit au regard des autres formulations présentes sur le marché.

3.3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire rapporte les résultats d'une étude publiée en 2016 qui compare la prise en charge de patients avec un mélange d'acides aminés et le produit proposé par le pétitionnaire (Ney *et al.* 2016). Cet essai d'intervention randomisé, croisé, avec trois semaines de consommation pour chacun des produits comprend une évaluation de l'observance (par l'estimation des quantités et fréquences de consommation des produits), un questionnaire sur l'acceptabilité du produit et l'évaluation du contrôle de la phénylalaninémie chez les patients. Les patients ont jugé le produit plus acceptable, plus facile à consommer à l'extérieur et en compagnie d'autres personnes et permettant un meilleur suivi du régime. Les patients rapportent moins d'effets gastro-intestinaux avec le produit à base de GMP qu'avec le mélange d'acides aminés. Ils se sentent davantage rassasiés et font moins d'écarts alimentaires avec ce produit qu'avec les mélanges d'acides aminés. L'introduction du produit s'accompagne d'une consommation supérieure de phénylalanine par les patients, en partie du fait de l'apport supplémentaire en phénylalanine lié au produit, sans toutefois modifier la phénylalaninémie. Ce maintien de la phénylalaninémie est expliqué par le pétitionnaire par la richesse en thréonine du produit, acide aminé neutre qui rentre en compétition avec la phénylalanine au niveau du transporteur intestinal, entraînant ainsi une moindre absorption intestinale de la phénylalanine (Sanjurjo *et al.* 2003).

Au total, le produit semble bien accepté et toléré, et permettre un contrôle des concentrations en phénylalanine comparable à celui obtenu avec les mélanges d'acides aminés.

Le CES « Nutrition humaine » estime que les données disponibles permettent de s'assurer de la tolérance et de l'efficacité sur le contrôle métabolique du produit (sur la base des études fournies avec des simulations). Sa meilleure acceptabilité apparaît comme un élément favorable pour l'observance du régime.

3.4. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients. Il indique que le GMP est plus adapté à la formulation d'aliments que les acides aminés, avec une bonne stabilité à la chaleur et une solubilité en milieu acide.

Le CES « Nutrition humaine » constate cependant qu'aucune information sur la stabilité du produit complet n'est fournie. Ce produit contenant du DHA, un acide gras facilement oxydable, le pétitionnaire doit évaluer la stabilité des propriétés nutritionnelles du produit dans le temps.

3.5. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage indique qu'il s'agit d'une DADFMS, que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire et qu'il ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Il précise l'indication et la cible ainsi que la composition nutritionnelle pour 100 g de produit. Le tableau de composition mentionne la présence de 20 mg phénylalanine dans un sachet.

Le CES « Nutrition humaine » trouverait utile que la quantité de phénylalanine apportée par un sachet figure de façon plus visible sur l'emballage, afin que cet apport puisse être comptabilisé dans les apports totaux en phénylalanine du régime du patient, en particulier chez les jeunes enfants.

3.6. Conclusion du CES

Au vu des informations soumises par le pétitionnaire, le CES « Nutrition humaine » émet les réserves suivantes quant à la composition du produit :

- le profil en acides aminés présente des insuffisances en lysine et en acides aminés soufrés qui pourraient conduire à des apports trop faibles ;
- la teneur excessive en acide folique conduit à des apports très supérieurs aux recommandations et entraîne notamment un dépassement de la limite supérieure de sécurité chez les patients les plus jeunes sans justification.

Par ailleurs, l'étiquette devrait comporter une mention informant que le produit apporte 20 mg de phénylalanine par sachet.

En l'absence d'informations supplémentaires, le CES « Nutrition humaine » estime que le produit n'est pas adapté à la prise en charge des patients 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 considère que le dossier, tel que soumis, ne permet pas d'affirmer que le produit répond aux besoins nutritionnels des patients atteints de phénylcétonurie. De plus, elle souligne le besoin impératif d'une information adaptée sur le produit eu égard à son contenu en phénylalanine, compte tenu du besoin de son contrôle chez la femme enceinte.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine, glycomacropeptide.

KEY WORDS

FSMP (Foods for special medical purposes), metabolic disease, phenylketonuria, phenylalanine, glycomacropeptide.

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2016). Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Avis de l'Anses. Saisine 2012-SA-0103

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

Ney, D. M., B. M. Stroup, M. K. Clayton, S. G. Murali, G. M. Rice, F. Rohr, et H. L. Levy. 2016. "Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. " *Am J Clin Nutr* 104(2):334-345. doi: 10.3945/ajcn.116.135293.

Sanjurjo, P., L. Aldamiz, G. Georgi, J. Jelinek, J. I. Ruiz, et G. Boehm. (2003). "Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36(1): 23-6.