

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 novembre 2018

Extrait de l'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 destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des patients de plus de 6 ans en cas de phénylcétonurie

Le présent document est un extrait de l'avis du 22 novembre 2018, après suppression des parties confidentielles qui relèvent du secret des affaires, non publiables.

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 16 mars 2017 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 patients de plus de 6 ans 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), protéine présente dans le lactosérum du lait de vache, additionné de quelques acides aminés et enrichi en vitamines, minéraux, et acide docosahexaénoïque (DHA). Il est destiné aux patients de plus de 6 ans 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.

Pour compléter le dossier initial, des résultats de l'étude clinique à long terme et une étude de cas portant sur la femme enceinte ont été transmis le 21 novembre 2017. En réponse à la demande d'informations complémentaires, le pétitionnaire a fait parvenir le 26 avril 2018 les certificats d'analyse des produits et les résultats des simulations d'apports nutritionnels pour les micronutriments.

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 des rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 24 mai 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 27 ou 35 g contenant respectivement 15 ou 20 g d'équivalent protéique. Il est conditionné en boîte de 30 sachets avec deux parfums possibles (vanille et fruits rouges). Chaque sachet est à diluer dans de l'eau à consommer en tant que boisson (avec 100 ou 120 ml d'eau pour un sachet de poudre selon l'équivalent protéique, respectivement 15 ou 20 g).

Le pétitionnaire indique que la dose et la fréquence de consommation recommandées doivent être établies par un médecin en fonction de l'âge, du poids et des paramètres biologiques du patient. Dans les simulations présentées dans le dossier, la posologie quotidienne varie d'un sachet de 27 g pour un enfant à trois sachets de 35 g pour un adulte.

Le CES « Nutrition humaine » relève la présence significative de phénylalanine dans le produit (correspondant à 28 ou 36 mg de phénylalanine par sachet respectivement de 27 ou 35 g). Il estime que cet apport équivalent à 1,4 ou 1,8 part doit être pris en compte pour

adapter le régime et souligne que l'indication d'une posologie moyenne permettrait d'estimer les apports nutritionnels pour évaluer la capacité du produit à répondre aux besoins du patient.

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

La population cible revendiquée est celle des patients atteints de phénylcétonurie, à partir de 6 ans.

Le CES « Nutrition humaine » note que la femme enceinte, chez qui un contrôle strict de la phénylalaninémie est requis pour prévenir les risques de malformations neuro-développementales, n'est pas explicitement citée et il n'est pas présenté de simulations pour cette population spécifique. Le pétitionnaire devrait présenter des données pour l'emploi de ce produit chez la femme enceinte ou l'exclure de la population cible.

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 le profil en acides aminés (certificats d'analyses transmis à la suite de la demande d'informations complémentaires). Pour 100 g de poudre, le produit apporte 338 kcal, 56 g d'équivalent protidique, 18 g de glucides et 4,7 g de lipides (dont de l'acide docosahexaénoïque ou DHA). Il contient également des vitamines et des minéraux.

Les protéines sont sous forme peptidique (GMP) avec l'addition d'acides aminés.

Le produit apporte des quantités importantes de certains acides aminés (l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la tyrosine, le tryptophane, la thréonine et la valine) dont certains, comme la tyrosine et le tryptophane, pourraient limiter les concentrations cérébrales de phénylalanine par compétition au niveau des transporteurs de la barrière hémato-encéphalique.

Le CES « Nutrition humaine » constate une incohérence entre la composition du produit telle que déclarée et la teneur de l'un des acides aminés telle que mentionnée dans le certificat d'analyse.

Par ailleurs, les quantités et la répartition entre les différents types de glucides en fonction des arômes ne sont pas précisées. Le pétitionnaire justifie la présence d'un édulcorant intense, le sucralose afin de maintenir un apport énergétique faible chez des patients à risque de surpoids.

Le CES « Nutrition humaine » engage le pétitionnaire à préciser la nature et la quantité des différents types de glucides en fonction des arômes du produit.

Les lipides sont apportés par l'huile de thon raffinée (source de DHA) et la lécithine de soja (comme émulsifiant). Les sachets de 27 g et de 35 g apportent respectivement 85 et 110 mg de DHA.

Compte tenu des consommations telles que présentées dans les simulations (un sachet de 27 g pour un enfant de 10 ans et jusqu'à trois sachets de 35 g pour un adulte), un sachet est insuffisant pour couvrir la recommandation de 125 mg/j avant 10 ans et le niveau apporté est satisfaisant au regard des recommandations pour un adulte (pour qui la recommandation est de 250 mg/j).

Le CES « Nutrition humaine » relève que les apports en DHA liés au produit permettent de couvrir les références nutritionnelles pour les adultes.

L'osmolarité du produit après reconstitution suivant les recommandations du pétitionnaire est élevée.

Le CES « Nutrition humaine » estime qu'une mention pointant la nécessité de boire un verre d'eau après consommation devrait être ajoutée sur l'emballage.

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 les vitamines A, B5, B8, B9, B12, D et E, le sodium, le calcium, le phosphore, le magnésium, le fer, le zinc, l'iode et le sélénium. Des justifications à ces dépassements sont apportées sur la base du calcul pour un sachet de 27 g (15 g d'équivalent protéique) qui est une dose très faible au regard des consommations réelles aux différents âges (jusqu'à trois sachets).

Les simulations fournies pour un garçon de 10 ans prenant un sachet de 27 g du produit et un mélange d'acides aminés libres ne permettent pas d'évaluer le produit et en particulier la possibilité de l'utiliser chez l'enfant comme seul mélange d'acides aminés.

Le CES « Nutrition humaine » engage le pétitionnaire à réaliser une simulation chez l'enfant en utilisant son produit comme seule DADFMS apportant des acides aminés ou à préciser que le produit ne doit pas être utilisé comme seul substitut d'apport protéique sans phénylalanine.

Les simulations fournies pour l'homme adulte permettent d'évaluer la composition du produit, sur la base d'une consommation de trois sachets de 35 g par jour (sachant que l'observation clinique est actuellement plutôt de l'ordre de deux sachets par jour). Pour les vitamines B5 et B8, il n'y a pas de données de simulation et les justifications apportées pour le dépassement des limites réglementaires sont insuffisantes.

Le CES « Nutrition humaine » estime que le dépassement des limites réglementaires pour les vitamines A et B9 ne sont pas justifiés. En effet, la consommation de caroténoïdes provitaminiques provenant des aliments permis dans les régimes des patients permet déjà l'atteinte des références nutritionnelles en vitamine A pour la population. En outre, le pétitionnaire ne tient pas compte des folates apportés par les aliments dans le calcul des apports totaux en vitamine B9, ni de la plus grande biodisponibilité de la forme synthétique.

3.3.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit à des produits existants ayant le même équivalent protéique mais ces comparaisons se limitent à la composition en macronutriments, à l'apport énergétique (plus faible) et à la présence de DHA (non retrouvée dans les autres produits du marché).

Le CES « nutrition humaine » relève l'intérêt nutritionnel de l'apport énergétique faible du produit.

3.3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire rapporte les résultats d'une étude réalisée avec un mélange d'acides aminés et le produit proposé par le pétitionnaire. La palatabilité du produit est supérieure à celle du mélange d'acides aminés, avec un goût, une texture et une odeur plus appréciés. Une augmentation de la phénylalaninémie est rapportée pour deux enfants pour lesquels il n'a pas été possible d'augmenter la consommation au-delà de 20 g d'équivalent protéique par jour sur la durée de l'étude.

Le CES « Nutrition humaine » estime que, selon les données disponibles, au-delà de la meilleure acceptation du produit, sa tolérance métabolique chez certains enfants pourrait être moins bonne que celle des DADFMS constitués uniquement d'un mélange d'acides aminés libres, du fait de sa teneur non négligeable en phénylalanine.

Le pétitionnaire fournit un résumé présentant une étude de cas chez une femme enceinte. Il est indiqué que la tolérance digestive est meilleure par rapport au mélange d'acides aminés, ce qui permet une bonne observance du régime pendant la grossesse. En outre, le résumé fait état d'un bon contrôle de la phénylalaninémie avec le produit, sans effets indésirables.

3.4. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients. Le certificat de qualité nutritionnelle à 12 mois n'inclut pas l'analyse du DHA.

Le CES « Nutrition humaine » pointe la nécessité d'évaluer la stabilité des propriétés nutritionnelles du produit dans le temps et en particulier du DHA qui est facilement oxydable.

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 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, de manière à ce que cet apport puisse être comptabilisé dans les apports totaux en phénylalanine du régime du patient.

3.6. Conclusion du CES

Le produit présente l'avantage d'une meilleure acceptabilité et d'une bonne tolérance digestive par rapport aux DADFMS à base de mélanges d'acides aminés libres. L'étiquette devrait comporter une mention informant que le produit apporte 28 ou 36 mg de phénylalanine respectivement par sachet de 27 ou 35 g.

Le CES ne peut pas se prononcer sur l'adéquation nutritionnelle du produit chez l'enfant. Le pétitionnaire doit préciser si le produit peut être consommé ou non comme seule source concentrée d'acides aminés dans cette population. En effet, en absence de données de simulation, il n'est pas possible de déterminer l'adéquation du produit s'il est utilisé comme seul substitut d'apport protidique sans phénylalanine.

Le CES ne peut pas non plus se prononcer sur l'adéquation nutritionnelle du produit chez la femme enceinte, en l'absence de données de simulation.

Chez l'adulte, le CES relève que les fortes teneurs en vitamines A et B9 ne sont pas justifiées même si elles ne sont pas susceptibles d'entraîner de dépassement des limites supérieures de sécurité pour la population adulte.

Le CES estime que le produit peut convenir pour la prise en charge de la phénylcétonurie de l'adulte, hors femmes enceintes.

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 enfants et des femmes enceintes en cas 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.

MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine, glycomacropeptide.

KEY WORDS

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