

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 janvier 2021

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation des compléments d'information relatifs à une préparation liquide présentée comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés : phénylcétonurie (PCU) ou hyperphénylalaninémie des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des adultes (goût neutre)

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 20 décembre 2019 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 compléments d'information relatifs à une préparation liquide de goût neutre présentée comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés : phénylcétonurie (PCU) ou hyperphénylalaninémie des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des adultes.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

Le produit est une préparation liquide prête à l'emploi d'arôme neutre, contenant un mélange de fraction de protéines solubles de lait de vache, à très faible teneur en phénylalanine (glycomacropeptide, GMP), d'acides aminés, de glucides, de lipides, de vitamines et de minéraux. Le produit est enrichi en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide eicosapentaénoïque (EPA). Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans en cas de phénylcétonurie (PCU).

La PCU est une maladie métabolique héréditaire due à une mutation génétique 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 sa désamination oxydative, l'acide phénylpyruvique est toxique pour le système nerveux central et est responsable d'une encéphalopathie sévère en l'absence de prise en charge néonatale précoce. Le traitement diététique de cette maladie repose sur un régime contrôlé en phénylalanine obtenu par le remplacement quasi total des sources protéiques alimentaires naturelles par un ou plusieurs aliments adaptés dépourvus de phénylalanine. Ce régime permet de fournir la quantité de phénylalanine strictement nécessaire à la synthèse protéique tout en maintenant la concentration plasmatique de cet acide aminé dans des valeurs basses.

Ce produit est soumis aux dispositions du règlement européen n°2016/128 qui abroge la directive 1999/21/CE à compter du 22 février 2019, du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Le produit appartient à la catégorie des « 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 » conformément au point 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Une première évaluation du dossier a donné lieu à la publication d'un avis (2017-SA-0181) le 23 mai 2019 concluant que le dossier tel que soumis ne permettait pas d'affirmer que le produit répondait aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de PCU. Le pétitionnaire a alors présenté un dossier révisé ne répondant que partiellement aux objections formulées dans l'avis 2017-SA-0181. Ce dossier a donc fait l'objet d'un courrier de non recevabilité le 23 septembre 2019. Un nouveau dossier a alors été transmis en décembre 2019 par le pétitionnaire à la DGCCRF en vue de son examen par l'Anses. Il comprend des simulations d'apports reproduisant un régime adapté aux sujets atteints de PCU ou d'hyperphénylalaninémie, une comparaison aux produits concurrents, une étude de stabilité de l'acide docosahexaénoïque, un projet d'étiquetage ainsi que les références citées dans le dossier et fait l'objet du présent avis.

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 rédigé par un rapporteur lors de la séance du 10 septembre 2020. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 14 octobre 2020.

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 profils des protéines de référence (FAO/OMS, 2007), 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 « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Description du produit

Le produit est un liquide conditionné dans une brique de 250 mL, d'arôme neutre, nutritionnellement incomplet et prêt à l'emploi. Après ouverture, le produit doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24h.

Le pétitionnaire indique que le produit « ne doit pas constituer la seule source d'alimentation mais doit être donné en compléments de protéines naturelles et de mélanges d'acides aminés, selon des quantités qui seront déterminées par le médecin ou le diététicien ».

3.2. Population cible

Le produit cible les enfants de plus de 3 ans, les adolescents et les adultes atteints de PCU en substitution partielle aux mélanges d'acides aminés classiques en complément de protéines naturelles et de mélanges d'acides aminés dans des proportions définies par le médecin ou le diététicien, pour fournir au patient la quantité de phénylalanine strictement nécessaire au renouvellement protéique et à la croissance.

Le CES « Nutrition humaine » considère que la population cible est bien précisée.

3.3. Conditions d'utilisations

Le pétitionnaire préconise la consommation journalière d'une demi-brique pour les enfants de 3 à 8 ans, une brique pour les enfants de 9 à 11 ans, deux briques pour les préadolescents de 12 à 14 ans, trois briques pour les adolescents de 15 à 17 ans et quatre briques pour les adultes.

3.4. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.4.1. Composition nutritionnelle

Une brique de 250 mL du produit apporte 132 kcal, 10 g d'équivalents protéiques, 12 g de glucides, 1,50 g de fibres et 4,35 g de lipides (dont 60 mg de DHA et 15 mg d'EPA). Il contient également des vitamines et des minéraux. L'osmolarité moyenne du produit est de 280 mOsmol/L de préparation.

Le pétitionnaire fournit le profil en acides aminés du produit. En se basant sur les profils protéiques de référence établis par la FAO (2013) donnant les proportions relatives des acides aminés indispensables pour les différentes tranches d'âge, il apparaît que la teneur en lysine est limitante dans le produit avec 4,4 g/100 g d'équivalents protéiques (EP) quand la protéine de référence de la FAO affiche des valeurs supérieures (4,8 g/100 g d'EP pour les 3-14 ans, 4,7 g/100 g d'EP pour les 15-18 ans et 4,5 g/100 g d'EP pour les adultes). Néanmoins, le pétitionnaire indique que son produit ne doit pas être utilisé seul mais doit se substituer partiellement à des mélanges d'acides aminés adaptés à la prise en charge des patients phénylcétonuriques. Il propose des niveaux de substitution pour les différentes tranches d'âge et précise que les quantités journalières du produit et du mélange d'acides aminés doivent être déterminées par un médecin ou un diététicien.

Le CES estime que compte tenu des teneurs élevées en lysine dans les mélanges d'acides aminés utilisés pour la prise en charge des patients phénylcétonuriques, la teneur de cet acide aminé dans le produit n'est plus limitante dans l'apport protéique global résultant d'une

association entre ces mélanges et le produit, au vu des niveaux de substitutions proposés par le pétitionnaire à condition que la teneur en lysine du mélange en acides aminés consommé en complément du produit comporte suffisamment de lysine, ce qui est le cas pour toutes les classes d'âge s'il contient au moins 5,2 g/100g d'EP¹.

Par ailleurs, le pétitionnaire fournit une indication de l'apport en DHA dans les conditions d'utilisations attendues, c'est-à-dire en complément d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et avec des aliments naturels autorisés. Pour tous les âges, sauf pour les enfants de 3 ans, l'apport est supérieur à la valeur de référence. En effet, l'apport pour les enfants de 3 ans n'est que de 76 % de la valeur de référence. Une meilleure couverture des références nutritionnelles en DHA des enfants de 3 ans aurait été souhaitable. Le pétitionnaire indique qu'une complémentation en DHA pourra être envisagée sur avis médical en cas de suspicion de « carence ».

Enfin, comme tous les substituts protéiques contenant du GMP, le produit contient de la phénylalanine. La teneur est de 15 mg pour une brique de 250 mL. Cet apport n'est pas négligeable et peut affecter la capacité à assurer un bon contrôle de la phénylalaninémie.

Le CES « Nutrition Humaine » souligne que l'utilisation proposée par le pétitionnaire, en remplacement partiel de mélanges d'acides aminés sans phénylalanine, permet de satisfaire les besoins en lysine aux différents âges à condition que le mélange d'acides aminés comporte suffisamment de lysine, une teneur d'au moins 5,2 g de lysine /100g d'EP pouvant convenir à toutes les tranches d'âge.

Le CES note que la teneur en phénylalanine du produit n'est pas négligeable et qu'il est nécessaire d'en informer les prescripteurs et patients, afin qu'elle puisse être prise en compte dans le calcul des apports quotidiens des patients. Il note également que l'utilisation du produit dans les conditions recommandées conduit pour les enfants de 3 ans à un apport en DHA inférieur à la valeur de référence.

3.4.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux aux valeurs réglementaires

Le pétitionnaire compare la composition en micronutriments du produit avec les seuils réglementaires définis pour 100 kcal dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Ces seuils sont dépassés pour le calcium (328 mg contre 250 mg), le magnésium (59,1 mg contre 25 mg), le phosphore (275 mg contre 80 mg), le fer (3,1 mg contre 2 mg), le zinc (2,2 mg contre 1,5 mg), l'iode (36,9 µg contre 35 µg), le sélénium (12,5 µg contre 10 µg), la vitamine A (182 µg ER contre 180 µg ER), la vitamine D (5,7 µg contre 3,0 µg) et la niacine (3,3 mg EN contre 3 mg EN).

Le pétitionnaire justifie ces dépassements en rappelant que l'alimentation des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme est marquée par l'éviction des aliments sources de

¹ Cette valeur est fondée sur la consommation attendue du produit par les enfants de 12 ans, pour lesquels les apports protéiques par le produit représentent 50 % des apports protéiques par les préparations industrielles (produit et mélange d'acides aminés). Considérant que la teneur en lysine est de 4,4 g/100 g EP pour le produit et de 4,8 g/100 g EP pour la protéine de référence, on peut écrire : $0,5 \times 4,4 + 0,5 \times n = 4,8$, où n est la teneur en lysine du mélange d'acides aminés. On obtient alors $n = 5,2$ g/100 g EP. Pour les autres tranches d'âge, un calcul analogue fondé sur les pourcentages respectifs d'apport protéique du produit et d'un mélange d'acides aminés et de la teneur en lysine de la protéine de référence, donne une teneur en lysine dans le mélange d'acides aminés comprise entre 4,7 et 5,15 g/100 g EP.

ces nutriments et une moindre biodisponibilité de certains nutriments comme le fer dans le produit par rapport à l'alimentation courante. Pour les différentes tranches d'âge, il fournit des simulations montrant les apports nutritionnels résultant de la consommation du produit et de mélanges d'acides aminés dans les proportions préconisées, en association avec les aliments courants dont la consommation est autorisée chez les patients phénylcétonuriques. Ces simulations montrent que, dans les conditions d'utilisation recommandées, la substitution partielle d'un mélange d'acides aminés par le produit, combinée à la consommation des aliments courants autorisés, n'entraîne pas de dépassement des limites supérieures de sécurité lorsqu'elles existent et conduit à des apports en nutriments compris entre 70 % (biotine pour les enfants de 3 ans) et 307 % (vitamine K pour les préadolescents de 12 ans) des références nutritionnelles pour les différentes tranches d'âge.

Dans le cas de la vitamine B3 (niacine) pour laquelle l'apport estimé par le pétitionnaire n'est que de 80 % et 75 % des valeurs de référence pour les enfants de 3 et 6 ans, respectivement, les calculs du pétitionnaire ne prennent en compte que la vitamine B3 préformée et ignorent l'apport en tryptophane du produit, qui double quasiment sa teneur en équivalent niacine. Dans les conditions d'usage prévues, l'apport en vitamine B3 est donc suffisant pour ces deux tranches d'âge.

Dans le cas de la vitamine B9, les calculs réalisés par le pétitionnaire, même s'ils ne montrent pas d'insuffisance d'apport, ne tiennent pas compte du fait que 1 µg d'acide folique, forme synthétique de vitamine B9 utilisée dans le produit et dans les mélanges d'acides aminés, correspond à 1,7 µg d'équivalent folates, du fait de sa plus forte biodisponibilité. L'apport en équivalents folates aux différentes tranches d'âges est donc très supérieur à celui estimé par le pétitionnaire.

Le CES remarque que les dépassements des teneurs réglementaires en vitamines et minéraux ne sont pas toujours suffisamment justifiés. Le pétitionnaire méconnaît l'évaluation des teneurs vitaminiques de ces produits en B3 et B9, et les apports en de nombreux minéraux et vitamines sont élevés sans qu'on dispose de justification sur l'intérêt de tels niveaux d'adjonction dans le produit. Le pétitionnaire avance comme justification que les aliments sources de ces nutriments sont éliminés de l'alimentation de la population ciblée. Cependant pour certains nutriments (comme pour la vitamine B9) cette justification n'est pas jugée convaincante puisqu'il n'y a pas nécessairement d'éviction des aliments sources.

Néanmoins, le CES constate que dans les conditions d'usage, la consommation du produit n'entraîne pas de dépassement des limites supérieures de sécurité pour les vitamines et minéraux.

3.4.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit avec trois produits à base de GMP présents sur le marché et qui présentent des compositions proches.

3.4.4. Etudes réalisées avec le produit

Plusieurs études cliniques sont présentées et montrent la tolérance métabolique (contrôle de la phénylalaninémie), la tolérance digestive et l'acceptabilité ainsi que l'effet sur le métabolisme protéique et osseux de substituts protéiques à base de GMP. Les produits à base de GMP sont mieux acceptés que les mélanges d'acides aminés et permettent donc une meilleure observance du régime. Cependant, aucune de ces études n'a été réalisée avec le produit.

3.5. Données technologiques

Le pétitionnaire présente les résultats d'une étude de stabilité à 12 mois, qui compare les teneurs en nutriments aux valeurs de l'étiquetage. Ces teneurs sont conformes pour tous les nutriments étudiés.

3.6. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS. La liste des ingrédients, la composition nutritionnelle, les instructions pour la préparation sont également clairement présentées. Il est lisiblement indiqué sur l'étiquetage que le produit contient 15 mg de phénylalanine pour 250 mL, à prendre en compte dans le calcul des apports journaliers. La notice du produit stipule clairement que le produit doit être utilisé en substitution partielle d'un mélange d'acides aminés et indique les quantités à consommer pour les différentes tranches d'âge.

3.7. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition Humaine » estime que l'utilisation proposée par le pétitionnaire, en remplacement partiel de mélanges d'acides aminés sans phénylalanine, permet de satisfaire les besoins en lysine aux différents âges à condition que le mélange d'acides aminés consommé en complément du produit comporte suffisamment de lysine, une teneur d'au moins 5,2 g de lysine /100g d'EP pouvant convenir à toutes les tranches d'âge.

Le CES note que l'utilisation du produit dans les conditions recommandées conduit pour les enfants de 3 ans à un apport en DHA inférieur à la valeur de référence et qu'à ce titre, de plus fortes teneurs en DHA permettrait d'assurer des apports satisfaisants chez ces enfants.

Le CES constate que les teneurs élevées en vitamines et minéraux du produit conduisant à des apports supérieurs aux valeurs de référence, ne sont pas dûment justifiées. Ces teneurs n'entraînent cependant pas de dépassement des limites supérieures de sécurité.

Le CES « Nutrition Humaine » conclut que le produit peut convenir pour les besoins spécifiques des patients à partir de 3 ans atteints de phénylcétonurie, uniquement en remplacement partiel de mélanges d'acides aminés contenant des quantités excédentaires de lysine, dans le but d'améliorer le bon suivi du régime.

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 permet de confirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients à partir de 3 ans atteints de phénylcétonurie en substitution partielle des mélanges d'acides aminés dès lors que ceux-ci permettent de couvrir les besoins en lysine. Elle souligne qu'une plus forte teneur en DHA permettrait d'assurer des apports satisfaisant pour les enfants de 3 ans.

Dr Roger Genet

5. MOTS-CLES

DADFMS, maladies métaboliques, phénylcétonurie, phénylalanine, glycomacropeptide.

6. KEY WORDS

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

7. BIBLIOGRAPHIE

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

Anses (2015). Avis relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Saisine 2014-SA-0072.

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

Anses (2019). Avis relative 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 3 ans en cas de phénylcétonurie (goût neutre). Saisine 2017-SA-0181

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

FAO/OMS (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation.