

## **AVIS**

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

**relatif à « l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour les besoins nutritionnels des patients atteints de phénylcétonurie, à partir de 8 ans et jusqu'à l'âge adulte : mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels sans phénylalanine, de glucides, lipides, vitamines, minéraux et oligo-éléments »**

---

*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 31 janvier 2012 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'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels sans phénylalanine, de glucides, de lipides, de vitamines, de minéraux et oligo-éléments pour les patients atteints de phénylcétonurie, à partir de 8 ans et jusqu'à l'âge adulte ».

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le produit est soumis aux dispositions du décret n°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 (Addfms). Selon les dispositions de cet arrêté, les teneurs en vitamines et substances minérales ne doivent pas dépasser les valeurs maximales spécifiées, sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées.

Il s'agit d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels (exempt de phénylalanine), de glucides, lipides, vitamines, minéraux et oligo-éléments destiné aux patients atteints de phénylcétonurie à partir de huit ans et jusqu'à l'âge adulte. Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Il se présente en poudre, est aromatisé à la vanille et conditionné dans des boîtes métalliques de 400 g.

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire de transmission autosomique récessive, notamment 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. Le traitement diététique de cette maladie consiste à contrôler dès la période néonatale l'apport alimentaire en phénylalanine afin de fournir la quantité de phénylalanine nécessaire à la synthèse protéique tout en maintenant la concentration sanguine à un niveau bas (entre 2 et 5 mg/dL jusqu'à 10 ans, inférieure à 15 mg/dL après l'âge de 10 ans, puis inférieure à 20 mg/dL chez l'adulte, notamment chez les hommes).

## **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 5 juillet 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **3.1. Utilisation prévue du produit**

Le pétitionnaire réalise des simulations d'apports en vitamines, minéraux et oligo-éléments *via* la consommation du produit. Le pétitionnaire prévoit que le produit assure la couverture des besoins protéiques à hauteur de 22,5 g d'équivalent protéique par jour (soit 50 g de produit) pour un enfant phénylcétonurique de 10 ans (pour un besoin en équivalent protéique de 38 g/j), et 36 g d'équivalent protéique par jour (soit 80 g de poudre) pour un adulte phénylcétonurique de 18 ans (pour un besoin en équivalent protéique de 50 g/j). Le reste des protéines sera apporté par les aliments autorisés dans le régime des patients. Le pétitionnaire précise que ces niveaux de consommation ne sont donnés qu'à titre indicatif puisque les doses à utiliser se font sur prescription par le médecin sur la base de données individuelles. La prise du produit doit être répartie dans la journée, au mieux en quatre prises au moment des repas (mais jamais en moins de deux prises).

### **3.2. Composition du produit**

#### ***Composition en macronutriments***

Pour 100 g, le produit apporte 385 kcal, dont 30 % sous forme de glucides, 23 % sous forme de lipides et 47 % sous forme d'équivalent protéique.

La teneur en glucides est de 28,8 g pour 100 g de produit, dont 8,6 g de lactose (pour une teneur en sucres de 8,7 g).

La teneur en équivalent protéique<sup>1</sup> (EP) du produit est de 45,0 g pour 100 g. Le produit contient un mélange de 17 acides aminés libres (dont 8 acides aminés indispensables) dans des proportions proches de celles des protéines de référence (Afssa, 2007 ; FAO/WHO, 2007), à l'exception de la phénylalanine dont le produit est dépourvu, de la tyrosine dont les teneurs sont plus élevées, et de la méthionine dont les teneurs sont plus basses.

Le produit contient 10,2 g de tyrosine pour 100 grammes d'équivalent protéique, ce qui est supérieur au niveau d'apport classiquement préconisé pour les substituts de protéines utilisés dans le traitement diététique de la phénylcétonurie (6 g/100g d'équivalent protéique) (Van Spronsen et al., 2001). La présence de cet acide aminé, non indispensable chez le sujet sain, est justifiée chez le patient atteint de phénylcétonurie du fait du défaut de conversion hépatique de la phénylalanine en tyrosine.

Le produit contient 2,16 g de méthionine pour 100 grammes d'équivalent protéique. En sommant les teneurs en méthionine et cystine, la valeur obtenue est alors proche de celle des protéines de référence.

Le produit contient de plus de la taurine (389 mg pour 100 g d'équivalent protéique) et de la carnitine (38 mg pour 100 g d'équivalent protéique).

La teneur en lipides est de 10 g pour 100 g, dont 4,18 g d'acides gras saturés, 3,76 g d'acides gras monoinsaturés et 2,06 g d'acides gras polyinsaturés (1400 mg d'acide linoléique, 310 mg d'acide  $\alpha$ -linoléique, 158 mg d'acide arachidonique (AA) soit 1,6 % des lipides totaux, 158 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA) soit 1,6 % des lipides totaux, et 31,5 mg d'acide eicosapentaénoïque (EPA) soit 0,3 % des lipides totaux).

Le pétitionnaire justifie les apports en AA, DHA et EPA par le fait que les principales sources de ces acides gras (poisson, viande, œufs) sont exclues du régime des patients phénylcétonuriques. Or, la consommation prévue du produit ne permet d'apporter ces acides gras qu'en quantité très inférieure aux ANC (Anses, 2011) (Tableau 1).

**Tableau 1 : Contribution du produit aux apports en DHA et EPA chez le patient phénylcétonurique, en pourcentage des ANC (Anses, 2011).**

	Apport en pourcentage de l'ANC pour le DHA (ANC <sub>DHA 10-18 ans</sub> =250 mg)	Apport en pourcentage de l'ANC pour l'EPA (ANC <sub>EPA 10-18 ans</sub> =250 mg)
Enfant de 10 ans (50 g de produit/jour)	31,6 %	6,2 %
Adulte de 18 ans (80 g de produit/jour)	50,4 %	9,9 %

Le pétitionnaire indique que le produit apporte également de l'acide myristique, à hauteur de 540 mg pour 100 g de produit, soit environ 1,3% de l'apport énergétique, et indique que celui-ci favorise la conversion de l'acide linoléique et de l'acide  $\alpha$ -linoléique en AA et EPA puis DHA, pour des teneurs comprises entre 1,5 et 2,5% de l'apport énergétique. Il n'est cependant pas précisé dans le dossier si de telles quantités d'acide myristique permettent d'améliorer la biosynthèse d'EPA et DHA chez les patients phénylcétonuriques.

<sup>1</sup> Un facteur de conversion de 1,2 est utilisé entre la teneur en acides aminés libres et l'équivalent protéique.

**Teneurs en vitamines et minéraux**

Les teneurs en certains vitamines et minéraux dépassent les valeurs réglementaires fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. Ces dépassements sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2: Teneurs en vitamines et minéraux dépassant les seuils réglementaires**

	Produit /100 kcal	Valeurs réglementaires /100 kcal
Chlorures (mg)	305	30-175
Calcium (mg)	319	35-175
Phosphore (mg)	187	30-80
Magnésium (mg)	70	7,5-25
Fer (mg)	3,4	0,5-2
Zinc (mg)	3,5	0,5-1,5
Iode (µg)	38,9	6,5-35
Sélénium (µg)	20,8	2,5-10
Vitamine A (µg ER)	187	35-180
Vitamine D (µg)	3,8	0,5-2,5
Vitamine E (mg alpha-TE)	3,2	0,5-3
Vitamine B2 (µg)	519,2	80-500
Vitamine B6 (µg)	519,2	80-500
Vitamine B12 (µg)	1	0,07-0,7
Acide folique (µg)	70,1	10-50
Biotine (µg)	11,7	0,75-7,5
Equivalent niacine (mg-EN)	8,3	0,9-3
Acide pantothénique (mg)	1,8	0,15-1,5
Vitamine C (mg)	33,7	2,25-22

Pour les minéraux, le pétitionnaire justifie les dépassements observés, compte tenu de l'exclusion des aliments sources de phosphore, calcium, fer, magnésium, iode et sélénium du régime des patients. L'argumentation porte également sur la nécessité d'atteindre un rapport Ca/P proche des recommandations (1,2 à 1,6). Il indique par ailleurs que les carences en fer, en zinc et en sélénium sont fréquentes chez le patient phénylcétonurique. La présence de chlorures provient de l'utilisation dans le produit de monohydrochlorure de L-lysine : le pétitionnaire indique qu'il n'existe pas de syndrome de surcharge isolée pour les chlorures. Les limites de sécurité ne sont pas atteintes pour ces minéraux dont les teneurs dépassent les valeurs réglementaires, lorsque le produit est consommé aux quantités prévues par le pétitionnaire.

Pour les vitamines, les dépassements observés sont faibles, sauf pour la niacine. Le pétitionnaire justifie les dépassements en vitamines D, B2, B12, en rétinol et en niacine du fait de l'exclusion du régime des patients des aliments sources de ces vitamines. Le dépassement en vitamine C est justifié par le pétitionnaire en raison du rôle de la vitamine C pour l'absorption du fer. Les faibles dépassements des valeurs réglementaires pour les vitamines E et B6, l'acide pantothénique et la biotine ne sont pas justifiés par le pétitionnaire. Ils ne conduisent pas à des apports supérieurs aux limites de sécurité, lorsque celles-ci sont définies.

Le CES considère que les justifications apportées par le pétitionnaire pour les dépassements sont recevables, compte tenu de la composition du produit, de la population ciblée et des conditions d'utilisation prévues.

La consommation des quantités de produit selon les niveaux indiqués par le pétitionnaire entraîne des apports compris entre 43 et 144 % des apports nutritionnels conseillés pour les différents micronutriments pour un enfant de 10 ans, et entre 48 et 232 % pour un adulte de 18 ans, sans toutefois qu'aucune limite de sécurité (lorsqu'elle est établie) ne soit dépassée.

Le CES note des discordances entre la composition mesurée du produit et celle annoncée sur l'étiquetage :

- la différence atteint 17% pour la glutamine et 23% pour la carnitine. Elle est inférieure à 10% pour les autres acides aminés ;
- en ce qui concerne les vitamines et minéraux, la différence atteint 31% pour le sélénium. Cela ne conduit cependant pas à des apports supérieurs à la limite de sécurité établie pour le sélénium.

### **3.3. Etude réalisée avec le produit**

Le pétitionnaire indique que l'utilisation de lipides laitiers dans le produit masque le goût désagréable des acides aminés libres, ce qui permettrait d'améliorer l'acceptabilité du produit et de favoriser l'observance du régime. Cependant, le pétitionnaire ne présente pas d'étude d'acceptabilité du produit par les patients.

Il ne présente pas non plus d'étude de tolérance.

### **3.4. Etiquetage**

Sur le projet d'étiquetage, il est indiqué que :

- le produit est exclusivement destiné aux patients phénylcétonuriques confirmés, de plus de 8 ans et sous strict contrôle médical ;
- le produit est à exclure de l'alimentation de l'enfant et de l'adulte en bonne santé ;
- le produit ne doit pas constituer la seule source d'alimentation ;
- le traitement diététique doit être complété avec des protéines d'origine naturelle, de l'eau et tous les autres nutriments afin de couvrir l'ensemble des besoins de l'enfant et de l'adulte et d'apporter les quantités nécessaires de phénylalanine ;
- le produit ne doit pas être administré par voie parentérale.

L'étiquetage précise que la quantité du produit à consommer doit être déterminée par le prescripteur en fonction de l'âge, du poids et des besoins du patient.

L'étiquetage comprend également les informations nutritionnelles, à la fois pour 100 g de poudre et pour 10 g d'équivalent protéique pour les apports énergétiques, les macronutriments, les vitamines, les minéraux, les oligoéléments et les acides aminés. Les ingrédients, les conditions de préparation et de conservation du produit sont indiqués.

L'osmolarité du produit à la reconstitution préconisée est précisée (632 mOsm/L). Compte tenu de cette osmolarité élevée, le CES estime que l'étiquetage devrait comporter une mention indiquant qu'il est nécessaire de boire de l'eau au moment de la prise du produit.

La présence d'allergènes n'est pas signalée sur l'étiquetage : or, le produit contient du lactose, des protéines de lait et de la lécithine de soja.

Le pétitionnaire présente également le document réservé à l'usage des professionnels de santé. Celui-ci précise que le fer (apporté sous forme de pyrophosphate ferrique) présent dans le produit est particulièrement bien absorbé car il est protégé dans une enveloppe végétale (amidon de maïs, lécithine de soja) qui le préserve jusqu'à l'intestin. Or, le pétitionnaire ne présente pas de données cliniques qui viendraient étayer cette affirmation.

### **3.5. Conclusion du CES « Nutrition Humaine »**

**En conclusion, le CES estime que le produit est adapté au traitement nutritionnel des patients atteints de phénylcétonurie. Le pétitionnaire apporte des justifications des dépassements des valeurs fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms qui sont recevables, compte tenu de la composition du produit, de la population ciblée et des conditions d'utilisation prévues ; ces dépassements ne conduisent pas à un apport supérieur aux limites de sécurité (lorsqu'elles existent) pour les niveaux de consommation préconisés par le pétitionnaire. Le CES rappelle que ce type de produit doit être strictement consommé dans le cadre d'un suivi médical et d'un régime adapté au statut nutritionnel de chaque patient et que la quantité quotidienne de produit à consommer doit être déterminée par le médecin.**

**Le CES remarque que le nom du produit, qui désigne l'adulte, ne correspond pas à la cible réelle, puisque le produit peut être consommé par les enfants de plus de 8 ans comme par les adultes. Il demande que le nom du produit soit modifié.**

**Le CES note que le produit contient des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AA, DHA et EPA). Cependant, pour les niveaux de consommation prévus par le pétitionnaire, les apports en DHA et EPA *via* le produit sont bien inférieurs aux ANC. De plus, le CES considère que l'intérêt de la présence d'acide myristique pour favoriser la synthèse d'EPA et DHA chez les patients phénylcétonuriques n'est pas démontré.**

**Le CES souligne que, du fait de l'osmolarité élevée du produit après reconstitution, il est nécessaire qu'une étude de tolérance digestive soit menée. En outre, l'étiquetage devrait mentionner l'importance de boire de l'eau au moment de la prise du produit.**

**La présence d'allergènes doit également être mentionnée sur l'étiquetage.**

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des patients de plus de 8 ans atteints de phénylcétonurie. L'Agence signale l'inadéquation du nom du produit (qui fait référence à l'adulte) avec la population cible présentée dans le dossier. L'étiquetage devrait souligner la nécessité de boire de l'eau au moment de la prise du produit et devrait mentionner la présence d'allergènes.

Le directeur général

Marc Mortureux

#### MOTS-CLES

Addfms, maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés, phénylalanine, phénylcétonurie

#### BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2007) Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-Proteines.pdf>

Anses (2011) Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. <http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>

FAO/WHO (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. technical report series n° 935

Van Spronsen F.J, M, Bekhof J, Koch R, Smit P.G.A (2001) Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. The American Journal of Clinical Nutrition 73, 153-157