

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 décembre 2016

AVIS

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

relatif à l'évaluation des justificatifs d'emploi d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons à partir de six mois et des enfants jusqu'à cinq ans en cas de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie

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 17 février 2014 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 nourrissons à partir de six mois et des enfants jusqu'à cinq ans en cas de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie.

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 un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables contenant des traces de phénylalanine ainsi que des glucides, des acides gras essentiels dont de l'acide arachidonique et de l'acide docosahexaénoïque, des vitamines et des minéraux. Il est destiné aux enfants de l'âge de six mois jusqu'à cinq ans.

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 aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids, 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 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 c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Le pétitionnaire a soumis des informations complémentaires suite à la note de demande de compléments d'informations transmises le 8 janvier 2015. Les réponses apportées par le pétitionnaire étant incomplètes, et à défaut d'obtenir de nouveaux compléments d'information, le dossier a été expertisé en l'état.

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 les 17 octobre 2014, 13 octobre 2016 et 3 novembre 2016, sur la base des rapports de deux experts.

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 aliments destinés à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les apports nutritionnels conseillés pour la population française (Afssa, 2001) 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. Composition et utilisation prévue du produit

Composition en macronutriments

Le produit est un mélange d'acides aminés qui se présente sous la forme d'un sachet plastique contenant 12,5 g de poudre à reconstituer pour former un gel. Chaque sachet contient l'équivalent de 5 g de protéines correspondant à 40,5 kcal (soit 50 % de l'apport énergétique du produit). Les glucides présents dans le produit contribuent à son apport énergétique à hauteur de 47 %. Le produit contient 1,2 g de lipides pour 100 g ou 0,37 g pour 100 kcal (soit 3 % de son apport énergétique).

La prescription diététique dans le cadre du traitement de la phénylcétonurie porte sur une source contrôlée de phénylalanine (250 mg par jour) et une source d'énergie. Le produit constitue une source d'équivalent protéique complémentaire et plus concentrée, permettant d'augmenter l'apport protéique en étant quasiment dépourvue de phénylalanine (13 mg/100 g de produit, ce qui représente 0,08 part de phénylalanine pour un sachet de 12,5 g). Selon le pétitionnaire, « *le produit associé à une source de phénylalanine – lait maternel, lait de suite ou préparation pour nourrissons jusqu'à un an, aliments végétaliens pour les enfants de plus d'un an – permet d'apporter une alimentation équilibrée de l'âge de six mois jusqu'à cinq ans. Il rentre dans le cadre de la diversification alimentaire, en complément d'un mélange d'acides aminés ou d'un lait de croissance* ».

Cependant, le produit n'apporte pas une source d'énergie suffisante permettant sa prescription en tant que mélange d'acides aminés en complément de l'alimentation courante. Par ailleurs, la

formulation du produit ne tient pas compte de la diversification alimentaire qui doit permettre notamment une éducation des goûts entre six mois et cinq ans.

Le CES Nutrition humaine conclut que la composition en acides aminés convient aux patients atteints de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie. Il signale le caractère hypolipidique du produit par rapport aux aliments destinés aux nourrissons, qui fait courir un risque d'apport énergétique insuffisant pour les enfants de six à douze mois s'ils ne reçoivent pas un complément énergétique aprotidique en plus du mélange formé par le produit et une préparation de suite ou un lait maternel.

Composition en vitamines et minéraux

Pour les vitamines A, D, K, C, B1, B5, B6, B8 et B12, à la dose préconisée par le pétitionnaire, l'apport atteint 90 à 285 % des ANC selon l'âge. Lorsque les limites de sécurité sont précisées, l'apport s'avère inférieur à cette limite. Cependant, il n'existe aucune justification de teneurs de la plupart des vitamines. Par ailleurs, le risque de dépassement doit être évalué en prenant en compte l'exposition résultant de la consommation des autres aliments autorisés, ce qui n'est pas fait dans le dossier.

Pour la vitamine A, le tableau présenté à la page 32 indique que celle-ci est apportée sous la forme de β -carotène. Cependant la fiche technique fournie en annexe et relative au mélange vitaminique utilisé ne mentionne pas de β -carotène mais de l'acétate de rétinol. Ce point aurait dû être corrigé dans le dossier.

En cas d'association avec des mélanges d'acides aminés liquides lors de la période de diversification, comme le propose le pétitionnaire, le risque de dépassement de la limite de sécurité ne peut pas être totalement exclu pour la vitamine A en raison de l'enrichissement quasi systématique en rétinol des produits du commerce destinés à cette population, de l'apport résultant de la consommation de trois sachets et de la limite de sécurité pour cette vitamine.

Pour la vitamine K, l'apport représente entre 143 et 285 % de l'ANC. Ceci n'est pas justifié étant donné la présence de vitamine K1 dans les aliments d'origine végétale (dont la consommation est souvent autorisée pour les patients atteints de phénylcétonurie) et la synthèse de vitamine K2 par le microbiote intestinal.

Les deux limites réglementaires de l'arrêté du 20 septembre 2000 (rapportées avec des erreurs dans le dossier) sont dépassées pour le potassium, les chlorures, le calcium, le phosphore, le magnésium, le fer, le zinc, l'iode et le sélénium. De plus, les teneurs en sodium, cuivre, manganèse, molybdène et chrome ne dépassent que la limite correspondant aux aliments pour nourrissons. De manière générale, les apports minéraux correspondant au produit seul varient entre 30 et 130% de l'ANC selon l'âge et l'élément considéré. Le pétitionnaire justifie ces dépassements par la nécessité de couvrir au mieux les « besoins nutritionnels » des patients.

Le pétitionnaire compare également l'apport du produit à la limite de sécurité fixée par l'Efsa ou l'Anses dans le cas de l'iode et du manganèse et conclut à l'absence de risque. Cette évaluation ne prend pas en compte les apports provenant des autres aliments et n'a pas été réalisée pour les autres minéraux pour lesquels existent aussi des limites de sécurité chez l'enfant (cuivre, zinc, molybdène et sélénium).

Dans le cas du zinc pour lequel la limite de sécurité est basse (7 mg/j jusqu'à 3 ans), la consommation recommandée de trois sachets conduit à un apport de 6,57 mg et rend quasi-certain le dépassement de la limite de sécurité si l'on tient compte des autres sources potentielles de zinc. L'étude de Dobbelaere *et al.* (2003) citée par le pétitionnaire montre certes des apports en zinc très limités dans une population d'enfants phénylcétonuriques mais n'apporte aucune information sur les consommations alimentaires de ces enfants ni sur les aliments contributeurs aux apports en zinc. Sur la base cette étude, il n'est donc pas possible de justifier un niveau d'enrichissement susceptible d'entraîner un dépassement de la limite de sécurité dans les conditions d'utilisation proposées par le pétitionnaire.

Le CES Nutrition humaine estime que le risque de dépassement des limites de sécurité (en particulier pour la vitamine A et le zinc) est important dans le cas où le produit est consommé en plus d'un mélange d'acides aminés enrichi en vitamines et minéraux, et donc que cette association doit être évitée.

3.2. Population cible

Le produit est destiné aux nourrissons et aux enfants de six mois à cinq ans atteints de phénylcétonurie ou souffrant d'hyperphénylalaninémie.

La quantité de produit à prescrire dépend de l'âge, du poids corporel, de la tolérance à la phénylalanine et de l'état clinique du patient et doit être ajustée par le médecin ou le diététicien. La posologie recommandée par le pétitionnaire est d'un à trois sachets en fonction de la tranche d'âge (6 mois-1 an, 1-2 ans, 2-5 ans). Le pétitionnaire précise que ces quantités sont recommandées « *en complément du mélange d'acides aminés habituel, complet, sans phénylalanine, à boire* ».

Le CES Nutrition humaine estime que le positionnement du produit en complément d'un mélange d'acides aminés fait courir un risque d'apport excessif en certains nutriments pour la population cible.

3.3. Intérêt nutritionnel du produit

L'évaluation nutritionnelle du produit met en évidence que la fraction protéique représente près de 50 % de l'apport d'énergie, tandis que les fractions glucidiques et lipidiques représentent respectivement 47 % et 3 %. Or, les diététiciennes recherchent une fraction protéique de l'ordre de 15% de l'apport énergétique total. Par ailleurs, l'Efsa recommande un apport en lipides équivalent à 40% de l'énergie entre 6 et 12 mois et compris entre 35 et 40% de l'énergie entre 12 et 36 mois (Efsa, 2013).

La teneur en saccharose du produit atteint 65% des glucides totaux ce qui est très élevé sur le plan nutritionnel.

La source de lipides n'est pas clairement décrite, mais le dossier laisse penser qu'elle serait principalement végétale, associant de l'acide arachidonique provenant de levures, du DHA provenant d'une algue marine, de l'huile de tournesol, du palmitate et des acides gras à chaîne moyenne (dont l'origine n'est pas identifiée). Les acides gras polyinsaturés représentent 44 % du total, dont 18 % de n-3 (DHA).

Les acides aminés sont présents sous forme libre. Les acides aminés indispensables représentent 51 % du total des acides aminés et leur teneur (normalisée par gramme d'équivalent protéique) représente entre 1,4 et 2 fois celle du lait de femme (Zhang *et al.*, 2013). En particulier, la teneur en tyrosine est de 110 mg/g d'équivalent protéique, soit 2,8 fois celle du lait de femme.

La présence de caséinates de sodium est bien signalée dans la liste des ingrédients et sur l'étiquette mais ce constituant n'apparaît pas comme ingrédient en tant que tel dans la table des matières premières.

La phénylalanine n'apparaît pas dans la liste des ingrédients : sa présence dans le produit final pourrait être liée à l'incorporation d'une très faible quantité de caséinates de sodium, présente comme adsorbant dans les deux sources de lipides (DHA et ARA) incorporées dans le produit.

D'un point de vue nutritionnel, la présence de phénylalanine dans le produit à cette concentration ne pose pas de problème, y compris pour des sujets ayant une faible tolérance en phénylalanine. La teneur en acides aminés indispensables par gramme d'équivalent protéique est très forte (2 à 4 fois supérieur à celle du profil d'acides aminés de référence). L'intérêt de fournir un tel excès d'acides aminés indispensables est discutable puisque leur utilisation anabolique est limitée par l'apport extrêmement contrôlé en phénylalanine.

Le produit contient aussi de la L-carnitine et de la taurine. Les teneurs en L-carnitine et taurine présentées dans l'aminogramme (0,0308 mg et 0,0704 mg/100 g respectivement) sont inexacts

et en contradiction avec les valeurs rapportées sur l'étiquette. Il s'agit en réalité de teneurs exprimées en g/100 g. Dans cette hypothèse, les remarques suivantes peuvent être faites :

(i) la L-carnitine est bien reconnue comme un nutriment indispensable chez le nourrisson du fait d'une synthèse insuffisante durant les premiers mois de la vie. L'Efsa a proposé une teneur minimale de 1,2 mg/100 kcal dans les formules infantiles (Efsa, 2014). La teneur en L-carnitine du produit (9,5 mg/100 kcal) est très supérieure à la teneur minimale proposée pour les préparations infantiles. A cette dose, cependant, la présence de L-carnitine ne pose pas de problème de sécurité.

(ii) la taurine n'étant pas un nutriment indispensable après la naissance (elle l'est en revanche chez le prématuré), sa présence dans le produit n'est pas justifiée. Toutefois son niveau d'incorporation ne pose pas de problème de sécurité.

Le CES Nutrition humaine estime que le produit contient une trop faible teneur en lipides pour la population cible. L'intérêt nutritionnel du produit tient à la présence de quantités satisfaisantes d'acides gras polyinsaturés à chaîne longue (ARA et DHA). Par ailleurs, la teneur en acides aminés indispensables très forte (deux à quatre fois supérieure à celle du profil d'acides aminés de référence) ne destine pas le produit à être consommé en plus d'un mélange d'acides aminés liquide mais en substitution totale ou partielle d'un tel mélange.

3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le dossier rapporte les résultats de plusieurs études d'acceptabilité réalisées chez des patients, ainsi que ceux d'analyses sensorielles réalisées par des dégustateurs adultes.

Chez le nourrisson, seuls deux cas sont rapportés. Le produit semble bien toléré, sans régurgitation, vomissement ou diarrhée.

Le produit a également été évalué sur neuf enfants âgés de 11 à 51 mois. Après une première prise, un des enfants a été exclu du fait de nausées et du refus de consommer le produit. Un autre enfant a refusé de le consommer au bout de trois jours. Chez les sept autres enfants, le produit a été bien accepté.

Ce produit est bien apprécié par les parents/soignants qui le trouvent facile d'emploi, bien adapté en terme de quantité d'équivalent protéique et apprécient sa texture.

Selon le panel de dégustateurs, le produit a les mêmes attributs sensoriels que les produits concurrents ne contenant pas de DHA.

Ces informations, mêmes limitées, montrent que le produit est aussi acceptable que peuvent l'être les mélanges d'acides aminés enrichis en vitamines et minéraux.

Le CES Nutrition humaine relève l'existence de données d'acceptabilité dans le dossier. L'acceptation du produit par les patients et sa tolérance semblent équivalentes à celles des autres mélanges d'acides aminés.

3.5. Etiquetage

Le dossier soumis comprend une reproduction en couleur de l'étiquette de la boîte, de la notice et du sachet. La notice est difficile à lire du fait de la taille des caractères.

Il est bien précisé qu'il s'agit d'un « aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales », que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire, et qu'il ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation. Il est mentionné l'indication et la cible ainsi que la composition nutritionnelle pour 100 g de produit. En réponse à la première demande de compléments d'informations, le pétitionnaire propose d'ajouter sur l'étiquette « une mention claire et explicite que **le produit vient en substitution partielle d'un mélange d'acides aminés** ».

3.6. Conclusion du CES

Le pétitionnaire n'a répondu que partiellement à la demande de compléments d'informations du 8 janvier 2015. En effet, les données de simulation à l'âge de neuf mois sont incomplètes (car elles n'incluent pas le zinc et les vitamines) et il n'y a pas de simulation pour la tranche d'âge 4-5 ans. Par ailleurs, les erreurs relevées dans le dossier n'ont pas été corrigées.

En conséquence, le CES « Nutrition humaine » ne peut pas conclure que le produit convient aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de six mois à cinq ans atteints de phénylcétonurie ou souffrant d'hyperphénylalaninémie.

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.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Adfms, Dadfms, maladie métabolique, phénylcétonurie, hyperphénylalaninémie, phénylalanine, hypolipidique.

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française – 3^{ème} édition – Editions Tech&Doc.
- Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, Farriaux JP (2003). Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 26, 1-11.
- European Food Safety Authority (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA) and Scientific Committee on Food (SCF).
- European Food Safety Authority (2013) Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European union. *EFSA journal*, 11 3408 (103 pp)
- European Food Safety Authority (2014) Scientific opinion on the essential composition on infant and follow-on formulae *EFSA journal*, 12 3760 (106 pp)
- Zhang Z, Adelman AS, Rai D, Boettcher J, Lönnerdal B (2013). Amino Acid Profiles in Term and Preterm Human Milk through Lactation: A Systematic Review. *Nutrients* 5(12):4800-4821.