

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 mai 2019

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 3 ans en cas de phénylcétonurie (goût vanille)

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 4 août 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 3 ans en cas de phénylcétonurie (goût vanille).

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 poudre aromatisée à la vanille, constituée de protéines de lactosérum du lait de vache (Glycomacropéptide ou GMP) additionnées de certains acides aminés, de glucides, de lipides, de vitamines et de minéraux. Le produit est enrichi en acide docosahexaénoïque (DHA). Il est destiné aux patients de plus de 3 ans en cas de phénylcétonurie.

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire 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 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 hypoprotidique, contrôlé en phénylalanine, visant à fournir la quantité de phénylalanine nécessaire à la synthèse protéique tout en maintenant la concentration plasmatique de phénylalanine dans des valeurs basses.

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 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.

En réponse à la demande d'informations complémentaires, le pétitionnaire a fait parvenir en novembre 2017 les données sur l'osmolarité du produit et la stabilité de l'acide docosahexaénoïque, ainsi que les résultats d'une étude de tolérance digestive et d'efficacité réalisée avec le produit et les publications citées dans le dossier.

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 7 février 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 4 avril 2019.

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

Le dossier comporte une introduction détaillée sur l'état actuel des connaissances (30 pages) mais la partie « présentation du produit » présente des **incohérences de chiffres** (page 40 la teneur en lysine est différente de celle indiquée dans la composition nutritionnelle page 38 ; idem pour les teneurs « Méthionine + Cystine » dans le tableau de l'indice chimique page 40). Dans ce contexte, l'analyse du produit menée par le CES « Nutrition humaine » s'est effectuée en choisissant comme référence le tableau de composition nutritionnelle page 38 conforme à la fiche technique et au projet d'étiquetage.

3.1. Description du produit

Le produit est conditionné en sachets de poudre de 33,3 g contenant 10 g d'équivalents protéiques et doit être reconstitué dans l'eau avant usage. Selon la quantité d'eau utilisée pour un sachet, l'osmolarité varie entre 830 mosmol/L (80 mL) et 320 mosmol/L (150 mL).

Le pétitionnaire indique que le produit « peut être utilisé comme seule source protéique ou se substituer à une partie des mélanges d'acides aminés classiques » pour la prise en charge nutritionnelle de la phénylcétonurie.

3.2. Population cible

Le produit cible, d'une part, les enfants de plus de 3 ans (en substitution partielle aux mélanges d'acides aminés classiques) et, d'autre part, les adolescents et les adultes (en substitution partielle ou en consommation exclusive, c'est-à-dire en « reprise partielle du régime sans revenir aux mélanges d'acides aminés traditionnels »).

La fiche technique ne précise pas : (i) que le produit ne doit pas être utilisé comme seul substitut aux aliments protéiques chez l'enfant, (ii) le taux de remplacement maximal des mélanges d'acides aminés classiques par le présent produit en fonction de l'âge.

Le CES « Nutrition humaine » demande au pétitionnaire de préciser les conditions d'utilisation du produit en fonction des différentes tranches d'âge.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Un sachet dilué dans un volume final de 100 mL apporte 128 kcal, 10 g d'équivalents protéiques, 12,5 g de glucides et 3,9 g de lipides (dont du DHA). Il contient également des vitamines et des minéraux. Le pétitionnaire fournit le profil en acides aminés du produit. En se basant sur les profils des protéines de référence établis par la FAO pour les différentes tranches d'âge (4,8 g, 4,7 g et 4,5 g de lysine pour 100 g de protéines respectivement pour les 3-14 ans, les 15-18 ans et les adultes), il apparaît que la teneur en lysine est limitante dans le mélange (90 % du profil de référence pour les 3-14 ans, 91 % pour les 15-18 ans et 96 % chez l'adulte). Les apports en lysine par le reste du régime hypoprotéique ne semblent pas en mesure de combler cette insuffisance et de permettre de couvrir le besoin en lysine. Par ailleurs, comme tous les substituts protéiques contenant du GMP, le produit contient de la phénylalanine. La teneur est de 15 mg pour un sachet de 33 g. Cet apport est loin d'être négligeable et peut affecter la capacité à assurer un bon contrôle de la phénylalaninémie.

Le CES « Nutrition humaine » estime que le produit ne peut pas constituer le seul substitut protéique pour les 3-18 ans et les adultes du fait de la teneur limitante en lysine. Par ailleurs, en l'absence de simulation avec les autres produits consommés, la couverture des besoins en DHA ne peut être vérifiée.

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

Le dossier n'est pas conforme aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Anses, 2015), puisqu'il ne comporte pas de données de simulation en alimentation réelle. En effet, ces patients consomment des fruits et des légumes, des graisses végétales et les adultes ont souvent une consommation normale de féculents. Pour l'acide folique, les simulations réalisées avec des mélanges d'acides aminés ne tiennent pas compte du fait que 1 µg d'acide folique correspond à 1,7 µg d'équivalents folates. La quantité de folates apportée par le produit et le mélange d'acides aminés classiques est donc très supérieure à celle estimée par le pétitionnaire, déjà supérieure aux références populationnelles aux différents âges.

Par ailleurs, le dossier ne présente pas de simulation en consommation exclusive (c'est-à-dire, sans consommation complémentaire d'un mélange d'acides aminés) chez l'adulte alors que le pétitionnaire revendique cette indication.

Le CES « Nutrition humaine » estime qu'en l'absence de simulation en alimentation réelle, et en l'absence totale de simulation en cas de consommation exclusive chez l'adulte, il n'est pas possible d'évaluer la couverture des besoins de la population cible pour les vitamines, minéraux ou oligoéléments et l'absence de dépassement des limites de sécurité.

3.3.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit à des produits existants dans un tableau sans aucun commentaire.

Le CES « Nutrition humaine » relève que le produit est plus calorique (avec plus de lipides) que les autres produits concurrents et moins riche en phénylalanine et en DHA.

3.3.4. Etudes réalisées avec le produit

En réponse à une demande de compléments d'information, le pétitionnaire fournit les résultats d'une étude de tolérance digestive et d'efficacité réalisée au Royaume-Uni avec le produit. Les résultats suggèrent que la tolérance digestive est satisfaisante avec peu ou pas de symptômes rapportés par les patients. Les données concernant l'acceptabilité (palatabilité) du produit montrent qu'il est bien apprécié par les patients, ce qui peut faciliter l'observance du régime. Les résultats de l'étude montrent également que ce produit, utilisé seul ou en combinaison avec un mélange d'acides aminés, permet de maintenir une concentration en phénylalanine proche de la valeur cible (380 $\mu\text{mol/L}$) mais il est difficile de tirer des conclusions claires de cette étude (avec un effectif limité de 21 patients de 4 à 50 ans) car la consommation du produit et le niveau de substitution du mélange d'acides aminés varient dans cette étude d'un sujet à l'autre.

3.4. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit le protocole d'une étude de stabilité initiée en février 2017 mais n'en donne pas les résultats. Les seules informations fournies concernent la stabilité du DHA.

3.5. Projet d'étiquetage

Il n'est pas mentionné sur le projet d'étiquetage que le produit doit être consommé en association avec des mélanges d'acides aminés. Par ailleurs, le produit contient de la phénylalanine, ce qui devrait être indiqué clairement sur l'emballage car habituellement les mélanges d'acides aminés n'en contiennent pas.

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 CES relève dans le dossier du pétitionnaire des erreurs (notamment dans l'estimation de l'acide folique qui ne tient pas compte de la conversion en équivalents folates) et des incohérences dans les tableaux de composition, l'absence de justification de la composition et des dépassements des valeurs réglementaires, l'absence de simulation en alimentation réelle complète et des conditions d'utilisation du produit imprécises et non justifiées en fonction des tranches d'âge.

Le CES souligne en particulier la teneur insuffisante en lysine dans le produit.

Le CES conclut qu'en l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de statuer sur l'adéquation du produit pour couvrir les besoins nutritionnels des patients atteints de phénylcétonurie, en particulier pour les enfants.

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 de plus de 3 ans en cas de phénylcétonurie.

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 (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

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.

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