

Maisons-Alfort, le 9 septembre 2004

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et présentés comme destinés au traitement nutritionnel de la phénylcétonurie chez les enfants de plus de 8 ans, les adolescents et les adultes**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 2 avril 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 31 mars 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de deux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et présentés comme destinés au traitement nutritionnel de la phénylcétonurie chez les enfants de plus de 8 ans, les adolescents et les adultes.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 24 juin 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne deux versions d'un même produit (arômes pamplemousse et fruits des bois) ; que ce produit est un mélange d'acides aminés non essentiels et essentiels, dépourvu de phénylalanine, d'asparagine, de glutamine et de glutamate et apportant des glucides, des lipides, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments ; qu'il relève de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ; qu'il est présenté comme destiné aux enfants de plus de 8 ans, aux adolescents et aux adultes, dont les femmes enceintes, atteints de phénylcétonurie ;

Considérant que la phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par un déficit sévère hépatique en phénylalanine hydroxylase (phénylalanine 4-monoxygénase) catalysant la conversion de la phénylalanine en tyrosine ; que le seul traitement nutritionnel de cette pathologie repose sur la mise en place d'un régime dont les apports en phénylalanine sont strictement contrôlés ; que ce régime permet de maintenir la phénylalaninémie à un niveau acceptable et d'éviter les anomalies neurologiques sévères liées à l'évolution de la maladie en l'absence de traitement diététique ;

Considérant que le produit est liquide, prêt à l'emploi, fourni sous forme de brique de 250 mL ; que le dossier comprend un ensemble de données cliniques présentées sous la forme d'un questionnaire auquel ont répondu des patients d'âge varié (enfants, adolescents et adultes, dont une jeune mère phénylcétonurique enceinte ayant consommé le produit jusqu'au terme de sa grossesse) ; qu'il ressort de cette enquête que le produit est globalement bien apprécié pour sa facilité d'utilisation (en ambulatoire) et pour son goût et son odeur ;

Considérant qu'en ce qui concerne la composition nutritionnelle, le produit apporte pour 100 mL, 65 kcal, 6,7 g d'équivalent protidique (soit 8 g d'acides aminés totaux), 5,1 g de glucides (essentiellement sous forme de saccharose), 0,12 g de fibres et 2 g de lipides (dont 80 % d'insaturés) ; que le rapport entre les teneurs des précurseurs des familles d'acides gras oméga 6 et oméga 3 est de 3,6, ce qui est justifié par le fait que les patients phénylcétonuriques ont un régime alimentaire quasiment dépourvu d'aliments d'origine animale et qu'ils peuvent subir un déséquilibre lipidique quantitatif et qualitatif ; que le produit est dépourvu de gluten ;

Considérant qu'en ce qui concerne la composition en acides aminés du produit, les teneurs des différents acides aminés essentiels sont proches ou légèrement supérieures aux valeurs recommandées par la FAO<sup>1</sup> en 1990 ; que, selon le pétitionnaire, la teneur en tyrosine du produit

<sup>1</sup> FAO : Food and Agriculture Organization

(10,1 g/100 g d'acides aminés soit environ 12% de l'équivalent protidique) est adaptée dans l'état actuel des pratiques diététiques au cours de la phénylcétonurie, compte tenu du fait que certains patients présentent une hypo-tyrosinémie en raison de la déficience en phénylalanine hydroxylase ; que cette teneur en tyrosine est dans la moyenne des teneurs des préparations proposées pour les patients phénylcétonuriques ; que toutefois, certaines publications scientifiques récentes suggèrent que le niveau d'apport de tyrosine des patients phénylcétonuriques pourrait nécessiter une réévaluation à la baisse ;

Considérant qu'en ce qui concerne les vitamines, minéraux et oligo-éléments, les teneurs en vitamine B<sub>12</sub>, niacine, acide folique, biotine, phosphore, magnésium, molybdène et sélénium dépassent les teneurs maximales fixées dans l'arrêté du 20 septembre 2000 ; que le pétitionnaire ne fournit aucun argument à ce sujet ; que la nécessité de ces dépassements, bien qu'ils ne soient probablement pas susceptibles d'avoir des conséquences cliniques néfastes, devrait être justifiée compte tenu de la population cible visée par le produit ;

Considérant qu'en ce qui concerne les oligo-éléments, les teneurs en fer (1,45 mg/100 kJ) et en zinc (0,83 mg/100 kJ) dépassent également les teneurs maximales réglementaires (respectivement 0,5 et 0,6 mg pour 100 kJ), sans que ceci soit justifié par le pétitionnaire ;

Considérant que l'apport alimentaire de fer bio-disponible est limité chez les patients phénylcétonuriques, compte tenu de leur faible consommation d'aliments d'origine animale ; que, toutefois, sur la base d'une consommation quotidienne envisageable de 3 briques de 250 mL, l'apport de fer est supérieur à la limite de sécurité reprise lors de la réévaluation en 2001 des Apports nutritionnels conseillés pour la population française (28 mg/j) mais reste inférieur aux limites de sécurité américaines fixées en 2002 (40 mg/j entre 9 et 13 ans et 45 mg/j pour les individus de plus de 14 ans) ; que, chez la femme enceinte, les besoins en fer sont plus élevés que chez les autres individus mais que son absorption intestinale au cours de la grossesse est nettement augmentée ; que, toutefois, l'apport de fer est élevé pour les autres catégories de patients, qui consomment le produit à long terme ; qu'en effet, le fer est généralement mal absorbé au niveau intestinal et se retrouve en partie sous forme faiblement liée dans la lumière colique où il est susceptible d'exercer des effets pro-oxydants ; qu'en outre, la teneur en tyrosine devrait être justifiée par le pétitionnaire au regard de ce risque de stress oxydant lié à l'apport de fer induit par la consommation du produit ;

Considérant, sur la base d'une consommation quotidienne envisageable de 3 briques de 250 mL, que l'apport de zinc dépasse la plus faible des valeurs proposées comme limite de sécurité lors de la réévaluation en 2001 des Apports nutritionnels conseillés pour la population française (des apports de 15 à 40 mg/j étant proposés comme limite de sécurité) ; que l'apport de zinc reste toutefois inférieur aux limites de sécurité américaines fixées en 2002 (23 mg/j entre 9 et 13 ans, 34 mg/j entre 14 et 18 ans et 40 mg/j au-delà de 18 ans) ;

Considérant que l'étiquetage du produit indique clairement les précautions d'emploi, la composition et les conditions d'utilisation ; que les documents concernant l'origine et les spécifications des matières premières, le procédé de fabrication, le contrôle de la qualité, le conditionnement, les conditions et la durée de conservation (12 mois) et les résultats des tests de stabilité du produit sont satisfaisants ; qu'il est toutefois regrettable que le pétitionnaire ne fournisse pas, par ailleurs, un tableau synthétique permettant de vérifier les informations disponibles pour chaque matière première, quel que soit le fournisseur considéré,

L'Afssa estime que le dossier du pétitionnaire est insuffisant et que des compléments d'informations sont nécessaires, c'est-à-dire :

- la justification des dépassements des teneurs maximales réglementaires en particulier pour le fer et le zinc et, plus généralement, pour certains minéraux, oligo-éléments et vitamines ;
- la justification de la teneur en tyrosine du produit.

Martin HIRSCH