

## **AVIS**

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à trois aliments destinés à des fins médicales spéciales (mélanges d'acides  
aminés sans phénylalanine enrichi ou non en glucides et lipides et enrichi en  
micronutriments) conçus pour répondre aux besoins nutritionnels d'enfants de 1 à  
14 ans souffrant de phénylcétonurie ou en état d'hyperphénylalaninémie**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 20 septembre 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 9 septembre 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de trois aliments destinés à des fins médicales spéciales (mélanges d'acides aminés sans phénylalanine enrichi ou non en glucides et lipides et enrichi en micronutriments) conçus pour répondre aux besoins nutritionnels d'enfants de 1 à 14 ans souffrant de phénylcétonurie ou en état d'hyperphénylalaninémie.

La demande concerne trois mélanges d'acides aminés de la série L, exempts de phénylalanine, et enrichis en glucides, lipides et/ou en vitamines, minéraux et oligo-éléments. Ces produits (A, B, C) sont destinés aux enfants souffrant de phénylcétonurie ou en état d'hyperphénylalaninémie de 1 à 8 ans et de 9 à 14 ans, en remplacement d'un produit unique qui était proposé aux enfants de 1 à 14 ans :

- le produit A est un mélange d'acides aminés de la série L, exempt de phénylalanine, et enrichi en vitamines, minéraux et oligo-éléments, et destiné aux enfants de 1 à 8 ans,
- le produit B est un mélange d'acides aminés de la série L, exempt de phénylalanine, et enrichi en lipides, glucides, vitamines, minéraux et oligo-éléments, et destiné aux enfants de 1 à 8 ans,
- le produit C est un mélange d'acides aminés de la série L, exempt de phénylalanine, et enrichi en vitamines, minéraux et oligo-éléments, et destiné aux enfants de 9 à 14 ans.

Ces modifications font suite à la réévaluation des besoins nutritionnels de la population et à la publication par certains groupes d'experts de recommandations sur les besoins en protéines et en acides aminés chez les enfants phénylcétonuriques ou en état d'hyperphénylalaninémie.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 26 juin 2003, l'Afssa a rendu trois avis en date du 5 septembre 2003 dont les principales conclusions sont :

- la reconnaissance de l'importance de ces 3 produits dans la prise en charge des enfants phénylcétonuriques ou en état d'hyperphénylalaninémie,
- mais l'absence de données bibliographiques et des résultats complets d'une étude clinique multicentrique en cours ne permettait pas d'évaluer de manière objective l'intérêt nutritionnel des produits,
- des dépassements des limites maximales autorisées (Arrêté du 20 septembre 2000) de certains minéraux et vitamines sans que des justifications ne soient apportées,
- l'absence de rigueur scientifique dans la présentation des dossiers et de l'étiquetage (présence de nombreuses imprécisions et inexactitudes).

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
BP 19, 94701  
Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
[www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

Par courrier en date du 20 septembre 2004, l'Afssa a reçu un dossier comportant des informations complémentaires. Après consultation du CES « Nutrition humaine », réuni le 21 décembre 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

### **En ce qui concerne la composition nutritionnelle des 3 produits**

Considérant que les résultats issus de 3 études cliniques, incomplètement publiées, sont fournis pour la justification de la composition nutritionnelle des 3 produits :

- une étude multicentrique réalisée en Belgique a porté sur 18 enfants phénylcétonuriques âgés de 1 à 14 ans ayant reçu pendant 12 semaines les 3 produits ; les résultats montrent un maintien pendant toute la durée de l'étude de la croissance staturo-pondérale, des taux de protéines, d'hémoglobine, de transferrine, de carnitine et de vitamines B1 ; les concentrations plasmatiques en zinc et magnésium qui étaient basses chez plusieurs patients n'ont pas été modifiées ; les taux plasmatiques de phénylalanine ont été maintenus à des niveaux satisfaisants et les taux plasmatiques de tyrosine sont augmentés significativement chez tous les patients ;
- une étude polonaise réalisée chez 10 patients phénylcétonuriques âgés de 1 à 4 ans ayant reçu le produit B pendant 3 mois ; le pétitionnaire rapporte une bonne acceptabilité du produit (absence de vomissements et de diarrhées) ; les taux plasmatiques de phénylalanine ont été maintenus à des niveaux satisfaisants, les taux de protéines plasmatiques et la tyrosinémie sont augmentés ; les patients ont pris du poids ;
- une seconde étude polonaise réalisée chez des enfants phénylcétonuriques âgés de 6 à 8 ans recevant le produit B ; les résultats montrent que le produit B améliore la densité osseuse chez ces enfants présentant une ostéopénie, le déficit minéral osseux étant fréquemment observé chez les jeunes enfants phénylcétonuriques ;

Considérant que le protocole de l'étude la plus complète (étude multicentrique belge) ne rend pas toujours aisée une appréciation de l'intérêt nutritionnel (tolérance et efficacité) de chacun des trois produits considéré séparément ;

Considérant que les justificatifs apportés aux dépassements des limites maximales autorisées pour certains micronutriments sont globalement recevables :

- pour le phosphore (138 contre 80 mg/100 kcal), l'apport est justifié par la nécessité de maintenir un rapport calcium/phosphore entre 1,2 et 2 (ici 1,67) afin d'optimiser l'absorption du calcium ; cet argument est étayé par l'amélioration de la densité minérale osseuse observée chez les enfants phénylcétonuriques âgés de 6 à 8 ans (étude polonaise) ;
- pour le zinc (3 mg contre 1,5 mg/100 kcal), le pétitionnaire s'appuie sur l'existence de zincémies insuffisantes en lien avec le régime quasiment végétalien des enfants phénylcétonuriques, sur des recommandations américaines (1989) et sur une absence d'amélioration de la zincémie chez des sujets recevant l'un des 3 produits (résultats de l'étude belge) ;
- pour le fer (3 contre 2 mg/100 kcal), l'argument avancé est la faible consommation de sources essentielles de fer héminique (viandes, poissons) dans l'alimentation des sujets phénylcétonuriques ;
- pour le phosphore, le zinc et le fer, le pétitionnaire indique que la composition des produits a été formulée en fonction des besoins en micronutriments des enfants phénylcétonuriques et non en fonction de l'apport énergétique assuré par le produit, comme prévu par les textes réglementaires ;
- pour le fluor, l'argument du pétitionnaire, à savoir un haut risque de développement de caries dentaires en raison de la richesse en sucres de l'alimentation des sujets phénylcétonuriques, est jugé non recevable ; si le niveau d'enrichissement proposé ne conduit pas à un dépassement des apports nutritionnels conseillés, son cumul avec les autres sources de fluor (eau de boisson, dentifrice, supplémentation médicamenteuse) est susceptible de conduire à un surdosage ;

### **En ce qui concerne la présentation du dossier et de l'étiquetage**

Considérant que la plupart des erreurs et imprécisions relevées dans les dossiers ont été corrigées :

- confusions entre les notions d'apports recommandés et de besoins,
- confusions entre les notions d'apports protéiques et d'apports en acides aminés,
- substitution du pétitionnaire aux comités d'experts pour formuler des recommandations,
- unités exprimant les teneurs en micronutriments,
- nécessité de faire apparaître clairement sur l'étiquetage l'âge des sujets,

L'Afssa estime que les 3 produits constituent un progrès par rapport au produit unique commercialisé antérieurement.

Toutefois, deux principaux points méritent d'être soulignés :

- 1) la nécessité d'évaluer, sur le long terme, le statut en fer, zinc et cuivre des enfants consommant ces 3 produits,
- 2) l'indication de la mention de la supplémentation en fluor sur l'étiquetage au niveau de l'encadré « avis important », afin d'éviter des risques de surdosage en cet oligoélément.

**Martin HIRSCH**