



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2008-SA-0363

Saisine liée n° 2007-SA-0125 et 2006-SA-0157

Maisons-Alfort, le 26 mai 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment
diététique destiné à des fins médicales spéciales, présenté comme un
substitut de protéines exempt de phénylalanine, pour les besoins nutritionnels
en cas de phénylcétonurie, à partir de 3 ans**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le jeudi 20 novembre 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS), présenté comme un substitut de protéines exempt de phénylalanine, pour les besoins nutritionnels en cas de phénylcétonurie, à partir de 3 ans.

Le produit relève 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. Le produit proposé par le pétitionnaire est présenté sous 3 conditionnements apportant 10, 15 ou 20 g d'équivalent protéique. Il est constitué d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine, de vitamines et de minéraux, et enrichi en acide docosahexaénoïque. Le produit est présenté avec trois arômes différents : neutre, orange ou raisin. Il s'agit d'un produit sous forme liquide, conditionné dans des gourdes prêtes à l'emploi, qui constitue un aliment incomplet du point de vue nutritionnel.

Après consultation du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », le 26 février 2009, l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la composition en macronutriments du produit

- Protéines et acides aminés

Le produit présenté par le pétitionnaire rentre dans le cadre des aliments incomplets d'un point de vue nutritionnel. Le seul besoin nutritionnel que ce produit est censé couvrir en totalité est le besoin protéique des personnes atteintes de phénylcétonurie le consommant en quantité suffisante. Les quantités préconisées par le pétitionnaire sont les suivantes :

- Enfants de 4 à 6 ans : entre 15 et 30 g d'équivalent protéique ;
- Enfants de 7 à 12 ans : entre 30 et 45 g d'équivalent protéique ;
- Adolescents, adultes et femmes enceintes : entre 30 et 60 g d'équivalent protéique.

Ces quantités couvrent une partie significative, voire la totalité des besoins protéiques journaliers des différentes catégories de patients. Le dépassement de l'ensemble des valeurs de besoins en acides aminés indispensables ne semble pas gênant dans la mesure où les apports protéiques du reste des aliments seront faibles quantitativement et seront qualitativement peu riches en acides aminés indispensables en raison de leur origine principalement végétale.

- Glucides

Le produit contient 5,4 g de glucides pour 100 mL, représentant 30% de son apport énergétique. Ces glucides sont apportés essentiellement sous forme de saccharose (83% de

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

l'apport glucidique), le reste étant de l'amidon. Ces glucides permettent d'améliorer la palatabilité et le goût du produit.

- Lipides

Le produit apporte des lipides à hauteur de 0,4 g/100 mL. Ce sont uniquement des acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne (AGPI-LC) : 77 mg/100 mL d'acide docosahexaénoïque (DHA) et 18 mg/100 mL d'acide eicosapentaénoïque (EPA). Le pétitionnaire présente une simulation pour 50 g d'équivalent protéique (soit la quantité recommandée pour les adolescents et les adultes), dont l'apport correspondant en AGPI-LC est de 456 mg, correspondant aux recommandations du « Scientific advisory committee on nutrition » britannique (SACN).

Dans le domaine de la phénylcétonurie, un déficit en AGPI a été montré chez les enfants et chez les adultes (Galli *et al.*, 1991 ; Moseley *et al.*, 2002). L'ajout de DHA et d'EPA ou de DHA et d'acide arachidonique (AA) a permis, chez les enfants, souffrant de phénylcétonurie de normaliser les taux plasmatiques de DHA (Agostoni *et al.*, 2000) et d'améliorer la réponse visuelle de ces patients (Beblo *et al.*, 2001). Une étude a également montré l'efficacité de cette supplémentation sur la motricité fine (Beblo *et al.*, 2007). L'efficacité de la supplémentation en AGPI à long terme est à ce jour inconnue ; une étude a montré que les bénéfices de la supplémentation en AGPI disparaissaient 3 ans après l'arrêt de la supplémentation (Agostoni *et al.*, 2003). On peut conclure sur ce sujet qu'il existe un déficit biologique en AGPI chez les patients atteints de phénylcétonurie.

L'Afssa considère que cette supplémentation en AGPI-LC est justifiée chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Concernant la composition en micronutriments du produit

- Vitamines

Les teneurs en vitamines du produit sont toutes supérieures à la limite maximale définie par l'arrêté du 20 septembre 2000 pour les aliments complets sur le plan nutritionnel autres que ceux destinés aux nourrissons. Cependant, la consommation du produit, telle que proposée par le pétitionnaire, entraîne la couverture des ANC pour l'ensemble des vitamines, à l'exception de la vitamine C, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les ANC sont dépassés modérément (100-150%) dans le cas des vitamines A, B9 et E, et le sont très largement (> 150% et jusqu'à 468%) pour toutes les autres vitamines, sans toutefois atteindre la limite de sécurité.

Le pétitionnaire justifie globalement ces teneurs élevés en vitamines par deux arguments :

- ce type de produit ne constitue qu'une partie des apports alimentaires des patients phénylcétonuriques, le reste étant assuré par des aliments déficitaires en certaines vitamines ;
- les vitamines synthétiques sont moins biodisponibles que les vitamines présentes naturellement dans les aliments.

L'Afssa note que la consommation de vitamine B9, qui se retrouve également dans les produits d'origine végétale, peut être excessive, notamment chez l'adulte.

- Minéraux

Comme pour les vitamines, les teneurs en minéraux et oligo-éléments du produit dépassent toutes la limite maximale fixée à l'art. 4.1 de l'arrêté du 20 septembre 2000. La consommation du produit telle que précisée par le pétitionnaire entraîne la couverture des ANC pour l'ensemble des minéraux et oligo-éléments, à l'exception du fer chez la femme enceinte, et du calcium et du manganèse chez l'enfant. Les ANC sont dépassés modérément (100-150%) dans le cas du magnésium, du cuivre, du manganèse, du chrome et du sélénium, et le sont très largement (> 150% et jusqu'à 360%) pour tous les autres minéraux et oligo-éléments. La limite de sécurité n'est cependant atteinte pour aucun de ces micronutriments. Ces dépassements sont justifiés par le pétitionnaire de la même manière que pour les vitamines.

L'Afssa considère que l'apport calcique peut être élevé chez l'adulte ce qui justifie la nécessité de surveiller la calciurie.

Concernant l'étiquetage

Conformément à l'art. 5 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux ADDFMS, l'aliment est bien mis en vente sous la dénomination « Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales » et l'étiquetage du produit comporte en outre :

- une mention que le produit est soumis à une prescription médicale obligatoire ;
- une mention précisant qu'il ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation ;
- une mention précisant qu'il est destiné aux catégories de personnes pour lesquelles l'allégation est demandée par le pétitionnaire ;
- une mention indiquant que le produit ne doit pas être consommé par les personnes en bonne santé ;
- une mention claire de la pathologie concernée ;
- des précautions concernant son utilisation (agiter avant emploi, boire impérativement après consommation) et sa conservation une fois la gourde ouverte ;
- un avertissement indiquant que le produit ne doit pas être administré par voie parentérale.

L'Afssa note que l'étiquetage du produit est conforme à la législation.

Conclusions

Ce produit est un substitut de protéines répondant aux besoins des patients atteints de phénylcétonurie. D'un point de vue nutritionnel, l'enrichissement du produit en AGPI-LC est justifié pour ces patients. Par ailleurs, le conditionnement du produit sous forme de gourdes prêtes à l'emploi est de nature à en faciliter l'utilisation et l'acceptation, en particulier par les enfants et les adolescents.

L'Afssa note que :

- concernant le calcium, ces niveaux d'incorporation ne sont pas de nature à induire un dépassement des valeurs de sécurité. Cependant, un apport élevé peut favoriser l'apparition d'une hypercalciurie chez l'adulte, qui doit faire l'objet d'une surveillance attentive ;
- l'Afssa s'interroge sur les conséquences à moyen et long terme d'un apport élevé en donneur de méthyles, tel que l'acide folique.

L'Afssa considère que ce produit répond aux besoins des patients atteints de phénylcétonurie mais rappelle qu'il cible une population trop large et que son utilisation chez l'adulte doit être accompagnée d'une surveillance des taux circulants de folates et de la calciurie.

Références bibliographiques

Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000;137: 434-8.

Agostoni C, Verduci E, Massetto N, et al. Long term effects of long chain polyunsaturated fats in hyperphenylalaninemic children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 582-3.

Beblo S, Reinhardt H, Muntau AC, Mueller-Felber W, Roscher AA, Koletzko B. Fish oil supplementation improves visual evoked potentials in children with phenylketonuria. *Neurology* 2001; 57: 1488-91.

Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 150: 479-84.

Galli C, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovannini M. Reduced plasma C-20 and C-22 polyunsaturated fatty acids in children with phenylketonuria during dietary intervention. *J Pediatr* 1991;119: 562-7.

Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 56-64.

Mots clés :

ADDFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, enfants/adolescents, adultes, justification, substitut de protéines.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND