

**EXTRAIT de l'AVIS du 25 octobre 2012**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**

**relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des femmes enceintes phénylcétonuriques : mélange d'acides aminés sans phénylalanine, de glucides, lipides, vitamines et minéraux**

---

*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 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 rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 31 janvier 2012 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des femmes enceintes phénylcétonuriques : mélange d'acides aminés sans phénylalanine, de glucides, lipides, vitamines et minéraux ».

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le produit est un mélange d'acides aminés sans phénylalanine contenant également des glucides, lipides, vitamines et minéraux. Il se présente sous forme de poudre aromatisée à la vanille. Sa consommation est préconisée sous surveillance médicale, pour les femmes atteintes de phénylcétonurie en période de préconception, en cours de grossesse ou en cas d'allaitement.

La phénylcétonurie est une maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés. Le déficit plus ou moins complet en phénylalanine hydroxylase chez les personnes atteintes de cette maladie entraîne une accumulation de phénylalanine à l'origine, en l'absence d'un régime adéquat, d'une encéphalopathie sévère.

La phénylcétonurie est dépistée à la naissance, ce qui permet la mise en place d'un régime sous contrôle médical et diététique spécifique visant à restreindre les apports alimentaires en phénylalanine dès les premières semaines de vie. Le régime est habituellement relâché de façon progressive après l'âge de 10 ans. Chez les jeunes femmes atteintes de phénylcétonurie, le risque au cours de la grossesse est que l'enfant, même non atteint de phénylcétonurie, présente une embryofœtopathie phénylcétonurique liée à la toxicité de la phénylalanine sur le cerveau fœtal. Le régime strict, comme dans l'enfance, doit être repris avant la conception de l'enfant et maintenu jusqu'à l'accouchement.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et aux dispositions de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Il s'agit d'un aliment incomplet 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 peut constituer la seule source d'alimentation.

## **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 les comités d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine », sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **3.1. Composition du produit et utilisation prévue**

Le produit doit être reconstitué en diluant le contenu d'une mesure de 12,3 g du produit avec 90 mL d'eau. L'osmolarité du produit reconstitué est de 664 mOsm/L. Pour 100 g de poudre, le produit apporte 398 kcal.

Le pétitionnaire indique que la quantité de produit à consommer doit être déterminée par le prescripteur en fonction des données individuelles de chaque patient. A titre indicatif, il calcule les apports nutritionnels correspondant à la prise de 125 g de poudre/jour, pour une femme lors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

#### **3.1.1. Composition en macronutriments**

Le produit contient 26 g de glucides pour 100 g de poudre, soit 25 % de l'apport énergétique total (AET), dont 22 % de lactose et 78 % de maltodextrines.

Le produit apporte 12,7 g de lipides pour 100 g de poudre, ce qui représente environ 30 % de l'AET du produit. Les lipides proviennent d'un mélange de matières grasses laitières (49,4 % des lipides), d'huile de colza (29,2 %), de maïs (13,4 %), d'huile de poisson (5,5 %, dont 8 % d'acide docosahexaénoïque (DHA)) et d'huile de *Mortierella alpina* (2,5 %, dont 8,8 % d'acide arachidonique (ARA)). La consommation de 125 g de produit apporte 300 mg de DHA, pour un apport nutritionnel conseillé (ANC) de 250 mg/j (Anses, 2011), et 62,5 mg d'acide eicosapentaénoïque (EPA). Le pétitionnaire indique que les proportions d'acide linoléique et d'acide alpha-linolénique dans le produit respectent les ANC respectivement égaux à 4 % et 1 % de l'AET quotidien.

Concernant l'apport protéique, le produit contient 54 g d'acides aminés de la série L pour 100 g de poudre et ne contient pas de phénylalanine. Le pétitionnaire utilise un coefficient de conversion de 1,2 entre les quantités d'acides aminés libres et l'équivalent protéique (en raison de la présence de molécules d'eau sur les acides aminés libres) et estime ainsi l'équivalent protéique à 45 g/100 g, soit 45 % de l'apport énergétique total du produit. Le pétitionnaire indique en outre que les acides aminés sont moins bien absorbés sous forme libre. Il justifie la teneur élevée en tyrosine par l'absence de phénylalanine, son précurseur, dans l'alimentation des patients. La teneur élevée en lysine est justifiée par sa sensibilité aux traitements thermiques. Pour évaluer la qualité de l'apport protéique, le pétitionnaire compare le profil en acides aminés du produit à celui de la protéine d'œuf. Enfin, il indique que les besoins en protéines chez la femme enceinte sont égaux à ceux de la population adulte.

**Le CES « Nutrition humaine » souligne que la protéine d'œuf n'est plus considérée comme la protéine de référence compte tenu des connaissances actuelles sur les besoins en acides**

aminés indispensables. Pour évaluer la qualité de l'apport protéique, il est nécessaire d'utiliser des profils en acides aminés indispensables plus récents comme le profil proposé par l'Afssa ou par l'OMS en 2007, repris par l'Efsa en 2012 (Afssa, 2007 ; OMS, 2007 ; Efsa, 2012). Le CES note que les teneurs en acides aminés indispensables sont très élevées par rapport à ces profils de référence, atteignant parfois plus du double.

Par ailleurs, le besoin protéique de la femme enceinte est supérieur à celui de l'adulte de référence en raison d'un dépôt protéique supplémentaire au cours de la grossesse. En 2012, l'Efsa a estimé que l'apport nutritionnel conseillé en protéines devait être majoré de 1 g/j, 9 g/j et 28 g/j au cours des 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, respectivement (Efsa, 2012).

### 3.1.2. Composition en vitamines et minéraux.

On note de nombreux dépassements des teneurs maximales en vitamines et minéraux prévues par l'arrêté du 20 septembre 2000.

Pour justifier les dépassements en fer, zinc et sélénium, le pétitionnaire indique que des carences ou déficiences sont fréquemment observées chez les patients atteints de phénylcétonurie, avec une référence pour le zinc citée à l'appui dans le texte (Peyne *et al.*, 2006), mais non référencée dans la liste des références bibliographiques ; pour le calcium, le phosphore, le magnésium, le sélénium, l'iode, la vitamine D, la vitamine B12, et la niacine, le pétitionnaire indique que les principales sources alimentaires en ces nutriments sont exclues du régime des patients ; pour le fer et le zinc, le pétitionnaire signale également une mauvaise absorption intestinale. Pour le magnésium, le zinc, le sélénium, l'iode et l'acide folique, le pétitionnaire met en avant le fait que les besoins nutritionnels en ces nutriments sont accrus pendant la grossesse. Enfin, la teneur élevée en chlorures est justifiée du fait de l'utilisation de monohydrochlorure de L-lysine comme source d'apport de lysine, qui est la seule forme d'apport commercialisée et autorisée.

**Le CES « Nutrition humaine » regrette que des références ne soient pas fournies afin d'étayer les justifications du pétitionnaire portant sur les déficiences et carences observées chez les patients phénylcétonuriques. En outre, il regrette que le dossier ne détaille pas comment ont été déterminées les augmentations de teneurs en vitamines et minéraux par rapport à l'arrêté du 20 septembre 2000.**

Le CES note que la consommation de 125 g de produit apporte 350 mg/j de magnésium pour une limite de sécurité européenne fixée à 250 mg/j. Toutefois, considérant que la limite de sécurité européenne a été établie en raison d'effets indésirables non graves liés à l'effet laxatif modéré du magnésium, que la consommation du produit est temporaire, c'est-à-dire limitée à la période de préconception et à la grossesse, et que les patientes susceptibles de consommer le produit sont sous surveillance médicale, le CES estime que ce dépassement est acceptable, bien qu'insuffisamment justifié.

**Le CES note enfin que des simulations intégrant les apports provenant du produit et des autres aliments permettraient d'analyser les risques de déficiences ou d'excès potentiels en certains nutriments.**

### 3.2. Etiquetage

L'étiquetage précise la quantité d'eau à ajouter afin de reconstituer le produit. Il indique que la quantité à consommer doit être déterminée par le prescripteur. La composition nutritionnelle est indiquée pour 100 g de poudre ou 10 g d'équivalent protéique. L'indication pour le traitement en cas de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie des femmes en périodes de pré-conception, en cours de grossesse, ou en cas d'allaitement, est présente. Conformément aux mentions prévues par l'arrêté du 20 septembre 2000, il est indiqué que le produit est soumis à prescription médicale obligatoire, qu'il ne peut être administré par voie parentérale, qu'il ne peut constituer la seule source d'alimentation et qu'il ne doit pas être consommé par des femmes en bonne santé. L'osmolarité du produit est indiquée.

Une fiche technique est également présentée en annexe. Elle indique que le fer présent dans le produit est particulièrement bien absorbé car il est protégé dans une enveloppe végétale qui le préserve jusqu'à l'intestin.

Le CES « Nutrition humaine » estime que la présence d'allergènes devrait être indiquée sur l'étiquetage. Compte tenu de l'osmolarité du produit, une mention recommandant de boire de l'eau au moment de la prise du produit devrait également figurer sur l'étiquetage.

En outre, le CES note que la mention relative au fer sur la fiche technique n'est pas justifiée.

### 3.3. Etudes réalisées avec le produit

Aucune étude n'a été réalisée avec le produit.

### 3.4. Données technologiques

Dans une deuxième partie, le dossier présente les fiches techniques des ingrédients utilisés, ainsi que les résultats de dosage réalisés sur le produit fini.

Le CES « Nutrition humaine » relève quelques écarts, dont certains élevés, entre les résultats du dosage fournis d'une part et la composition nutritionnelle présentée dans le dossier et l'étiquetage d'autre part. Selon les nutriments, les teneurs dosées peuvent être inférieures ou supérieures aux valeurs d'étiquetage. A titre d'exemple, les écarts sont élevés pour la glutamine, l'EPA, la vitamine A ou la vitamine B6.

### 3.5. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » estime que la composition du produit est adaptée aux particularités métaboliques des femmes atteintes de phénylcétonurie en période de préconception, en cours de grossesse ou en cas d'allaitement.

Toutefois, le CES attire l'attention sur la teneur élevée du produit en magnésium, qui est susceptible d'entraîner un apport supérieur à la limite de sécurité européenne. Dans ce cas très particulier, le CES juge le dépassement acceptable compte tenu de la consommation du produit limitée dans le temps, du type d'effet indésirable jugé non grave et de la haute surveillance médicale des patientes susceptibles de consommer le produit.

Le CES estime que l'étiquetage devrait mentionner la présence d'allergènes ainsi que la nécessité de boire de l'eau au moment de la prise du produit.

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et estime que le produit contribue à la prise en charge diététique des femmes atteintes de phénylcétonurie en période de préconception, en cours de grossesse ou en cas d'allaitement. L'étiquetage devrait mentionner la présence d'allergènes ainsi que la nécessité de boire de l'eau au moment de la prise du produit.

**MOTS-CLES**

Addfms – grossesse – phénylcétonurie - maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés

**BIBLIOGRAPHIE**

Afssa (2007) Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations - <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Sy-Proteines.pdf>.

Efsa (2012) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein - Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) - <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2557.pdf>.

OMS (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition - Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation - WHO technical report 935 - [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf).