

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 décembre 2013

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants de plus de 8 ans, adolescents et des adultes dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (comme la phénylcétonurie ou l'hyperphénylalaninémie)

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 13 février 2013 par la direction générale de la concurrence, de consommation et de la répression des fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante :
Demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de d'un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des enfants de plus de 8 ans, adolescents et des adultes dans le cadre du traitement nutritionnel de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (comme la phénylcétonurie ou l'hyperphénylalaninémie).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires définies dans le décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms) et dans l'arrêté du 20 juillet 1977 sur les produits destinés aux régimes nécessitant un apport protidique particulier. Le produit est un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut constituer la seule source d'alimentation.

Il s'agit d'un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, sans phénylalanine destiné à couvrir les besoins nutritionnels des enfants de plus de 8 ans, adolescents et des adultes en cas de phénylcétonurie ou atteints d'hyperphénylalaninémie. Ces pathologies nécessitent en effet la mise en place d'un régime alimentaire strict qui consiste à limiter la quantité de phénylalanine ingérée par

jour pour éviter l'accumulation de l'acide aminé au-delà d'un seuil toxique, tout en couvrant les besoins nutritionnels du patient.

Outre des acides aminés, le produit apporte également des glucides, des acides gras essentiels, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments. Le produit est présenté sous forme de sachets de 50 g de poudre à reconstituer sous forme de « Shake » ou « smoothie », (à diluer dans 100 mL d'eau), au goût fraise à consommer frais de préférence.

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 le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition Humaine » sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Utilisation prévue du produit

Le pétitionnaire indique la quantité maximale de coupelles de produit nécessaires pour compléter les apports recommandés :

- de 2 sachets par jour maximum entre 8 et 12 ans
- de 3 sachets par jour maximum entre 12 et 18 ans
- de 4 sachets par jour maximum pour les adultes

Le pétitionnaire précise que les doses à utiliser se font sur prescription par le médecin sur la base de données individuelles. Il ajoute que la prise du produit doit être répartie dans la journée.

3.2 Composition du produit

Chaque sachet de 50 g apporte 180 kcal, 14 g d'équivalents protéidique, 29 g de glucides (majoritairement du saccharose), 1 g de lipides. Le produit ne contient pas de fibres et son osmolalité n'est pas présentée après reconstitution (sans objet selon le pétitionnaire). Parmi les lipides, le produit apporte 420 mg d'acides gras saturés (majoritairement de l'acide palmitique), 390 mg d'acides gras monoinsaturés et 180 mg d'acides gras polyinsaturés sous forme d'acide linoléique (LA, 165 mg) et d'acide alpha-linolénique (ALA, 16mg). Les lipides proviennent d'huiles végétales (un mélange d'huile de tournesol, de coco, de palme, de colza et de palmiste). Le détail de l'aminogramme indique que le produit contient 5 mg de phénylalanine par sachet, apporté par les arômes.

Le CES déplore l'absence d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3 (EPA et DHA). Les principaux aliments sources de ces acides gras essentiels sont exclus de l'alimentation des patients PCU et hyperphénylalaninémiques. Cette absence est d'autant plus regrettable que le rapport LA/ALA est élevé, ce qui est de nature à limiter la synthèse de d'EPA et de DHA à partir de l'ALA, même si les patients ont la possibilité de rééquilibrer ce rapport par la consommation de certaines huiles végétales.

La composition des minéraux, oligo-éléments, vitamines est détaillée.

La teneur en biotine (7,7 µg/100g) dépasse légèrement la limite supérieure réglementaire applicable aux aliments incomplets (vs 7,5 µg/100 kcal, arrêté du 20 septembre 2000¹). Le pétitionnaire justifie le dépassement par la nécessité de couvrir le besoin alors que l'alimentation exclut les aliments source de biotine. Il souligne également l'absence de limite de sécurité pour cette vitamine. La teneur du produit conduit à des apports maximaux de 28, 42 et 56 µg/j pour les tranches 8-12 ans, 12-18 ans et les adultes, ce qui correspond environ à 80 à 100 % de l'ANC.

Le CES considère ces justifications comme recevables.

Des dépassements des limites supérieures réglementaires applicables aux aliments incomplets et prévues dans le tableau 2 de l'arrêté du 20 septembre 2000¹ sont observés pour le magnésium (39 vs 25 mg/100 kcal), le phosphore (109 vs 80 mg/100 kcal) et le zinc (2,1 vs 1,5 mg/100kcal). Les justifications suivantes sont proposées par le pétitionnaire :

En ce qui concerne le magnésium, le pétitionnaire justifie le dépassement par l'existence de déficiences multiples en minéraux rapportées dans une publication (Acosta et al., 1987). Le pétitionnaire indique que la teneur en magnésium du produit permet d'apporter 70 % de l'ANC entre 8 et 12 ans, 75 % entre 12 et 18 ans et 80 % au-delà.

Le CES considère qu'en l'absence de marqueur consensuel et validé du statut en magnésium, il est difficile de considérer la référence citée par le pétitionnaire. Les apports en magnésium apportés par le produit sont de 140 mg/j pour les enfants de 8 à 12 ans, 210 mg/j pour les enfants de 12 à 18 ans, 280 mg/j au-delà. Ainsi, compte-tenu de l'éviction de nombreuses sources de magnésium de l'alimentation et d'une limite de sécurité fixée à 700 mg/j pour toutes les tranches d'âges, et en dépit de l'autorisation de la consommation de sources telles que les légumes feuilles, il peut paraître acceptable de dépasser la limite réglementaire de 25 mg/100 kcal.

En ce qui concerne le phosphore, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire par la nécessité d'avoir un rapport Calcium sur Phosphore (Ca/P) compris entre 1 et 1,5 dans le produit pour faciliter l'assimilation du calcium.

A la différence du pétitionnaire, le CES considère qu'il n'est pas établi que le ratio Ca/P d'un aliment influence fortement l'assimilation du calcium. De nombreux aliments reconnus comme des sources de calcium de bonne qualité (comme, par exemple, le lait écrémé ou l'emmental) ont des rapports Ca/P supérieur à 1,5 (banque de données du Ciqua²). Dans les conditions prévues d'utilisation, la teneur en phosphore du produit permet d'atteindre 66% de l'ANC entre 8 et 12 ans, 75 % entre 12 et 18 ans et 100 % au-delà. Compte-tenu de l'éviction d'un grand nombre de sources de phosphore de l'alimentation et de la teneur limitée en phosphore des légumes et fruits (de l'ordre de 50 mg/100 g en moyenne), et d'une limite de sécurité de 2500 mg/j (AFSSA, 2001), le dépassement de la limite réglementaire paraît acceptable.

En ce qui concerne le zinc, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite réglementaire en zinc par l'éviction de nombreuses sources de zinc et la biodisponibilité médiocre du zinc présent dans les produits végétaux du fait de la présence de fibres. Il

¹ arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Addfms)

² Anses (2012). Banque de composition nutritionnelle des aliments Ciqua, consultation de septembre 2013

mentionne aussi que l'apport limité en protéines naturelles impacte aussi négativement la biodisponibilité du zinc. Ainsi, le statut en zinc est moins satisfaisant chez les patients PCU que dans la population générale, malgré la consommation de produits enrichis en zinc.

Dans les conditions d'utilisation prévues, la teneur en zinc du produit permet de couvrir 84 % de l'ANC entre 8 et 12 ans et 100 % au-delà. La limite de sécurité pour le zinc a été fixée à 13 mg entre 7 et 10 ans, 14 mg entre 11 et 14 ans, 22 mg entre 15 et 17 ans et 25 mg au-delà (Efsa, 2006). La différence entre la quantité apportée par le produit et la limite de sécurité est au minimum de 5,4 mg entre 8 et 12 ans, 2,5 mg entre 12 et 18 ans et 9,8 mg au-delà. De ce fait, un risque de dépassement de la limite de sécurité ne peut pas strictement être exclu, du fait des apports en zinc par la consommation des autres aliments. Cependant, l'exclusion du régime de la quasi-totalité des aliments contribuant habituellement à l'apport en zinc minimise ce risque. Le danger lié à une surconsommation de zinc est une moindre absorption du cuivre, or le produit n'en contient pas. Le CES considère donc que les justifications proposées par le pétitionnaire paraissent recevables pour ce qui concerne le niveau d'adjonction de zinc, mais, a contrario, le CES relève le problème que pose l'absence de cuivre dans le produit.

3.3 Etude réalisée avec le produit

Les produits sont proposés pour diversifier l'alimentation des patients. Cependant les essais gustatifs et d'acceptabilité, prévus, selon le pétitionnaire, ne sont pas présentés dans le dossier.

Le CES regrette l'absence d'étude d'acceptabilité.

3.4 Etiquetage

Le pétitionnaire fournit une reproduction couleur de l'étiquetage complet pour le produit. L'étiquetage comprend l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer dans le cas d'un ADDFMS, à savoir :

- que l'aliment doit être utilisé sous contrôle médical
- l'indication (pour enfants à partir de 8 ans, adolescents et adultes, en cas de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie uniquement)
- ne peut constituer la seule source d'alimentation
- à exclure de l'alimentation des personnes en bonne santé
- ne pas administrer par voie parentérale
- se conformer strictement à la prescription médicale

Ce point ne soulève pas de remarque de la part du CES

3.5 Conclusion du CES

Le CES estime que le pétitionnaire a fourni de nombreux éléments pour justifier les dépassements de limites supérieures réglementaires pour la biotine et quelques minéraux, sur la base d'estimations d'apport en vitamines et minéraux pour chaque tranche d'âge et du niveau de consommation du produit, exprimé en rapport à l'ANC. Le CES estime que la plupart des justifications sont recevables. Il constate cependant que les forts niveaux d'adjonction de zinc pourraient justifier l'adjonction de cuivre dans le produit.

Le CES constate l'absence d'acides gras n-3 à longue chaîne, EPA et DHA, malgré les recommandations du CES pour ce type de produit (avis 2012-Sa-0034 ou 2012-SA-0038).

Le CES considère que le produit convient à l'alimentation des patients à partir de 8 ans atteints de phénylcétonurie ou d'hyperphénylalaninémie.

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.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Phénylcétonurie, hyperphénylalaninémie, ADDFMS

BIBLIOGRAPHIE

Acosta, P.B., Stepnick-Gropper, S., Clarke-Sheehan, N., Wenz, E., Cheng, M., Anderson, K., Koch, R. 1987 Trace element status of PKU children ingesting an elemental diet. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 11, 287-292

Afssa 2001. Apports nutritionnels conseillés.

Efsa. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.