

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 mars 2024

AVIS

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

relatif à l'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes de plus de 11 ans atteintes de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie...) nécessitant un régime à teneur réduite en protéines

*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 à 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 publiés sur son site internet.*

L'Anses a été saisie le 6 décembre 2021 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes de plus de 11 ans atteintes de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie...) nécessitant un régime à teneur réduite en protéines.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des personnes de plus de 11 ans (hors femmes enceintes) atteintes de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie) nécessitant un régime à teneur réduite en protéines.

Le produit est une préparation sous forme de poudre à reconstituer, avec un arôme framboise ou citron-pamplemousse, et contenant du glycomacropéptide (GMP, une fraction peptidique

issue du lactosérum pauvre en tyrosine et en phénylalanine), des acides aminés, des glucides, des lipides, des vitamines et des minéraux.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires des règlements européens n°609/2013 et 2016/128 applicables aux DADFMS, du décret 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 appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation » conformément au point 1c de l'article 2 du règlement (UE) 2016/128.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine. Son travail a débuté par la présentation et la discussion des rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 6 juillet 2023. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES Nutrition humaine le 12 octobre 2023.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les règlements de l'Union européenne n°609/2013¹, n°2016/128², n°432/2012³ du Parlement européen, sur le rectificatif au règlement (CE) n°1924/2006⁴, sur l'avis de l'Anses relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (saisine n°2014-SA-0072), sur le protocole national de diagnostic et de soins pour la phénylcétonurie (HAS, 2018) et sur les références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population cible (Anses, 2021).

¹ Règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids.

² Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

³ Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile.

⁴ Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES NUTRITION HUMAINE

3.1. Description du produit

Le produit est une préparation sous forme de poudre en sachet de 35 g à reconstituer dans 100 mL d'eau froide. Selon le pétitionnaire, le produit est délivré uniquement sur prescription médicale. En fonction de la tolérance du patient, il peut être consommé comme seule source de protéines ou en combinaison avec des mélanges d'acides aminés libres exempts de phénylalanine. Le pétitionnaire indique, qu'après reconstitution, la préparation doit être placée au réfrigérateur et consommée dans un délai de 24 h.

Le CES Nutrition humaine ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

Le pétitionnaire indique que le nombre de sachets à consommer par jour doit être déterminé par un médecin en fonction de l'âge, du poids et des besoins du patient phénylcétonurique. Le pétitionnaire complète « que le produit peut être consommé sur une seule prise, sur la journée, ou en alternance avec un autre mélange d'acides aminés ».

Le pétitionnaire évalue le nombre de sachets à consommer à deux ou quatre sachets par jour. Selon le pétitionnaire il est important de calculer et de prendre en compte la quantité de phénylalanine apportée par le produit. Or, aucune donnée de simulation pour la phénylalanine n'est rapportée en fonction de l'âge, du poids du patient, du stade de la maladie et du nombre de sachets consommés.

Le CES « Nutrition humaine » indique que le pétitionnaire ne donne aucune explication sur la limite du nombre de sachet à utiliser par jour. De plus, le pétitionnaire utilise des chiffres d'apports estimés entre quatre et cinq sachets par jour dans les tableaux de simulations.

3.2. Population cible

Le produit du pétitionnaire cible les patients de plus de 11 ans et les patients adultes (sauf la femme enceinte) atteints de phénylcétonurie. Le pétitionnaire indique également que certains auteurs ont émis des lignes directrices recommandant une utilisation de produit à base de GMP à partir de 11 ans (van Spronsen *et al.* 2017; van Wegberg *et al.* 2017).

Les travaux cités par le pétitionnaire concluaient que le GMP augmentait les concentrations sanguines de phénylalanine et qu'il ne pouvait donc être utilisé que partiellement pour contribuer à la substitution protéique chez les enfants atteints de phénylcétonurie (Daly *et al.* 2017; 2019). Selon ces mêmes auteurs, le GMP ne doit être introduit qu'avec précaution chez les enfants atteints de phénylcétonurie, tout en conservant une surveillance attentive de leur concentration sanguine en phénylalanine.

Le CES Nutrition humaine considère que la population cible du produit est bien définie. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle ne peut pas être la cible du produit.

3.3. Composition nutritionnelle et comparaison avec les valeurs réglementaires

Un sachet de 35 g du produit saveur framboise du pétitionnaire apporte 103 kcal, 12,5 g d'équivalents protéiques, 10,1 g de glucides et 0,67 g de lipides (dont 91 mg de DHA).

Un sachet de 35 g du produit saveur citron-pamplemousse du pétitionnaire apporte 103 kcal, 12,5 g d'équivalents protéiques, 9,9 g de glucides et 0,67 g de lipides (dont 91 mg de DHA). Les deux produits contiennent aussi des vitamines et des minéraux.

Ces produits diffèrent donc très légèrement par leur teneur en glucides totaux (28,8 g/100 g et 28,3 g/100 g pour le produit saveur framboise et le produit saveur citron-pamplemousse respectivement) et leur valeur énergétique (295 kcal/100 g et 294 kcal/100 g, respectivement). Rapportées au gramme de protéines, les teneurs en nutriments hors énergie et glucides sont identiques dans les deux produits.

L'osmolarité du produit reconstitué (35 g de poudre dans 100 mL d'eau) est de 1127 mOsm/L. L'étiquetage du produit indique explicitement la nécessité de boire de l'eau après la prise du produit.

Glucides et fibres :

La teneur en glucides du produit saveur framboise est de 28,8 g/100 g majoritairement sous la forme de lactose (26,2 g/100 g). Le produit contient également 10 g/100 g de fibres apportées essentiellement sous la forme d'inuline. Cet ajout de fibres n'est pas justifié par le pétitionnaire.

Le CES Nutrition humaine rapporte que les valeurs des références nutritionnelles et d'apports simulés utilisés dans les tableaux de simulations des apports en macronutriments ne sont pas correctement rapportées (les valeurs d'apports en lipides et en glucides semblent interverties).

En revanche, le CES indique que les apports totaux en fibres auxquels contribue la consommation du produit, dépassent de 30 à 56 % les références nutritionnelles. Le régime alimentaire imposé aux patients phénylcétonuriques étant déjà riche en fibres, l'excès d'apport en fibres alimentaires par le produit n'est pas justifié.

Protéines et acides aminés :

Les protéines du produit sont apportées sous la forme de GMP et d'un mélange d'acides aminés. Le produit contient une teneur élevée en équivalents protéiques, avec 12,5 g d'équivalents protéiques pour une portion de 35 g de produit.

La teneur en phénylalanine (50 mg/100 g de produit soit 20 mg par portion de 35 g de produit) et la teneur en tyrosine (4,7 g/100 g de produit soit 1,6 g par portion de 35 g de produit) sont faibles mais restent non négligeables et doivent être intégrées dans l'estimation des apports journaliers des patients phénylcétonuriques.

Le profil en acides aminés du mélange est plus riche en acides aminés indispensables que les profils de références proposés par la FAO et l'OMS pour les enfants de plus de 11 ans (Joint Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition 2007), notamment pour la thréonine (47 mg/g dans le produit contre 25 mg/g selon les recommandations FAO/OMS pour les enfants de plus de 11 ans). Le pétitionnaire ne justifie pas ces teneurs élevées.

Le pétitionnaire fournit également des données de simulations d'apports nutritionnels en particulier de l'apport protéique et de phénylalanine avec un régime simulé pour les patients phénylcétonuriques âgés de 11 à 14 ans, de 15 à 17 ans et chez les plus de 18 ans. L'apport protéique représente de 10 à 13 % des apports énergétiques totaux en fonction de l'âge des patients, ce qui correspond à la fourchette basse des recommandations (10 à 20 % des apports énergétiques totaux).

Le CES Nutrition humaine estime que le pétitionnaire ne justifie pas les teneurs élevées de son produit en différents acides aminés et que les quantités de phénylalanine apportées par le produit ne doivent pas être négligées car elles pourraient affecter l'équilibre métabolique des patients phénylcétonuriques.

Lipides :

Le produit contient 1,9 g de lipides pour 100 g (0,64 g/100 kcal) dont 0,4 g/100 g (0,14 g/100 kcal) d'acides gras saturés. L'origine des lipides n'est pas indiquée par le pétitionnaire à l'exception du DHA apporté sous la forme de poudre d'huile de poisson. La plupart des DADFMS destinées à la prise en charge des patients atteints de troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés sont pourvues d'acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne (EPA et DHA). Le pétitionnaire indique une teneur du produit en DHA de 260 mg/100 g ce qui représente 91 mg de DHA par portion de 35 g de poudre. Selon les simulations proposées par le pétitionnaire, les enfants de 11 à 14 ans consommeraient 4 portions et ceux de plus de 15 ans consommeraient 5 portions. Les apports totaux en DHA seraient respectivement entre 364 et 455 mg/j de DHA en fonction de l'âge des patients.

Le CES Nutrition humaine rapporte que les valeurs de références nutritionnelles et d'apports simulés utilisés dans les tableaux de simulations des apports en macronutriments ne sont pas correctement rapportées (les valeurs d'apports en lipides et en glucides semblent interverties).

Le CES Nutrition humaine estime que compte tenu de l'éviction du régime des aliments sources de DHA et d'EPA par les patients atteints de phénylcétonurie, le produit du pétitionnaire apporte une quantité suffisante de DHA. En revanche, une source complémentaire en EPA devra être mis en place en accord avec les recommandations pour ces populations.

Vitamines et minéraux :

La comparaison de la composition en vitamines et minéraux du produit saveur framboise aux limites maximales prévues par le règlement délégué (UE) n°2016/128 fait apparaître des dépassements des valeurs réglementaires pour certaines vitamines pour le produit saveur framboise comme la vitamine D (4,8 µg/100 kcal contre 2,5 µg/100 kcal), la vitamine B12 (1,36 µg/100 kcal contre 0,70 µg/100 kcal) et la biotine (12,1 µg/100 kcal contre 7,5 µg/100 kcal), mais également pour certains minéraux comme le sodium (248 mg/100 kcal contre 175 mg/100 kcal), le calcium (349 mg/100 kcal contre 175 mg/100 kcal), le phosphore (233 mg/100 kcal contre 80 mg/100 kcal), le magnésium (102 mg/100 kcal contre 25 mg/100 kcal), le fer (3,4 mg/100 kcal contre 2 mg/100 kcal), le zinc (3 mg/100 kcal contre 1,5 mg/100 kcal), l'iode (48,5 µg/100 kcal contre 35 µg/100 kcal) et le sélénium (24,2 µg/100 kcal contre 10 µg/100 kcal).

La comparaison fait également apparaître des dépassements des valeurs réglementaires pour certaines vitamines pour le produit saveur citron-pamplemousse comme la vitamine D (4,9

µg/100 kcal contre 2,5 µg/100 kcal), la vitamine B12 (1,36 µg/100 kcal contre 0,70 µg/100 kcal) et la biotine (12,2 µg/100 kcal contre 7,5 µg/100 kcal), mais également pour certains minéraux comme le sodium (250 mg/100 kcal contre 175 mg/100 kcal), le calcium (350 mg/100 kcal contre 175 mg/100 kcal), le phosphore (233 mg/100 kcal contre 80 mg/100 kcal), le magnésium (102 mg/100 kcal contre 25 mg/100 kcal), le fer (3,4 mg/100 kcal contre 2 mg/100 kcal), le zinc (3 mg/100 kcal contre 1,5 mg/100 kcal), l'iode (48,6 µg/100 kcal contre 35 µg/100 kcal) et le sélénium (24,3 µg/100 kcal contre 10 µg/100 kcal).

Le pétitionnaire justifie ces dépassements à l'aide de deux études. La première relève une diminution des apports en biotine, choline, acide pantothénique, vitamine D, vitamine E, potassium, calcium, iode et magnésium chez 70 % des patients phénylcétonuriques non complémentés en micronutriments (Stroup *et al.* 2017). La seconde indique les recommandations pour le diagnostic et la gestion nutritionnelle pour les patients phénylcétonuriques (van Spronsen *et al.* 2017). Le pétitionnaire justifie également le dépassement du sodium et du phosphore par les ingrédients utilisés dans la composition du produit (qui sont notamment apportés sous la forme de phosphates, d'antioxydants et de séquestrants) mais sans apporter de justifications nutritionnelles pour le produit.

Le CES Nutrition humaine note que ces deux articles ne soulignent pas que les patients phénylcétonuriques ont des besoins en micronutriments supérieurs à ceux de la population générale. A ce titre, les dépassements des valeurs réglementaires ne sont pas justifiés.

Le pétitionnaire propose des simulations d'apports en micronutriments en fonction des recommandations de consommation de son produit, c'est-à-dire quatre sachets de 35 g pour les enfants âgés de 11 à 14 ans et cinq sachets de 35 g pour les enfants de 15 à 17 ans et pour les adultes. Il présente également des tableaux de simulations des apports en vitamines et minéraux en associant son produit à des aliments courants dont la consommation est autorisée chez les patients phénylcétonuriques.

Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent que la consommation du produit, dans les conditions d'utilisation recommandées et combinée à la consommation des aliments courants autorisés, entraîne un dépassement des limites supérieures de sécurité pour le magnésium. Le pétitionnaire justifie ce dépassement en indiquant que la limite supérieure de sécurité (LSS) du magnésium ne prend en compte que les sources sous formes de compléments alimentaires, d'aliments enrichis et dans l'eau, et non sous sa forme alimentaire et que chez les patients phénylcétonuriques, le magnésium ne peut être apporté que par les mélanges d'acides aminés pauvres en phénylalanine.

Le CES Nutrition humaine note que la seule consommation du produit (considéré comme un aliment enrichi), dans les conditions d'utilisation recommandées, entraîne un dépassement des LSS pour le magnésium (entre 420 et 525 mg/j en fonction des tranches d'âge) par la seule consommation du produit du pétitionnaire sans considérer les apports alimentaires (Anses 2021; Efsa 2015). Des dépassements de la LSS pour le magnésium peuvent provoquer, entre autres, des effets gastroentérologiques indésirables (diarrhée).

Le CES indique que les apports simulés pour toutes les tranches d'âges en vitamine D, en acide folique, en vitamine B12, en vitamine E, en vitamine C, en vitamine K et en vitamine A sont supérieurs aux valeurs réglementaires sans dépassement des LSS, lorsqu'elles existent.

Autres constituants :

Le produit du pétitionnaire contient également de la choline (386 mg/100 g) et de la L-carnitine (94,4 mg/100 g).

Le CES note que les simulations apportées par le pétitionnaire ne fournissent pas d'information sur l'apport en choline attendu chez les enfants ou adolescents consommant ces produits. Ils ne permettent donc pas d'évaluer la pertinence de ce niveau d'adjonction dans les produits du pétitionnaire.

Le pétitionnaire justifie l'ajout de carnitine par son rôle dans la β -oxydation des acides gras et son éviction des principales sources de carnitine de l'alimentation des patients phénylcétonuriques. Il n'existe pas de limite réglementaire pour l'adjonction de carnitine dans les DADFMS. Les simulations fournies par le pétitionnaire ne fournissent pas d'information sur l'apport total en carnitine chez les enfants et adolescents phénylcétonuriques consommant ce produit. Pour une prise de quatre à cinq sachets de produit par jour, le niveau d'apport du produit seul correspond respectivement à 132 mg/j à 165 mg/j.

Le CES Nutrition humaine estime qu'il est difficile de juger de la pertinence du niveau d'adjonction en choline dans le produit en l'absence de données d'apport total. De même, le CES estime que l'adjonction de carnitine ne semble pas présenter d'intérêt pour les patients phénylcétonuriques.

3.4. Comparaisons avec les autres produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit avec deux autres DADFMS, qui sont des mélanges d'acides aminés enrichis en vitamines et minéraux, destinés aux patients phénylcétonuriques et disponibles en France. Les teneurs en certains acides aminés comme la lysine et la méthionine sont de deux à trois fois supérieures à ceux des deux produits équivalents sur le marché. De même, les teneurs en sodium, magnésium, sélénium, vitamine B12 et biotine sont plus élevées comparativement aux deux autres produits comparés.

Le CES Nutrition humaine ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

3.5.1. Etudes de tolérances et d'acceptabilité

Le pétitionnaire mène des tests permettant d'évaluer l'acceptabilité du produit dans des centres hospitaliers de référence. Un modèle type d'un questionnaire d'acceptabilité est présenté mais aucun résultat n'est rapporté. Le pétitionnaire indique qu'une commission se réunit chaque année afin de compiler ces tests et mesurer l'acceptabilité des produits présentés.

Le CES Nutrition humaine note l'absence d'information concernant les données issues du protocole mis en place pour interroger les patients utilisateurs du produit du pétitionnaire.

Le pétitionnaire décrit six études d'acceptabilité issues de la littérature concernant l'utilisation du GMP chez des individus sains ou souffrant de phénylcétonurie. Parmi ces études, deux ne sont pas recevables car le GMP est apporté dans des aliments comme des pâtisseries, des gâteaux salés ou des pâtes de fruits ou dans des boissons aromatisées (MacLeod et al. 2010; Lim et al. 2007).

Le CES Nutrition humaine estime que les études montrent globalement que l'apport sous la forme d'un mélange de GMP et d'acides aminés libres est mieux accepté et mieux toléré au niveau gastro-intestinal qu'un apport sous forme d'acides aminés libres seuls.

3.5.2. Etudes d'efficacité

Le pétitionnaire ne rapporte aucune étude d'efficacité réalisée avec le produit présenté.

Le pétitionnaire présente une revue de la littérature des travaux menés chez des patients atteints de phénylcétonurie et recevant des produits à base de GMP.

Le pétitionnaire rapporte les résultats de huit études cliniques ayant évalué l'efficacité de produits à base de GMP sur la régulation des niveaux plasmatiques de phénylalanine et de tyrosine.

Le CES Nutrition humaine indique que les patients recrutés reçoivent généralement des produits équivalents au produit du pétitionnaire en ce qui concerne les apports résiduels en phénylalanine (entre 1,5 et 2,8 mg/g d'équivalents protéiques pour un apport de 1,6 mg/g d'équivalents protéiques pour le produit du pétitionnaire). Néanmoins, les apports en vitamines et minéraux diffèrent entre les produits évalués, ainsi que les matrices utilisées. De plus, la durée des différentes études est variable. Enfin, peu d'enquêtes alimentaires ont été réalisées dans ces investigations, ne permettant pas de connaître la quantité totale de phénylalanine ingérée au regard des concentrations sanguines mesurées.

Cinq études ne montrent pas d'effet de la consommation de produits à base de GMP par rapport à un mélange d'acides aminés libres (Zaki *et al.* 2016; van Calcar *et al.* 2009; MacLeod *et al.* 2010; Daly *et al.* 2019; Pinto *et al.* 2017) tandis que trois études observent une augmentation significative du taux plasmatique de phénylalanine (Ney *et al.* 2016; Daly *et al.* 2017; 2019).

Le pétitionnaire présente également une méta-analyse, ayant utilisé seulement deux études cliniques du fait du nombre de biais retrouvés dans les autres travaux (Pena *et al.* 2018). Cette évaluation aurait permis de conclure que la concentration plasmatique de phénylalanine tendait à être augmentée après la consommation de produits à base de GMP (1,8 mg phénylalanine/g d'équivalents protéiques) en comparaison à un mélange d'acides aminés.

En raison de l'hétérogénéité des résultats des études présentées, le CES Nutrition humaine ne peut pas conclure sur la capacité du produit à ne pas augmenter les concentrations plasmatiques en phénylalanine chez les patients phénylcétonuriques.

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit la liste des ingrédients accompagnés de leurs fiches techniques et des données relatives à la stabilité des propriétés nutritionnelles.

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS.

Un certificat de stabilité atteste qu'au vu de l'expérience acquise sur des produits similaires, une non dégradation des caractéristiques chimiques et microbiologique pendant 12 mois après la date de conditionnement est garantie.

Le CES Nutrition humaine relève que le pétitionnaire n'a pas effectué de test de stabilité sur les produits. Un test de stabilité de la composition nutritionnelle et de sécurité

microbiologique aurait pu être réalisé dans différentes conditions de stockage et d'exposition.

3.7 Conclusion du CES Nutrition humaine

Le produit est une DADFMS destinée à la prise en charge des patients atteints de phénylcétonurie, âgés de plus de 11 ans (hors femmes enceintes). Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle ne peut pas être la cible du produit.

Le CES Nutrition humaine estime que les conditions d'utilisation du produit fournies par le pétitionnaire, notamment la quantité de sachets à utiliser en fonction de l'âge, ne sont pas claires.

Le CES Nutrition humaine estime que les teneurs en phénylalanine du produit ne doivent pas être négligées et doivent être prises en compte dans l'estimation des apports quotidiens chez les patients phénylcétonuriques. De même, le CES remarque que les teneurs élevées du produit en différents acides aminés ne sont pas justifiées par le pétitionnaire.

Le CES note que la seule consommation du produit, c'est-à-dire sans considérer les apports alimentaires, dans les conditions d'utilisation recommandées, entraîne un dépassement des LSS pour le magnésium. Ces dépassements de la LSS pour le magnésium peuvent provoquer, entre autres, des effets gastroentérologiques indésirables (diarrhée).

Le CES Nutrition humaine estime qu'il est difficile de juger de la pertinence du niveau d'adjonction en choline dans le produit en l'absence de données d'apport total. De même, le CES estime que l'adjonction de carnitine ne semble pas présenter d'intérêt pour les patients phénylcétonuriques.

Le CES Nutrition humaine ne peut pas conclure sur la capacité du produit à limiter l'augmentation des concentrations plasmatiques en phénylalanine chez les patients phénylcétonuriques.

En conclusion, le CES Nutrition humaine considère que les données présentées par le pétitionnaire sont insuffisantes pour conclure que le produit proposé répond aux besoins nutritionnels des patients phénylcétonuriques de plus de 11 ans.

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 » et estime que le dossier ne permet pas d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels, y compris spécifiques, des patients de 11 ans et plus atteints de phénylcétonurie.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

DADFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine.

FSMP (Food for special medical purposes), metabolic disease, phenylketonuria phenylalanine.

BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2015. « Avis relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Saisine 2014-SA-0072. » Maisons-Alfort.

Anses. 2021. « Avis relatif à l'actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux ». Maisons-Alfort.

Calcar, Sandra C. van, Erin L. MacLeod, Sally T. Gleason, Mark R. Etzel, Murray K. Clayton, Jon A. Wolff, et Denise M. Ney. 2009. « Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 89 (4) : 1068- 77. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27280>.

Daly, A., S. Evans, S. Chahal, S. Santra, et A. MacDonald. 2017. « Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? » *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association* 30 (4) : 515-23. <https://doi.org/10.1111/jhn.12438>.

Daly, A., S. Evans, S. Chahal, S. Santra, A. Pinto, R. Jackson, C. Gingell, J. Rocha, F. J. Van Spronsen, et A. MacDonald. 2019. « Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1) : 44. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1011-y>.

Efsa. 2015. « Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium », 63p.

Joint Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition, Weltgesundheitsorganisation, FAO, et United Nations University, dir. 2007. *Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation ; [Geneva, 9 - 16 April 2002]*. WHO technical report series 935. Geneva : WHO.

Lim, Kyungwha, Sandra C. van Calcar, Kathryn L. Nelson, Sally T. Gleason, et Denise M. Ney. 2007. « Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU ». *Molecular Genetics and Metabolism* 92 (1- 2) : 176- 78. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.06.004>.

MacLeod, Erin L., Murray K. Clayton, Sandra C. van Calcar, et Denise M. Ney. 2010. « Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 100 (4) : 303- 8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.04.003>.

Ney, Denise M., Bridget M. Stroup, Murray K. Clayton, Sangita G. Murali, Gregory M. Rice, Frances Rohr, et Harvey L. Levy. 2016. « Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 104 (2) : 334- 45. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.135293>.

Pena, Maria João, Alex Pinto, Anne Daly, Anita MacDonald, Luís Azevedo, Júlio César Rocha, et Nuno Borges. 2018. « The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Nutrients* 10 (11) : 1794. <https://doi.org/10.3390/nu10111794>.

Pinto, A., M. F. Almeida, P. C. Ramos, S. Rocha, A. Guimas, R. Ribeiro, E. Martins, A. Bandeira, A. MacDonald, et J. C. Rocha. 2017. « Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source ». *European Journal of Clinical Nutrition* 71 (10) : 1230- 34. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.38>.

Spronsen, Francjan J. van, Annemiek Mj van Wegberg, Kirsten Ahring, Amaya Bélanger-Quintana, Nenad Blau, Annet M. Bosch, Alberto Burlina, et al. 2017. « Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria ». *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 5 (9) : 743- 56. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5).

Stroup, Bridget M., Emily A. Sawin, Sangita G. Murali, Neil Binkley, Karen E. Hansen, et Denise M. Ney. 2017. « Amino Acid Medical Foods Provide a High Dietary Acid Load and Increase Urinary Excretion of Renal Net Acid, Calcium, and Magnesium Compared with Glycomacropeptide Medical Foods in Phenylketonuria ». *Journal of Nutrition and Metabolism* 2017 : 1909101. <https://doi.org/10.1155/2017/1909101>.

Wegberg, A. M. J. van, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, et al. 2017. « The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1) : 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.

Zaki, Osama K., Lamia El-Wakeel, Yasmin Ebeid, Hanan S. Ez Elarab, Aisha Moustafa, Nayera Abdulazim, Hala Karara, et Ahmed Elghawaby. 2016. « The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria ». *Journal of Nutrition and Metabolism* 2016 : 2453027. <https://doi.org/10.1155/2016/2453027>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis relatif une demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes de plus de 11 ans atteintes de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie...) nécessitant un régime à teneur réduite en protéines. (Saisine 2021-SA-0213). Maisons-Alfort : Anses, 18 p.