

Maisons-Alfort, le 5 novembre 2007

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à l'évaluation des justificatifs concernant une préparation complète  
(acides aminés essentiels et non essentiels, excepté la phénylalanine) -  
glucides - lipides (apport en 2 acides gras essentiels : acide linoléique et acide  
alpha-linolénique ainsi qu'un apport en acide gras poly insaturés à longues  
chaîne) - vitamines - minéraux – oligo-éléments, destinée au traitement diététique  
des phénylcétonuriques de 0 à 12 mois**

LA DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 11 juillet 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 10 juillet 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant une préparation complète (acides aminés essentiels et non essentiels, excepté la phénylalanine) - glucides - lipides (apport en 2 acides gras essentiels : acide linoléique et acide alpha-linolénique ainsi qu'un apport en acide gras poly insaturés à longues chaîne) - vitamines - minéraux - oligoéléments, destinée au traitement diététique des phénylcétonuriques de 0 à 12 mois.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni les 23 novembre 2006, 25 mai 2007 et 5 juillet 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

La demande concerne une préparation complète destinée aux enfants phénylcétonuriques âgés de 0 à 12 mois. Le produit est un mélange d'acides aminés sans phénylalanine (13,6 g d'équivalent protidique pour 100g). Il apporte également pour 100 g : 52 g de glucides et 24 g de lipides (13 g d'acides gras saturés, 8 g de mono-insaturés et 3 g de poly-insaturés). Le produit est enrichi en vitamines, minéraux et oligo-éléments.

### *Concernant l'apport en macronutriments*

La composition en acides aminés du produit est adaptée à la population cible. Le produit convient aux besoins protéiques du nourrisson.

Les lipides proviennent d'huile de noix de coco, d'huile de tournesol, d'huile de soja et d'huile de poisson permettant des apports en acide linoléique (LA) (2,33 g pour 100 g) et en acide alpha-linolénique (ALA) (0,29 g pour 100 g), ainsi que des acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPI-LC) oméga 3 (0,03 g d'EPA et 0,15 g de DHA). Le rapport LA/ALA est égal à 8.

Le produit ne contient pas d'AGPI-LC oméga 6 (acide arachidonique, ARA) et n'est ainsi pas conforme à la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. En effet cette directive indique que « des acides gras polyinsaturés (LCP) à chaînes longues (20 et 22 atomes de carbone) peuvent être ajoutés ». La directive précise que « dans ce cas, leur teneur ne doit pas être supérieure à : 1 % de la teneur totale en matières grasses pour les LCP n – 3, et 2 % de la teneur totale en matières grasses pour les LCP n – 6 [1 % de la teneur totale en matières grasses pour l'acide arachidonique (20:4 n – 6)] ». Elle précise également que « la teneur en acide eicosapentaénoïque (20:5 n – 3) ne doit pas être supérieure à la teneur

*en acide docosahexaénoïque (22:6 n – 3) » et que « la teneur en acide docosahexaénoïque (22:6 n – 3) ne doit pas être supérieure à la teneur en LCP n – 6. »*

Les apports en AGPI-LC (comme le DHA et l'ARA) sont faibles chez les personnes phénylcétonuriques (Giovannini, 2007) qui ont par conséquent un statut pauvre en ces AGPI (Galli et al, 1991 ; Sanjurjo et al, 1994 ; Moseley et al, 2002). L'addition de DHA et d'ARA (Agostoni et al, 2000) ou de DHA et EPA (Beblo et al, 2001, 2007) au régime d'enfants avec phénylcétonurie permet une augmentation des taux plasmatiques ou globulaires de ces acides gras et améliore la fonction visuelle et neurologique. L'adjonction d'AGPI-LC oméga-3 sans adjonction concomitante d'AGPI-LC oméga-6 (ARA) chez des nourrissons sains recevant une formule de lait a conduit à une réduction importante du statut en ARA chez les enfants prématurés comme chez les enfants à terme (Carlson et al, 1992 ; Carlson et al 1993 ; Carlson et al, 1996 ; Lapillonne et al, 2000 ; Lapillonne and Carlson, 2001). Les conséquences d'une réduction du statut en ARA n'ont pas été totalement explorées. Toutefois dans certaines études, il a été montré que la baisse du statut en ARA était associée à une réduction de la croissance staturo-pondérale (Carlson et al, 1993).

Malgré l'absence de données scientifiques sur l'effet d'absence d'ARA dans des préparations contenant des AGPI-LC oméga 3 pour des enfants phénylcétonuriques, il paraît important, compte tenu des données de la littérature, de compléter l'alimentation des nourrissons présentant une phénylcétonurie avec des AGPI-LC oméga 3 et oméga 6 afin 1/ d'améliorer le statut en ces acides gras habituellement altéré chez ces enfants et 2/ d'équilibrer les apports en ces acides gras. La seule incorporation dans le produit d'AGPI-LC oméga 3 déséquilibre les apports en AGPI-LC oméga 6 et peut majorer ainsi la déficience en cet acide gras.

#### *Concernant l'apport en micronutriments*

Les teneurs en vitamines et minéraux sont conformes à celles fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

#### *Conclusion*

L'Afssa estime qu'en l'absence d'ARA et en présence d'AGPI-LC oméga 3 dans le produit, celui-ci ne convient pas aux besoins nutritionnels des enfants phénylcétonuriques âgés de 0 à 12 mois.

#### **Bibliographie :**

Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000,137: 504–509.

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: 1488–1491.

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

Carlson SE, Cooke RJ, Werkman SH, Tolley EA. First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids*. 1992;27:901-7.

Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Feb 1;90:1073-7.

Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:687-97.

Galli C, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovannini M. Reduced plasma C-20 and C-22 polyunsaturated fatty acids in PKU children under dietary intervention. *J Pediatr* 1991, 119: 562–567.

Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:145-52.

Lapillonne A, Brossard N, Claris O, Reygrobelle B, Salle BL. Erythrocyte fatty acid composition in term infants fed human milk or a formula enriched with a low eicosapentanoic acid fish oil for 4 months. *Eur J Pediatr*. 2000;159:49-53.

Lapillonne A, Carlson SE. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids*. 2001;36:901-11.

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

Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez Soriano J, Vilaseca A, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1994, 17: 704–709.

**Mots-clés** : Fins médicales spéciales- préparation pour nourrissons- acides aminés- EPA- DHA- ARA

La Directrice générale de l'Agence française  
de sécurité sanitaire des aliments

**Pascale BRIAND**

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

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE