



anses

Avis de l'Anses
Saisine n°2020-SA-0078

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 5 juillet 2021

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

relatif à une demande d'évaluation des justificatifs relatifs à des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons à partir de 6 mois et enfants jusqu'à 5 ans (PKU Explore™ 5 non aromatisé) ou aux enfants de 1 an jusqu'à 5 ans (PKU Explore™ 10 orange ou fruits rouges) en cas de maladie héréditaire du métabolisme comme la phénylcétonurie

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 23 juin 2020 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 des justificatifs relatifs à des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons à partir de 6 mois et enfants jusqu'à 5 ans (PKU Explore™ 5 non aromatisé) ou aux enfants de 1 an jusqu'à 5 ans (PKU Explore™ 10 orange ou fruits rouges) en cas de maladie héréditaire du métabolisme comme la phénylcétonurie.

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).

Le produit est un substitut protéique destiné aux enfants à partir de 6 mois, pour se substituer graduellement aux mélanges d'acides aminés utilisés pour les nourrissons de 0 à 12 mois (jusqu'à remplacement total) ainsi qu'au lait maternel ou aux préparations pour nourrissons.

Le produit est une préparation sous forme de poudre à reconstituer dans de l'eau pour obtenir un aliment semi-solide ou une boisson, aromatisés ou non. Le produit est constitué d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine, de glucides, de lipides dont de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide arachidonique (ARA), de vitamines et de minéraux. Le produit PKU Explore™ 5 est destiné aux patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de phénylcétonurie. Le produit PKU Explore™ 10 est destiné aux patients âgés de 1 à 5 ans souffrant de phénylcétonurie.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement européen n°609/2013 et 2016/128 qui abroge la directive 1999/21/CE depuis le 22 février 2019, 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 denrées alimentaires 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 3c de l'article 2 de la directive 2016/128 de l'UE.

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 de rapports initiaux rédigés par un rapporteur lors de la séance du 16 décembre 2020. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 15 avril 2021.

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 le protocole national de diagnostic et de soins pour la phénylcétonurie, sur les références nutritionnelles actualisées (Anses, 2021) et sur les limites de sécurité pour les vitamines et les minéraux préconisées par l'Efsa (Efsa 2006).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

Le produit est une préparation sous forme de poudre en sachets de 12,5 g pour le PKU Explore™ 5 (contenant 5 g d'équivalents protéiques) et de 25 g pour le PKU Explore™ 10 (contenant 10 g d'équivalents protéiques). Le PKU Explore™ 5 est à reconstituer avec 12,5 mL d'eau pour obtenir une consistance semi-solide qui serait plus adaptée à la période de

diversification du nourrisson. Le PKU Explore™ 10 peut être reconstitué avec 25 mL d'eau pour obtenir une consistance semi-solide ou avec 80 mL d'eau pour obtenir une boisson. Selon le pétitionnaire, la reconstitution du produit dans un petit volume d'eau permettrait de préserver l'appétit des patients pour les autres aliments (notamment les fruits et légumes) et favoriserait le passage d'une alimentation liquide à une alimentation à la cuillère. Cette structure semi-solide du produit resterait selon le pétitionnaire stable dans le temps, ce qui pourrait être un avantage compte tenu des difficultés d'alimentation rapportées chez les enfants phénylcétonuriques (qui présenteraient notamment un manque d'appétit, une lenteur d'alimentation ainsi qu'une aversion pour les aliments sucrés).

L'osmolalité du PKU Explore™ 5 reconstitué avec 12,5 mL d'eau et 12,5 g de poudre est supérieure à 2000 mOsm/kg mais cette mesure est imprécise en raison de la texture obtenue. L'osmolalité du PKU Explore™ 10 reconstitué avec 80 mL d'eau et de 25 g de poudre est de 1550 mOsm/kg. L'étiquetage du produit indique explicitement la nécessité de consommer de l'eau après la prise du produit.

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

3.2. Population cible

Le produit PKU Explore™ 5 non aromatisé cible les enfants atteints de phénylcétonurie à partir de 6 mois jusqu'à 5 ans. Le produit PKU Explore™ 10 aromatisé cible les enfants atteints de phénylcétonurie à partir de 1 an jusqu'à 5 ans. Le pétitionnaire recommande une introduction du produit semi-solide entre 6 et 9 mois, avec une ou deux cuillères par jour avant une purée de fruits ou de légumes, venant se substituer aux mélanges d'acides aminés sans phénylalanine liquide des premiers mois de vie. Le pétitionnaire souligne que l'introduction précoce du produit lors de la diversification alimentaire facilite son acceptation par le patient, et que le risque de refus augmente en cas d'introduction retardée. De plus, le pétitionnaire indique que le goût du produit PKU Explore™ 5 est le même que celui du mélange d'acides aminés qu'il fabrique pour les nourrissons, ce qui est de nature à faciliter la transition vers le PKU Explore™ 5 entre 6 et 18 mois. Les formes aromatisées (PKU Explore™ 10) sont destinées aux enfants de plus de 1 an car les arômes utilisés ne sont pas autorisés à la consommation avant cet âge. Ces formes aromatisées permettent d'offrir une diversité de goût pour ces mélanges d'acides aminés dès l'âge de 1 an.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les populations cibles (nourrissons à partir de 6 mois et enfants jusqu'à 5 ans, atteints de phénylcétonurie) et l'usage du produit pour ces populations sont bien décrits. La conception du produit en termes de texture semble bien adaptée à la cible.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle et comparaison avec les valeurs réglementaires

Un sachet de 12,5 g de PKU Explore™ 5 apporte 43 kcal, 5 g d'équivalents protéiques, 5,3 g de glucides et 0,19 g de lipides (dont du DHA). Un sachet de 25 g de PKU Explore™ 10 apporte 83 kcal, 10 g d'équivalents protéiques, 9,8 g de glucides et 0,38 g de lipides (dont du

DHA). Les produits PKU Explore™ 5 et 10 contiennent également des vitamines et des minéraux.

Les teneurs en vitamines, minéraux, lipides, protéines et sucres pour 100 g de produits sont identiques entre les produits PKU Explore™ 5 et 10. Ces produits diffèrent très légèrement par leur teneur en glucides totaux (42 g/100 g et 39 g/100 g pour le PKU Explore™ 5 et le PKU Explore™ 10 respectivement) et leur valeur énergétique (342 kcal/100 g et 330 kcal/100 g pour le PKU Explore™ 5 et le PKU Explore™ 10 respectivement). Rapportées au gramme de protéines, les teneurs en nutriments hors énergie et glucides sont les mêmes dans les deux produits.

Glucides et fibres :

La teneur en glucides des produits est respectivement de 42 et 39 g/100 g (soit 12,3 ou 11,8 g/100 kcal) pour les PKU Explore™ 5 et 10.

Le saccharose représente plus de la moitié des glucides présents dans les deux produits (23,9 à 28,8 g /100 g pour le PKU Explore™ 5 et 10 respectivement). De même, la teneur en sirop de glucose déshydraté est élevée dans ces produits (environ 0,9 g/100 kcal). La justification apportée par le pétitionnaire concernant ces taux de saccharose et de sirop de glucose s'appuie sur la nécessité de favoriser la palatabilité du produit et notamment l'amélioration du goût. Les glucides restants sont apportés par l'amidon et par de l'amidon modifié (environ 10 g/100 g) et des maltodextrines (environ 0,5 g/100 g).

Le CES relève que le produit contient des quantités élevées de saccharose et de sirop de glucose et rappelle que leur consommation doit être limitée chez les enfants.

Protéines et acides aminés :

L'azote protidique est apporté sous la forme d'un mélange d'acides aminés adapté aux patients phénylcétonuriques. La teneur en phénylalanine est indiquée comme étant inférieure à 10 mg/100 g soit moins de 1,25 mg de phénylalanine pour 5 g d'équivalent protéique (c'est-à-dire la quantité dans un sachet de PKU Explore™ 5 ou dans un demi-sachet de PKU Explore™ 10). Compte tenu des informations disponibles dans le dossier, il n'est pas possible d'identifier l'origine des traces de phénylalanine présentes dans ces produits.

Le CES estime que les traces de phénylalanine ne sont pas de nature à altérer la tolérance métabolique du produit chez la population cible.

Le pétitionnaire justifie la teneur élevée en protides (équivalent protéines brutes) du produit (40 g/100 g de poudre soit 11,7 ou 12,1 g/100 kcal pour le PKU Explore™ 5 et 10 respectivement) par la fonction de ce produit qui est de constituer progressivement la source principale d'acides aminés dans l'alimentation des enfants phénylcétonuriques. De plus, il prétend qu'il existe un besoin nutritionnel en protides plus élevé (+ 40 %) chez les sujets atteints de phénylcétonurie comparé celui de la population générale (van Wegberg et al. 2017).

Le profil d'acides aminés du mélange est beaucoup plus riche en acides aminés indispensables que les profils de référence proposés par la FAO et l'OMS (Joint Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition et al. 2007) pour les différentes tranches d'âge entre 6 mois et 5 ans.

Le pétitionnaire justifie l'intérêt des teneurs élevées en acides aminés indispensables et en particulier en acides aminés à chaîne latérale ramifiée, en tyrosine, tryptophane et thréonine dans ce type de produit par le fait que ces acides aminés seraient en compétition avec la phénylalanine au niveau des transporteurs intestinaux et ceux de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permettrait un meilleur contrôle de la phénylalaninémie et un moindre transfert de phénylalanine vers le cerveau (van Wegberg et al. 2017).

Le CES « Nutrition humaine » n'endosse pas les conclusions du pétitionnaire concernant le besoin protidique et en certains acides aminés car il estime que le niveau de preuve n'est pas suffisant. Néanmoins, il considère que le profil en acides aminés du produit convient pour la prise en charge nutritionnelle de la phénylcétonurie.

Les lipides :

Les produits contiennent 1,5 g de lipides pour 100 g dont 0,7 g/100 g d'acides gras saturés, apportés par un mélange d'huile de tournesol, d'huile de thon raffiné et d'huile de *Mortierella alpina*.

Ils contiennent des quantités élevées d'acide arachidonique (ARA, 280 mg/100 g soit 18,6 % des acides gras totaux). Il n'existe pas de recommandations concernant le niveau d'apport en ARA des nourrissons après 6 mois et pour les enfants en bas âge dans la mesure où cet acide gras peut être synthétisé à partir de l'acide linoléique (Efsa 2013). Compte tenu des simulations présentées par le pétitionnaire sur les apports en acide linoléique des enfants par le reste de l'alimentation, le CES considère qu'il n'y a pas de justification pour une teneur en ARA aussi élevée dans les produits.

Selon le dossier du pétitionnaire, les produits ne contiennent pas d'EPA mais contiennent chacun 140 mg de DHA pour 100 g (soit 40 ou 42 mg/100 kcal). Le pétitionnaire ne fournit pas de simulations sur l'apport en DHA. Le CES estime que cette teneur pourrait permettre un apport satisfaisant en DHA avant 1 an mais conduirait à des apports compris entre 58 et 82 mg/j à 18 mois et de l'ordre de 53 mg/j à 3 ans, inférieurs aux valeurs de référence proposées par l'Efsa (Efsa 2013).

Par ailleurs, le pétitionnaire n'apporte aucune information quant aux teneurs en acide linoléique (LA) et en acide alpha-linolénique (ALA) des produits. Les simulations fournies indiquent cependant que les niveaux d'apports en LA des nourrissons et enfants sont compris selon les âges entre 5,4 % et 8,6 % de l'apport énergétique total (AET), ce qui est supérieur à la recommandation de l'Efsa (4 % de l'AET). Pour l'ALA, les apports simulés varient entre 1,1 % et 3 % de l'AET, ce qui est également supérieur à la recommandation de l'Efsa (0,5 % de l'AET).

Le CES « Nutrition humaine » estime que la composition en lipides du produit n'est pas optimale.

Compte tenu d'un apport en acide linoléique des nourrissons et enfants légèrement supérieur aux valeurs de références de l'Efsa, il n'est pas justifié d'avoir une teneur en ARA aussi élevée (18,6 % des acides gras totaux) dans les produits dans la mesure où l'ARA peut être synthétisé à partir de l'acide linoléique.

La teneur en DHA conduit à des apports inférieurs à l'apport satisfaisant après l'âge de 1 an, du fait de la consommation limitée du produit et de la disparition progressive des autres sources de DHA dans l'alimentation des patients phénylcétonuriques.

Vitamines et minéraux :

L'examen du dossier fourni par le pétitionnaire fait apparaître des dépassements importants des limites réglementaires prévues par le règlement délégué 2016/128 pour la vitamine D (+ 166 %), la niacine (+ 126 %), l'acide folique (+ 43 % pour les nourrissons, + 36 % pour les autres tranches d'âge) et la vitamine B12 (+ 120 % pour les nourrissons, + 57 % pour les autres tranches d'âge).

Dans le cas de la vitamine D, le dépassement de la limite réglementaire conduit à des apports compris entre 10 µg/j à 18 mois et 13,6 µg/j à 5 ans, proches des apports satisfaisants (AS) proposés par l'Anses. Le CES considère que ce dépassement est acceptable.

Dans le cas de la vitamine B12, les simulations fournies par le pétitionnaire montrent des apports en vitamine B12 passant progressivement de 100 % à 373 % de l'apport satisfaisant entre 6 mois et 5 ans. Le CES considère que si le dépassement de la limite réglementaire peut se justifier par la nécessité d'apporter suffisamment de vitamine B12 à 6 mois, la teneur de vitamine B12 dans le produit est plus importante que nécessaire pour les autres tranches d'âge, sans qu'il n'apparaisse de justification.

Dans le cas de la niacine, les simulations fournies par le pétitionnaire ne renseignent pas sur la pertinence du niveau d'adjonction car elles ne tiennent pas compte de la niacine produite à partir du tryptophane, présent en grande quantité dans le produit. Si la teneur en nicotinamide du produit ne conduit pas à un risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité pour ce nutriment, le CES considère que le pétitionnaire ne fournit aucune justification au dépassement de la limite réglementaire pour la niacine.

Aucune justification recevable n'est également apportée au dépassement de la limite réglementaire pour l'acide folique. Les simulations fournies par le pétitionnaire sont là aussi erronées puisque les calculs d'apport en équivalents folates naturels ne tiennent pas compte du fait que 1 µg d'acide folique correspond à 1,7 µg d'équivalents folates. En conséquence, les niveaux d'apports en équivalents folates des enfants sont supérieurs à ceux estimés par le pétitionnaire, qui dépassent déjà largement les apports satisfaisants proposés par l'Anses (145 % à 221 % selon les tranches d'âge). Le CES souligne que le problème posé par les niveaux d'adjonction trop élevés en acide folique dans les DADFMS destinées aux patients phénylcétonuriques, conduisant à des apports excessifs en folates, est récurrent et a également été pointé par MacDonald *et al.* (2011), qui suggèrent qu'à long terme, ces apports excessifs pourraient avoir des conséquences délétères pour les patients. Il a notamment été suggéré que des apports excessifs en folates pourraient favoriser la promotion et la progression tumorales (MacDonald *et al.* 2011). Le CES considère donc que la teneur élevée en acide folique des produits n'est pas justifiée.

Les teneurs en vitamine D et vitamine B12 dépassent les limites réglementaires mais ces dépassements peuvent se justifier par la nécessité d'apporter des quantités suffisantes pour s'approcher des références nutritionnelles. Dans le cas de la vitamine

B12, cependant, le niveau d'adjonction conduit à 5 ans à un apport plus de trois fois supérieur à l'apport satisfaisant, sans qu'il y ait de bénéfice.

Par ailleurs, il n'existe pas de justification aux dépassements des limites réglementaires d'adjonction pour la niacine et l'acide folique. Pour ce dernier, ce dépassement conduit à des apports en équivalents folates très supérieurs aux apports satisfaisants, et est susceptible d'avoir sur le long terme des effets délétères.

Des dépassements importants des limites réglementaires pour les DADFMS destinées aux nourrissons et pour celles destinées aux autres tranches d'âges sont également rapportés par le pétitionnaire dans le cas du calcium, du phosphore, du magnésium, du fer et du zinc. Dans le cas du cuivre, la teneur dépasse la limite réglementaire pour les DADFMS pour nourrissons mais pas celle pour les DADFMS destinées aux autres tranches d'âge.

Pour ces minéraux, sauf le phosphore, les simulations fournies par le pétitionnaire montrent que les niveaux d'adjonction pourraient permettre d'atteindre ou d'approcher des valeurs de référence pour certaines tranches d'âge mais pas pour toutes. Ainsi, dans le cas du fer, le niveau d'apport estimé à 2 ans est d'environ 5,2 mg/j pour une référence proposée par l'Anses à 5 mg/j. Dans le cas du magnésium, l'apport simulé est de 149 mg/j à 4 ans et 181 mg/j à 5 ans pour un apport satisfaisant estimé à 210 mg/j par l'Anses. La composition nutritionnelle ne permet pas de couvrir de façon satisfaisante la diversité des besoins nutritionnels pour l'ensemble des âges ciblés par le pétitionnaire.

Dans le cas du phosphore, les niveaux d'apports estimés par le pétitionnaire sont égaux ou supérieurs à la référence proposée par l'Anses, sans que le ratio calcium/phosphore (mg/mg) du régime sorte de l'intervalle 1,33-1,80 jugé satisfaisant par l'Efsa. Le dépassement de la limite réglementaire pour le phosphore est acceptable.

La teneur en iode des produits ne dépasse pas les limites réglementaires pour ce nutriment. Les simulations fournies par le pétitionnaire, basées sur la seule consommation des produits, montrent un apport en iode compris entre 56 et 74 µg/j pour les enfants de 2 à 5 ans, pour une valeur de référence de 90 µg/j. Si la contribution des aliments courants à l'apport en iode n'a pas été prise en compte dans ces simulations, les faibles teneurs en iode des fruits et légumes et l'exclusion de tous les aliments sources d'iode du régime font craindre un apport insuffisant en iode. Un faible apport en iode durant la petite enfance pourrait affecter le développement cognitif des enfants. Le CES note que le pétitionnaire n'apporte pas d'éléments montrant que son produit permet de répondre aux besoins en iode des enfants de 2 à 5 ans.

Les dépassements des limites réglementaires pour le calcium, le phosphore, le magnésium, le fer et le zinc peuvent être justifiés par la nécessité d'apporter des quantités suffisantes aux patients et de s'approcher des références nutritionnelles. Le CES observe que l'apport en iode résultant de la consommation des seuls produits est nettement inférieur à l'apport satisfaisant pour les tranches d'âges concernées et, en l'absence d'une estimation des apports totaux, n'est pas en mesure de juger de la pertinence du niveau d'adjonction de ce nutriment dans les produits.

Autres constituants :

Les produits PKU Explore™ 5 et 10 contiennent également de la choline (450 mg/100 g soit environ 133 mg/100 kcal), de la taurine (88 mg/100 g soit environ 26 mg/100 kcal) et de la L-carnitine (44 mg/100 g soit environ 13 mg/100 kcal).

Pour la choline, il n'y a pas d'obligation d'adjonction ni de teneur maximale mentionnées dans le règlement 2016/128. Le caractère indispensable de la choline a été reconnu par l'Anses avec des apports satisfaisants fixés par l'Anses à 160 mg/j entre 6 mois et 1 an, 140 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans et 170 mg pour les enfants de 4 à 6 ans (Anses, 2021). Les simulations fournies par le pétitionnaire ne renseignent pas sur l'apport total en choline attendu chez les nourrissons et les enfants. Les niveaux d'apport obtenus par la consommation du seul produit varient entre 22,5 mg/j à 6 mois et 222,5 mg/j à 5 ans et restent inférieurs à la limite supérieure de sécurité fixée par l'OMS (1000 mg/j).

La taurine n'est pas un nutriment indispensable chez le nourrisson né à terme et chez le jeune enfant. Le règlement délégué 2016/127 relatif à la composition des préparations pour nourrissons et préparation de suite n'exige pas l'adjonction de taurine dans ces produits mais indique que leur teneur en taurine doit être inférieure à 12 mg/100 kcal. Compte tenu de l'existence d'une synthèse endogène de taurine et des concentrations très importantes des acides aminés précurseurs (cystéine et méthionine) dans les produits proposés, l'ajout de taurine à une concentration excédant celle autorisée dans les préparations de suite destinées aux enfants sans pathologie particulière n'a pas de justification nutritionnelle.

Le pétitionnaire justifie l'ajout de carnitine dans les produits par son rôle dans la béta-oxydation des acides gras et par l'évitement des principales sources de carnitine de l'alimentation. La carnitine n'est pas un nutriment indispensable et elle est synthétisée à partir de la triméthyl-lysine issue du renouvellement protéique. Selon le pétitionnaire, l'apport en carnitine par les seuls produits varie entre 2,2 mg/j à 6 mois et 22 mg/j à 5 ans. Il n'y a pas de réglementation encadrant l'adjonction de carnitine dans les DADFMS mais une étude récente réalisée chez les adolescents et les adultes atteints de phénylcétonurie suggère que la biodisponibilité de la carnitine ajoutée à des mélange d'acides aminés est limitée, conduisant à une augmentation de la production de triméthylamine par le microbiote, absorbée et convertie en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) par le foie (Stroup *et al.* 2018). La TMAO est considérée comme un composé proathérogène et une augmentation de sa concentration pourrait avoir des effets délétères sur le long terme.

Le CES 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 plus, il n'y a pas de justification nutritionnelle à l'ajout de taurine aux doses proposées par le pétitionnaire. De même, il n'y a pas de justification à l'ajout de carnitine aux doses proposées. Ce dernier ajout pourrait même sur le long terme avoir des conséquences délétères chez les patients.

3.3.2.Comparaisons avec les produits sur le marché

Les produits proposés sont destinés à remplacer progressivement un autre produit commercialisé par le pétitionnaire et destiné aux enfants des mêmes tranches d'âge souffrant de phénylcétonurie. Par rapport au produit existant, la composition nutritionnelle des produits

proposés montre de nouvelles caractéristiques : l'adjonction de DHA, la diminution des teneurs en sodium, potassium, magnésium, sélénium, chrome, vitamine K et niacine et l'augmentation des teneurs en vitamine D, vitamine B12 et acide pantothénique.

3.3.3. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire fournit les résultats d'une étude d'acceptabilité et de tolérance réalisée avec l'un des deux produits, donné majoritairement sous forme semi-solide, chez dix-neuf enfants de 5 mois à 4 ans (âge médian : 1,9 an), sur une durée de 4 semaines et sans groupe témoin.

Les résultats suggèrent que le produit est bien accepté, avec très peu d'enfants recrachant le produit ou détournant la tête de la cuillère. L'introduction du produit dans l'alimentation des enfants n'est pas associée à une augmentation des douleurs coliques, de la diarrhée ou des vomissements, suggérant une tolérance digestive correcte. Durant les 4 semaines de l'étude, les concentrations plasmatiques de phénylalanine sont restées dans l'intervalle visé, montrant une bonne tolérance métabolique du produit. Le pétitionnaire rapporte que la croissance staturale et pondérale des enfants s'est poursuivie durant les 4 semaines de l'étude.

Le CES estime que si l'acceptabilité du produit et sa tolérance digestive semblent correctes, l'étude fournie ne permet pas de conclure quant à l'effet des produits sur la croissance et le développement des enfants, du fait d'une durée trop courte, d'un effectif trop limité et de l'absence de groupe témoin.

3.3.4. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les résultats d'une étude de stabilité montrant que la composition nutritionnelle des produits est conforme aux spécifications après 18 mois de stockage à 30°C et fixe la durée de conservation du produit à 18 mois.

3.3.5. Projet d'étiquetage

Un projet d'étiquetage est présenté dans le dossier. Les mentions légales spécifiques aux DADFMS y apparaissent.

3.4. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition Humaine » estime que le profil en acides aminés de ces deux produits convient pour la prise en charge de la population cible.

Le CES note cependant que les produits sont enrichis en DHA mais que leur teneur est insuffisante pour que l'apport atteigne les valeurs de référence nutritionnelles après l'âge de 1 an.

Le CES estime qu'il n'y a pas de justification nutritionnelle pour une teneur en ARA aussi élevée (18,6 % des acides gras totaux) dans les produits, compte tenu d'un apport en acide linoléique des nourrissons et enfants légèrement supérieur aux valeurs de référence de l'Efsa et compte tenu de la synthèse d'ARA à partir de l'acide linoléique.

Le CES constate que le dépassement des limites d'adjonction prévues par le règlement délégué 2016/128 dans le cas de la vitamine D, de la vitamine B12, du calcium, du

phosphore, du magnésium, du fer et du zinc peuvent se justifier par la nécessité d'apporter des quantités suffisantes pour s'approcher des références nutritionnelles. Ces dépassements ne sont pas justifiés dans le cas de la niacine et de l'acide folique. Le CES estime que sur le long terme, l'apport excessif en acide folique lié à la consommation des produits pourrait avoir des effets délétères.

Le CES observe que l'apport en iodé résultant de la consommation des seuls produits est nettement inférieur à l'apport satisfaisant pour les tranches d'âges concernées et, en l'absence d'une estimation des apports totaux, n'est pas en mesure de juger de la pertinence du niveau d'adjonction de ce nutriment dans les produits.

Le CES constate qu'il n'y a pas de justification nutritionnelle à l'ajout de taurine et de carnitine aux doses proposées par le pétitionnaire, et ne peut pas exclure à long terme des conséquences délétères pour les patients.

En conclusion, sur la base des données présentées dans le dossier, le CES estime que les produits PKU Explore™5 et PKU Explore™10 ne conviennent pas pour la prise en charge des patients respectivement de 6 mois à 5 ans et de 1 an à 5 ans souffrant de phénylcétonurie.

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 des enfants de 6 mois à 5 ans atteints de phénylcétonurie.

Dr Roger Genet

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.

- Efsa. 2006. « Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies and Scientific Committee on Food. »
- Efsa. 2013. « EFSA Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the european union », 2013.
- 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.
- MacDonald, A., J. C. Rocha, M. van Rijn, et F. Feillet. 2011. « Nutrition in phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 104 Suppl : S10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.023>.
- Stroup, Bridget M, Nivedita Nair, Sangita G Murali, Katarzyna Broniowska, Fran Rohr, Harvey L Levy, et Denise M Ney. 2018. « Metabolomic Markers of Essential Fatty Acids, Carnitine, and Cholesterol Metabolism in Adults and Adolescents with Phenylketonuria ». *The Journal of Nutrition* 148 (2) : 194-201. <https://doi.org/10.1093/jn/nxx039>.
- 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>.

CITATION SUGGÉRÉE

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