

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 septembre 2025

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 un produit
présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales
spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de
3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment 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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 7 novembre 2024 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 un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment 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 conditionné, sous forme de poudre, dans un sachet de 15 g contenant du glycomacropeptide (GMP) hautement purifié, enrichie en acides aminés, vitamines et minéraux, et d'un probiotique (*Bacillus coagulans*). Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans atteints de phénylcétonurie.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement délégué (UE) n°2016/128 complétant le règlement (UE) n°609/2013 en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information 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 DADFMS.

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 délégué (UE) n°2016/128.

Un premier avis de l'Anses, daté du 8 septembre 2023 avait conclu que le dossier soumis par le pétitionnaire ne permettait pas d'affirmer que la composition du produit répondait aux besoins nutritionnels des patients de 3 ans et plus atteints de phénylcétonurie (Anses 2023). En réaction à cet avis, le pétitionnaire a transmis à la DGCCRF un dossier mis à jour ainsi qu'un document intitulé « Réponse à l'avis de l'Anses – Saisine N°2021-SA-0208 ».

Le présent avis présente les résultats de l'évaluation des nouveaux éléments et arguments apportés par le pétitionnaire.

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 (janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) Nutrition humaine. L'Anses a confié l'expertise à un rapporteur externe. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques lors de la séance de CES Nutrition humaine du 6 février 2024. Ils ont été adoptés par le CES Nutrition humaine réuni le 16 mai 2025.

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 références nutritionnelles actualisées (Anses 2021), sur les limites de sécurité pour les vitamines et les minéraux de l'Efsa (Efsa 2006) et sur les références nutritionnelles pour le phosphore qu'elle a établies en 2015 (Efsa 2015) .

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en sachet de 15 g, à diluer dans un volume de boisson variant de 180 à 360 mL.

Dans son avis précédent, l'Anses estimait que les conditions d'évaluation de l'osmolalité, nécessaire pour évaluer la tolérance digestive du produit, étaient manquantes. Dans sa réponse, le pétitionnaire indique que la mesure de l'osmolarité a été réalisée à l'aide d'un osmomètre par un laboratoire accrédité sur le produit dilué « comme indiqué ».

Le CES Nutrition humaine note que le pétitionnaire ne précise toujours pas le volume dans lequel le produit de 15 g a été dilué pour réaliser la mesure d'osmolarité. Le mode d'emploi conseille un volume entre 180 et 360 mL, ce qui aboutirait à des osmolarités allant du simple au double. La réponse du pétitionnaire n'apporte pas d'éclaircissement sur ce point.

3.2. Population cible

Dans son avis précédent, l'Anses considérait que la population cible du produit était correctement définie au regard de l'âge des patients. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES ne pouvait pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population spécifique et considérait qu'elle n'était pas la cible du produit.

Dans sa réponse, le pétitionnaire rappelle l'importance d'un contrôle strict pour les patientes atteintes de phénylcétonurie « souhaitant devenir mère ». Il précise qu'il faut maintenir les concentrations sanguines de phénylalanine entre 2 et 6 mg/dL, soit 120 et 360 µmol/L, pour minimiser les effets néfastes qu'une concentration élevée en phénylalanine pourrait induire sur le fœtus lors de son développement. Pour argumenter son propos, il cite plusieurs études relatives à la prise en charge nutritionnelle de femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie avec des DADFMS à base de GMP.

Le CES Nutrition humaine constate que le pétitionnaire ne fournit pas plus d'informations sur l'adéquation de la composition nutritionnelle du produit aux besoins spécifiques des femmes enceintes ou allaitantes. En effet, en l'absence de simulation décrivant l'usage prévu du produit dans cette population particulière ainsi que les apports auxquels cet usage aboutit, le CES estime que les femmes enceintes ou allaitantes ne peuvent pas faire partie de la population cible du produit.

3.3. Compositions et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle, comparaison et justification de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Glycine et lysine :

Dans son avis précédent, l'Anses notait que le pétitionnaire ne justifiait pas l'intérêt des ajouts en glycine et lysine dans le produit.

Dans sa réponse, le pétitionnaire indique que, dans ce type de produit, les acides aminés essentiels comme la lysine sont optimisés mais doivent rester dans des rapports spécifiques pour garantir des profils d'acides aminés sériques normaux (Van Calcar *et al.* 2009; Daly *et al.* 2020). L'azote restant est alors fourni par des acides aminés non essentiels comme la glycine.

D'après les explications fournies, le CES Nutrition humaine comprend que la lysine est ajoutée pour pallier le manque éventuel de cet acide aminé dans le GMP et qu'un acide

aminé non essentiel, la glycine, est ajoutée pour atteindre la quantité totale d'acides aminés souhaités par le pétitionnaire dans le produit. Dans ce sens, l'explication apportée par le pétitionnaire est jugée satisfaisante.

Acides aminés soufrés :

Dans son avis précédent, l'Anses soulignait que les teneurs en méthionine et en cystéine, telles qu'indiquées par le pétitionnaire, ne permettaient pas un apport suffisant en ces deux acides aminés soufrés pour les patients atteints de phénylcétonurie.

Dans sa réponse, le pétitionnaire réfute l'existence de risques liés au manque d'acides aminés soufrés en s'appuyant sur une publication qui rapporte les résultats d'un essai randomisé contrôlé en dispositif croisé dans lequel des patients adultes atteints de phénylcétonurie ont consommé, pendant 3 semaines, soit une DADFMS constituée d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et enrichie en vitamines et minéraux, soit une DADFMS à base de GMP supplémentée en acides aminés, vitamines et minéraux dont la composition est proche de celle du produit examiné (Ney *et al.* 2016). Les auteurs rapportent des concentrations plasmatiques en méthionine, cystéine et en préalbumine égales dans les deux groupes après 3 semaines de consommation. Ils observent une albuminémie légèrement supérieure chez les patients ayant consommés du GMP par rapport à ceux ayant consommés le mélange d'acides aminés. Le pétitionnaire cite également une autre publication relative à la même étude, dans laquelle est comparée l'excrétion urinaire de différents métabolites des acides aminés soufrés (cystéine, cystathionine, cystéine sulfinat, hypotaurine et taurine) chez les patients consommant soit le mélange d'acides aminés, soit le GMP (Stroup, Murali, *et al.* 2017). Cette publication rapporte que l'excrétion urinaire de plusieurs métabolites soufrés diminue lorsque les patients atteints de phénylcétonurie consomment moins d'acides aminés soufrés. D'après le pétitionnaire, cette étude illustre la compensation d'un faible apport en acides aminés soufrés par une rétention de ceux présents dans le plasma, comme en témoigne la moindre excrétion de métabolites soufrés.

Le CES Nutrition humaine précise que ces résultats sont issus d'une étude dont les sujets sont des adultes ou des adolescents de plus de 15 ans, dont les besoins en acides aminés soufrés en mg/kg/j sont plus faibles que ceux des enfants de 6 à 14 ans, lesquels sont inclus dans la population cible.

De plus, le CES Nutrition humaine note que dans les deux publications (Ney *et al.* 2016; Stroup, Murali, *et al.* 2017), la consommation totale de protéines est plus élevée que celle présentée dans les simulations proposées par le pétitionnaire.

Ainsi, le CES Nutrition humaine considère que les résultats de ces deux publications ne permettent pas de conclure à l'absence de risques liés à un faible apport en acides aminés soufrés, pour les enfants de plus de 6 ans et les femmes adultes.

Incertitude sur la teneur en protéines :

L'examen des réponses du pétitionnaire a permis de relever une erreur supplémentaire non mentionnée dans le premier avis.

Le CES Nutrition humaine note en effet une incohérence entre la teneur en protéine déclarées par le pétitionnaire (67 g/100 g), celle calculée à partir de l'aminogramme

(63,7 g/100 g) et celle calculée à partir de la composition et des données apportées par les fiches techniques (58,8 g/100 g). Le CES Nutrition humaine estime donc que, s'agissant d'une DADFMS destinée à représenter la source principale de protéines pour des patients atteints de phénylcétonurie, le pétitionnaire doit fournir des données exactes et précises relatives à la formulation et la composition du produit.

Origine des sucres et incohérence dans les tableaux de composition :

Dans son avis précédent, l'Anses notait que la liste des ingrédients fournie par le pétitionnaire ne mentionnait pas l'origine des sucres. En outre, elle remarquait des incohérences dans les tableaux de composition entre les valeurs pour 15 g et 100 g de produit fourni par le pétitionnaire.

Dans sa réponse, le pétitionnaire apporte des éclaircissements sur l'origine des sucres et les incohérences apparentes dans le tableau.

Le CES Nutrition humaine considère que les éléments apportés par le pétitionnaire répondent aux points soulevés.

DHA :

Dans son avis précédent, l'Anses rappelait que les aliments vecteurs de DHA étaient exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie et que la teneur en DHA du produit ne suffisait pas à pallier l'absence des aliments vecteurs. Dès lors, l'usage du produit nécessitait en parallèle un complément de DHA.

Dans sa réponse, le pétitionnaire indique qu'un apport en DHA de 250 mg/j pourrait être recommandé pour tous les patients de plus de 2 ans. Dans les simulations, l'apport en DHA des enfants est compris entre 2,3 et 2,9 mg/kg/j (pour un poids moyen de 15 à 29 kg) et celui des adultes est compris entre 1,8 et 2,1 mg/kg/j (pour un poids moyen de 60 et 71 kg, respectivement la femme et l'homme). Il confirme que, dans plusieurs études, les patients atteints de phénylcétonurie reçoivent des suppléments en DHA en plus de l'apport provenant des DADFMS.

Les simulations d'apport en DHA ne permettant pas d'atteindre les apports journaliers de 250 mg, la réponse du pétitionnaire confirme l'avis du CES Nutrition humaine en ce qui concerne la nécessité de consommer en parallèle un supplément de DHA pour les patients atteints de phénylcétonurie et qui consommeraient ce DADFMS. Par conséquent, le CES Nutrition humaine estime que le pétitionnaire devrait indiquer dans son projet d'étiquetage la nécessité d'une supplémentation en DHA.

Vitamines A, B3, C, E et K :

Dans son avis précédent, l'Anses considérait que le dépassement des limites réglementaires d'adjonction pour les vitamines A, B3, C, E et K n'était pas justifié.

- Vitamines A et E

Le pétitionnaire justifie les dépassements des limites d'adjonction en vitamines A et E du produit par sa faible teneur en lipides qui limiterait la biodisponibilité de ces vitamines.

Le CES Nutrition humaine approuve l'argument du pétitionnaire. Les régimes des patients atteints de phénylcétonurie étant pauvres en lipides, il est en effet probable que la biodisponibilité des vitamines A et E soit plus faible.

- Vitamine B3

Concernant l'excès de vitamine B3 lié à la non prise en compte de la contribution du tryptophane à l'apport en vitamine B3, le pétitionnaire répond que le métabolisme des vitamines du groupe B est altéré chez les patients phénylcétonurie, ce qui justifierait des apports élevés. Pour justifier son propos, il cite un article censé traiter du métabolisme des vitamines du groupe B (Demirdas *et al.* 2015).

Le CES Nutrition humaine ne juge pas cet article convaincant dans la mesure où il ne traite pas du métabolisme des vitamines du groupe B mais de la vitamine D et de la densité minérale osseuse.

Par ailleurs, le pétitionnaire cite une revue mentionnant l'existence de risques liés à un manque de vitamine B12 chez les patients atteints de phénylcétonurie, exacerbé par un apport trop élevé en acide folique, même si les DADFMS récemment mises sur le marché sont moins riches en acide folique que les produits plus anciens (Robert *et al.* 2013).

Le CES Nutrition humaine note que cette revue ne mentionne pas de risque lié à la vitamine B3.

Au total, le CES Nutrition humaine estime qu'il n'existe pas de données suggérant une altération du métabolisme du tryptophane chez les patients atteints de phénylcétonurie. Le CES Nutrition humaine maintient donc que la teneur en vitamine B3 du produit est trop élevée car elle ne tient pas compte de la contribution du tryptophane, et qu'elle dépasse la limite d'adjonction réglementaire sans justification. Néanmoins, il admet que cette teneur ne dépasse pas la limite supérieure de sécurité.

- Vitamine C

Le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite d'adjonction en vitamine C en expliquant que plusieurs études épidémiologiques montrent l'intérêt des antioxydants dans la prévention des maladies neurodégénératives et la réduction de l'athérosclérose en inhibant l'oxydation des LDL.

Le CES Nutrition humaine considère que ces justifications ne sont pas recevables car les bénéfices mentionnés s'appliquent aussi à la population générale pour laquelle les références nutritionnelles ont été établies. Le pétitionnaire n'apportant pas d'éléments démontrant que la population-cible présente un besoin supérieur à celui de la population générale, le dépassement des valeurs réglementaires n'est donc pas justifié.

- Vitamine K

Le pétitionnaire indique, à l'inverse de ce qui était mentionné dans son dossier initial, que la teneur en vitamine K de son produit est inférieure à la limite d'adjonction du règlement délégué (UE) 2016/128.

Le CES Nutrition humaine reconnaît que le dépassement de la limite réglementaire en vitamine K mentionné dans le dossier initial du pétitionnaire, et repris dans l'avis était une erreur.

Phosphore :

Dans son avis précédent, l'Anses notait que la teneur en phosphore du produit était trop élevée par rapport à celle en calcium.

Dans sa réponse, le pétitionnaire s'appuie sur la publication de Stroup *et al.* (2017b) pour défendre un rapport calcium/phosphore de 1 tel que présent dans son produit.

Le CES Nutrition humaine souligne que, s'agissant du produit du pétitionnaire, le ratio proche de 1 est un rapport massique. Converti en rapport molaire calcium/phosphore, ce rapport prend une valeur de 0,75, très inférieure à la valeur basse de l'intervalle fixé par l'Efsa (1,4- 1,9).

Le pétitionnaire cite néanmoins trois études pour justifier qu'un rapport molaire calcium/phosphore bas, entre 0,49 et 0,96 avec une moyenne de 0,74, est observé dans la population générale (Kemi *et al.* 2010; Pereira *et al.* 2013; Adatorwovor, Roggenkamp, et Anderson 2015). Selon le pétitionnaire, les patients atteints de phénylcétonurie ne sont pas exposés à un risque plus élevé que la population générale du fait de ce faible rapport molaire.

Le CES Nutrition humaine ne cautionne pas le raisonnement du pétitionnaire qui prend pour référence les apports observés dans les populations et non les références nutritionnelles établies. Le CES réaffirme que le rapport molaire calcium/phosphore du produit du pétitionnaire est trop faible du fait de la faible teneur en calcium des autres aliments consommés par les patients atteints de phénylcétonurie, en complément des DADFMS.

Probiotique (*B. coagulans*) :

Dans son avis précédent, l'Anses estimait que les justifications apportées par le pétitionnaire pour l'ajout de ce probiotique étaient insuffisantes.

Dans sa réponse, le pétitionnaire transmet cinq publications dont seules deux portent sur *B. coagulans*. Un article rapporte que, chez des enfants mexicains sains, l'apport quotidien de 10⁹ UFC de *B.coagulans* réduit la durée et les symptômes d'infections du tractus respiratoire supérieur et d'infections gastro-intestinales en stimulant l'immunité des enfants (Anaya-Loyola *et al.* 2019). Une revue mentionne deux études suggérant que la consommation de ce probiotique est associée à une augmentation de l'absorption intestinale des acides aminés chez des volontaires, ainsi qu'à une récupération musculaire post-exercice plus rapide chez des sportifs occasionnels soumis à un exercice traumatisant pour les muscles (Jäger *et al.* 2018)

Le CES Nutrition humaine considère que les études fournies par le pétitionnaire ne correspondent pas à la population cible du produit et ne permettent donc pas d'étayer l'intérêt de l'ajout du probiotique *B. coagulans* pour les patients atteints de phénylcétonurie. Néanmoins, *B. coagulans* étant considéré comme sans risque par l'Efsa, le CES ne voit pas d'objection à son ajout dans le produit (Efsa, 2020).

3.3.2. Études réalisées avec le produit

Dans son avis précédent, l'Anses ne pouvait pas se prononcer, faute de données disponibles, sur la capacité du produit à maintenir des concentrations plasmatiques en phénylalanine dans les intervalles souhaités.

Dans sa réponse, le pétitionnaire s'appuie sur quatre publications rapportant les valeurs de phénylalaninémie chez des patients atteints de phénylcétonurie consommant un produit à base de GMP.

La première publication porte sur 5 patients (sur les 36 inclus) consommant un produit à base de GMP, associé à un mélange d'acides aminés sans phénylalanine (Tummolo *et al.* 2022).

Le CES Nutrition humaine note que cette étude ne compare des concentrations sériques en phénylalanine entre les sujets consommant le produit et ceux n'en consommant pas.

La deuxième publication porte sur le lien entre la charge acide rénale potentielle et la densité minérale osseuse chez des patients atteints de phénylcétonurie (Rovelli *et al.* 2023).

Le CES Nutrition humaine ne relève dans cette publication aucune information sur le type de DADFMS consommé.

La troisième publication porte sur le suivi métabolique de 11 patients de plus de quinze ans atteints de phénylcétonurie recevant initialement un mélange d'acides aminés, auquel des DADFMS à base de GMP sont ajoutées (Pena *et al.* 2021).

Le CES Nutrition humaine observe que ces résultats ne permettent pas de savoir si l'usage du produit du pétitionnaire dans les conditions qu'il suggère (c'est-à-dire comme seule DADFMS protéique) permet le maintien de la concentration sérique en phénylalanine entre 120 et 360 µmol/L.

La quatrième publication présente les résultats d'une étude d'intervention non contrôlée, incluant 18 patients atteints de phénylcétonurie dont 5 ayant moins de 12 ans (Bensi *et al.* 2022). Pendant 6 mois, ces patients ont consommé une DADFMS à base de GMP produite par le pétitionnaire (sans davantage de précision sur le produit consommé). Les résultats montrent que, pour l'ensemble des patients, les concentrations sériques en phénylalanine ne variaient pas entre le début de l'étude et le sixième mois (580 ± 262 et 570 ± 311 µmol/L respectivement).

Le CES Nutrition humaine remarque que ces concentrations moyennes sortent de la fourchette recommandée pour les enfants de moins de 12 ans (entre 120 et 360 µmol/L), et que les valeurs de concentrations sériques en phénylalanine ne sont pas rapportées pour cette tranche d'âge en particulier.

Au total, le CES Nutrition humaine estime que les quatre études fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de démontrer que le produit a la capacité de maintenir des concentrations plasmatiques en phénylalanine dans les intervalles souhaités.

3.4. Données technologiques

Dans son avis précédent, l'Anses relevait que les justificatifs apportés par le pétitionnaire pour attester de la stabilité de sa composition nutritionnelle étaient incomplets et qu'ils ne

permettaient pas de valider la durée de conservation à température ambiante avant l'ouverture du produit.

Dans sa réponse, le pétitionnaire fournit en annexe deux documents relatifs à la stabilité du produit et à sa durée de conservation à température ambiante avant l'ouverture du produit.

Le CES Nutrition humaine considère que les informations apportées sont suffisantes pour attester la durée de conservation alléguée par le pétitionnaire.

3.5. Projets d'étiquetage

Dans son avis précédent, l'Anses estimait que le projet d'étiquetage pourrait indiquer le besoin d'une supplémentation en DHA notamment pour les enfants et mentionner la présence de choline et de sucres dans la liste des ingrédients. De plus, en l'absence d'éléments sur les femmes enceintes ou allaitantes, l'Anses considérait qu'elles ne faisaient pas partie de la population cible et donc que cette information devrait figurer sur le projet d'étiquetage.

Dans sa réponse, le pétitionnaire ne propose pas de mise à jour de son projet d'étiquetage.

Le CES Nutrition humaine réitère ses remarques.

3.6. Conclusion du CES Nutrition humaine

Le CES Nutrition humaine constate que le pétitionnaire ne répond pas à la question sur les conditions de reconstitution du produit dans lesquelles l'osmolalité a été mesurée.

En l'absence de simulation décrivant l'usage prévu du produit chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les apports auxquels cet usage aboutit, le CES maintient que cette population ne fait pas partie de la cible du produit.

Concernant le faible apport en acides aminés soufrés le CES considère qu'il ne peut pas se prononcer quant à l'absence de risques, malgré les éléments fournis par le pétitionnaire.

Le CES estime qu'il demeure des incertitudes autour de la teneur réelle en protéines du produit. Par conséquent, le CES s'interroge sur le niveau réel de couverture des besoins en protéines et acides aminés des patients dans les conditions d'usage suggérées par le pétitionnaire.

Le CES maintient que la teneur en vitamine B3 du produit est trop élevée car elle ne tient pas compte de la contribution du tryptophane, et qu'elle dépasse la limite d'adjonction réglementaire sans justification d'un besoin accru chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Le CES considère que les justifications ne sont pas non plus recevables en ce qui concerne le dépassement de la limite d'adjonction en vitamine C.

Le CES maintient que le rapport molaire calcium/phosphore du produit du pétitionnaire est trop faible du fait de la faible teneur en calcium des autres aliments consommés par les patients atteints de phénylcétonurie, en complément des DADFMS.

Le CES considère que les articles cités par le pétitionnaire ne permettent pas de justifier que le produit est adéquat, dans les conditions d'usage prévues, pour maintenir la concentration sérique en phénylalanine dans l'intervalle de concentrations recommandées en fonction des sous-groupes de population.

Le CES réitère ses remarques concernant le projet d'étiquetage. Ainsi, le projet d'étiquetage devrait indiquer le besoin d'une supplémentation en DHA notamment pour les enfants et la

présence de choline et de sucres dans la liste des ingrédients. De plus, l'étiquetage devrait préciser que les femmes enceintes ou allaitantes ne font pas partie de la population cible.

Au vu de l'ensemble des éléments susmentionnés, le CES Nutrition humaine maintient ses réserves quant à la capacité du produit à répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans atteints 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 les indications complémentaires apportés par le pétitionnaire concernant son produit dans les conditions d'utilisations qui ressortent du dossier ne permettent pas d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des patients de 3 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

- Adatorwovor, Reuben, Kathy Roggenkamp, et John Anderson. 2015. « Intakes of Calcium and Phosphorus and Calculated Calcium-to-Phosphorus Ratios of Older Adults: NHANES 2005–2006 Data ». *Nutrients* 7 (11) : 9633-39. <https://doi.org/10.3390/nu7115492>.
- Anaya-Loyola, Miriam A., José A. Enciso-Moreno, Juan E. López-Ramos, Gabriela García-Marín, María Y. Orozco Álvarez, Ana M. Vega-García, Juan Mosqueda, David G. García-Gutiérrez, D. Keller, et Iza F. Pérez-Ramírez. 2019. « *Bacillus coagulans* GBI-30, 6068 decreases upper respiratory and gastrointestinal tract symptoms in healthy Mexican scholar-aged children by modulating immune-related proteins ». *Food Research International* 125 (novembre) : 108567. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108567>.
- Anses. 2021. « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « relatif à une demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la phénylcétonurie ». Saisine 2021-SA-0208. Maisons-Alfort : Anses, 8p ».
- Bensi, Giulia, Maria Teresa Carbone, Maria Cristina Schiaffino, Sara Parolisi, Angela Pozzoli, et Giacomo Biasucci. 2022. « Quality of life aspects of a low protein diet using GMP in patients with phenylketonuria ». *Journal of International Medical Research* 50 (9) : 03000605221125524. <https://doi.org/10.1177/03000605221125524>.
- Daly, Anne, Sharon Evans, Alex Pinto, Richard Jackson, Catherine Ashmore, Júlio César Rocha, et Anita MacDonald. 2020. « Preliminary Investigation to Review If a Glycomacropeptide Compared to L-Amino Acid Protein Substitute Alters the Pre- and Postprandial Amino Acid Profile in Children with Phenylketonuria ». *Nutrients* 12 (8) : 2443. <https://doi.org/10.3390/nu12082443>.
- Demirdas, Serwet, Katie E Coakley, Peter H Bisschop, Carla E M Hollak, Annet M Bosch, et Rani H Singh. 2015. « Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10 (1) : 17. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y>.
- Efsa. 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185>. » s. d.
- Efsa. 2006. « Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals ». <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>.
- Efsa. 2020. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to Efsa: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2019. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5965>.

- Jäger, Ralf, Martin Purpura, Sean Farmer, Howard A. Cash, et David Keller. 2018. « Probiotic *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 Improves Protein Absorption and Utilization ». *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 10 (4) : 611-15. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9354-y>.
- Kemi, Virpi E., Merja U. M. Kärkkäinen, Hannu J. Rita, Marika M. L. Laaksonen, Terhi A. Outila, et Christel J. E. Lamberg-Allardt. 2010. « Low calcium:phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake ». *British Journal of Nutrition* 103 (4) : 561-68. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992121>.
- 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, Manuela Ferreira De Almeida, Catarina De Sousa Barbosa, Paula Cristina Ramos, Sara Rocha, Arlindo Guimas, et al. 2021. « Continuous use of glycomacropeptide in the nutritional management of patients with phenylketonuria: a clinical perspective ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1) : 84. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01721-8>.
- Pereira, Danielle De Carvalho, Raquel Patrícia Ataíde Lima, Roberto Teixeira De Lima, Maria Da Conceição Rodrigues Gonçalves, Liana Clébia Soares Lima De Moraes, Sylvia Do Carmo Castro Franceschini, Rosália Gouveia Filizola, Ronei Marcos De Moraes, Luiza Sonia Rios Ascitti, et Maria José De Carvalho Costa. 2013. « Association between obesity and calcium:phosphorus ratio in the habitual diets of adults in a city of Northeastern Brazil: an epidemiological study ». *Nutrition Journal* 12 (1) : 90. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-90>.
- Robert, M., J.C. Rocha, M. Van Rijn, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, A. MacDonald, K. Dokoupil, et al. 2013. « Micronutrient status in phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 110 : S6-17. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.009>.
- Rovelli, Valentina, Vittoria Ercoli, Alice Re Dionigi, Sabrina Paci, Elisabetta Salvatici, Juri Zuvadelli, et Giuseppe Banderali. 2023. « Low bone mineralization in phenylketonuria may be due to undiagnosed metabolic acidosis ». *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 36 (septembre) : 100998. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100998>.
- Stroup, Bridget M., Sangita G. Murali, Nivedita Nair, Emily A. Sawin, Fran Rohr, Harvey L. Levy, et Denise M. Ney. 2017. « Dietary amino acid intakes associated with a low-phenylalanine diet combined with amino acid medical foods and glycomacropeptide medical foods and neuropsychological outcomes in subjects with phenylketonuria ». *Data in Brief* 13 (août) : 377-84. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.06.004>.
- Stroup, Bridget M., Denise M. Ney, Sangita G. Murali, Frances Rohr, Sally T. Gleason, Sandra C. Van Calcar, et Harvey L. Levy. 2017. « Metabolomic Insights into the Nutritional Status of Adults and Adolescents with Phenylketonuria Consuming a Low-Phenylalanine Diet in Combination with Amino Acid and Glycomacropeptide Medical Foods ». *Journal of Nutrition and Metabolism* 2017 : 1-17. <https://doi.org/10.1155/2017/6859820>.
- Tummolo, Albina, Rosa Carella, Giulia Paterno, Nicola Bartolomeo, Massimo Giotta, Annamaria Dicintio, Donatella De Giovanni, et Rita Fischetto. 2022. « Body Composition in Adolescent PKU Patients: Beyond Fat Mass ». *Children* 9 (9) : 1353. <https://doi.org/10.3390/children9091353>.
- Van Calcar, Sandra C, 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>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). 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 un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la phénylcétonurie ». Saisine 2024-SA-0015. Maisons-Alfort : Anses, 13p.