

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 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.

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 5 février 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 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.

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 30 g contenant du glycomacropéptide (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.

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 2025. Ils ont été adoptés par le CES Nutrition humaine réuni le 26 juin 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 et la choline qu'elle a respectivement établies en 2015 et 2016 (Efsa 2015; 2016).

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 30 g. Le produit peut être incorporé à des boissons ou aliments à faible teneur en protéines. D'après le pétitionnaire, il peut être également ajouté à d'autres aliments destinés aux patients atteints de phénylcétonurie, en tant que supplément protéique.

Le pétitionnaire précise que le produit doit être consommé sous contrôle médical et selon les quantités indiquées dans le cadre du régime prescrit.

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

Dans son dossier, le pétitionnaire n'a pas rédigé de paragraphe relatif aux modalités d'usage du produit. Néanmoins, les simulations d'apports nutritionnels dans le contexte de consommation habituelle ont été fournies en annexe du dossier. Les exemples de journée type

de consommation suggèrent que le produit pourrait être la seule DADFMS protéique consommée par les patients à tous les âges, sauf pour les adolescents de 15 à 17 ans et les hommes adultes. Pour ces groupes, le pétitionnaire fournit des simulations où les patients consomment, d'une part 75 g du produit du pétitionnaire (20 g au petit déjeuner, déjeuner et dîner ainsi que 15 g en collation), et d'autre part, respectivement 20 g et 40 g d'un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et sans adjonction de vitamines et minéraux.

En l'absence de conditions d'usage décrites par le pétitionnaire, le CES Nutrition humaine a fondé son évaluation du produit à partir des données de simulation.

3.2. Population cible

Le pétitionnaire indique que le produit est destiné aux enfants de plus de 3 ans et aux adultes atteints de phénylcétonurie.

Le cas particulier des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, pour qui l'apport en phénylalanine doit être strictement contrôlé pour limiter les risques sanitaires pour le fœtus, n'est pas évoqué dans le dossier.

Le CES Nutrition humaine considère que la population cible du produit est bien définie à l'exception du cas spécifique des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie. En l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins de cette population spécifique, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour celle-ci et considère donc qu'elle n'est pas la 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

Le pétitionnaire fournit une liste des ingrédients et la composition nutritionnelle du produit. Un sachet de 30 g de produit apporte 100 kcal, 20 g d'équivalent protéique, 1,3 g de lipides et 0,7 g de glucides. En outre, il contient des vitamines et minéraux, de la choline et un probiotique (*Bacillus coagulans*).

Le CES note que les tableaux de simulation présentés contiennent des erreurs concernant l'apport lipidique des patients, du fait d'une erreur sur la contribution du beurre à ces apports. En effet, selon les tableaux du pétitionnaire, 5 g de beurre apportent 29 g de lipides alors qu'en moyenne, un beurre standard contient 80 à 82 % de matières grasses et donc, 5 g de beurre apportent environ 4 g de lipides.

Protéines et acides aminés soufrés :

Le produit est déclaré comme contenant un équivalent protéique de 67 g pour 100 g.

Le CES Nutrition humaine note une incohérence entre la teneur en protéines déclarée 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.

Les teneurs en méthionine et cystéine, deux acides aminés soufrés, sont inférieures à celle du profil de référence FAO/OMS pour les populations de 3 ans à l'âge adulte (1,04 g/100 g de protéines contre 2,30 g/100 g de protéines).

Pour les garçons de 15 à 17 ans et pour les hommes adultes, le pétitionnaire propose, à partir de ses simulations, d'accompagner la consommation du produit par un autre mélange en acides aminés, dépourvu de phénylalanine mais riche en acides aminés soufrés.

Le CES Nutrition humaine souligne que les teneurs en méthionine et en cystéine, telles qu'indiquées par le pétitionnaire, ne permettent pas un apport suffisant en ces deux acides aminés soufrés pour les patients atteints de phénylcétonurie. Ainsi, pour l'ensemble de la population cible, le seul produit du pétitionnaire consommé avec les aliments autorisés ne suffit pas à fournir la quantité nécessaire de ces deux acides aminés. Une autre source de protéines doit donc être consommée par le patient pour atteindre un apport suffisant en méthionine et cystéine. La consommation du produit du pétitionnaire dans les conditions suggérées pourrait donc affecter négativement le renouvellement protéique pour l'ensemble de la population cible, à l'exception des garçons de 15 à 17 ans et des hommes adultes, pour qui le pétitionnaire propose de l'associer à un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et riche en acides aminés soufrés.

Acide docosahexaénoïque (DHA) :

Le produit contient 4,2 g de lipides pour 100 g dont 167 mg sous forme d'acide docosahexaénoïque (DHA). Au total, un sachet de 30 g permet d'apporter 50 mg de DHA. Dans les conditions d'usage déduites par le CES à partir des simulations fournies par le pétitionnaire, l'apport en DHA provenant du produit serait donc compris entre 43 mg/j à 3 ans et 125 mg/j à l'âge adulte. Ces valeurs sont bien inférieures aux références nutritionnelles pour l'ensemble des catégories d'âges.

Le CES Nutrition humaine relève que la teneur en DHA du produit ne suffit pas à pallier les effets de l'exclusion des aliments vecteurs de DHA du régime des patients atteints de phénylcétonurie. Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle une supplémentation en DHA.

Vitamines et minéraux :

Les teneurs en vitamines et minéraux du produit dépassent de façon quasi-systématique les limites fixées par le règlement 128/2016. Le pétitionnaire justifie ce dépassement des limites réglementaires d'adjonction par la faible teneur en énergie du produit et la nécessité d'apporter des quantités suffisantes de vitamines et minéraux à des patients suivant un régime strict. Les simulations présentées en annexe par le pétitionnaire ne font apparaître aucun dépassement des limites supérieures de sécurité quand elles existent.

- Fer :

Dans le régime des patients atteints de phénylcétonurie, l'absence de fer héminique conduit à un besoin nutritionnel plus élevé que celui de la population générale du fait d'une biodisponibilité plus faible que celle du fer consommé dans la population générale.

Le CES Nutrition humaine estime que le dépassement de la limite réglementaire est justifié dans le cas du fer.

- Vitamines A et E :

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

Le CES estime que l'argument du pétitionnaire est recevable. Les régimes des patients atteints de phénylcétonurie étant pauvres en lipides (ne contribuant qu'à hauteur d'environ 25 % de l'apport énergétique des patients) il est probable que la biodisponibilité des vitamines A et E soit plus faible.

- Vitamine B3 :

Le CES Nutrition humaine note que pour la vitamine B3, les simulations fournies sont erronées : l'apport estimé ne prend pas en compte la contribution du tryptophane, dont le métabolisme conduit à la synthèse d'acide nicotinique avec un rendement de 1 mg d'acide nicotinique pour 60 mg de tryptophane. Par conséquent, la contribution du produit aux apports en vitamine B3 est 1,78 fois supérieure à celle estimée par le pétitionnaire et, les apports totaux en vitamine B3 environ 1,5 fois supérieurs à ceux estimés dans les simulations. La limite réglementaire de la vitamine B3 est dépassée. Aucune justification de ce dépassement n'est fournie par le pétitionnaire.

- Vitamine C :

Pour la vitamine C, le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite d'adjonction 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.

- Rapport molaire calcium/phosphore :

Le produit a un rapport molaire calcium/phosphore de 0,8, conduisant à un ratio proche de 0,67 dans les régimes simulés par le pétitionnaire. Ce ratio est inférieur à la moitié de la recommandation actuelle. En effet, sur la base d'un rapport molaire calcium/phosphore égal à 1,4, l'Efsa a fixé un apport satisfaisant en phosphore, considérant que ce rapport molaire dans l'alimentation doit être proche de celui présent dans l'organisme (compris entre 1,4 et 1,9) (Efsa, 2015).

Le CES Nutrition humaine note que la teneur en phosphore du produit est trop élevée par rapport à celle du calcium. En effet, les apports en calcium sont fortement réduits en raison de l'éviction de la plupart des aliments sources de calcium du régime de ces

patients. Ce déséquilibre conduit à un ratio molaire calcium/phosphore des régimes simulés (0,67) bien inférieur au ratio recommandé (1,4).

Autres constituants :

- Choline :

Le produit contient de la choline (99 mg/100 g). Le pétitionnaire justifie l'ajout de choline par le fait que ce nutriment est principalement présent dans les aliments d'origine animale (œufs, poisson, viande et produits laitiers) exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie. Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent pour les différentes tranches d'âge un apport total en choline compris entre 30 % et 50 % des apports satisfaisants fixés par l'Efsa (Efsa 2016). La choline est impliquée dans le métabolisme et le transport des lipides et du cholestérol et est le précurseur de la bétaine, un des principaux donneurs de méthyles.

Le CES Nutrition humaine estime qu'une teneur en choline deux à trois fois plus élevée aurait été souhaitable, compte tenu de ses différentes fonctions et de la faible teneur en méthionine du produit, un autre contributeur à l'apport en méthyles.

- *B. coagulans* :

Le produit contient un probiotique, *Bacillus coagulans*, avec mention d'une quantité de « 3 millions pour 100 g ». Le pétitionnaire ne précise pas l'unité en entier, ce qui n'aide pas à la compréhension. *B. coagulans* fait l'objet d'une présomption qualifiée de sécurité (QPS) de l'Efsa depuis 2020 (Efsa 2020).

Le CES Nutrition humaine note que le pétitionnaire justifie l'ajout de ce probiotique par le fait qu'il résiste à l'acidité gastrique et qu'il aide à la digestion intestinale des protéines. Compte tenu de la forte digestibilité du GMP, l'intérêt allégué est probablement limité. Le pétitionnaire indique également qu'il « a été prouvé que *B. coagulans* réduit les symptômes pulmonaires et gastrointestinaux » sans que l'on sache de quels symptômes il s'agit.

Ainsi, le CES Nutrition humaine considère que les justifications apportées ne sont pas convaincantes. Cependant, *B. coagulans* étant considéré comme sans risque par l'Efsa, le CES ne voit pas d'objection à son ajout dans le produit.

Osmolalité :

Le dossier indique une osmolalité du produit égale à 415 mosmol/kg sans indiquer dans quelles conditions le produit a été reconstitué. En effet, le pétitionnaire indique dans la présentation du produit qu'un sachet de 30 g de poudre peut être reconstitué dans 180 à 360 mL d'eau, ce qui aboutirait à des osmolarités du simple au double.

Le CES Nutrition humaine estime que les conditions de reconstitution doivent être fournies précisément aux patients et au personnel médical pour anticiper d'éventuels problèmes de tolérance digestive liés à une osmolarité trop importante du produit reconstitué.

3.4. Comparaisons avec les autres produits sur le marché

Le pétitionnaire fournit une comparaison de son produit avec sept produits concurrents.

Le CES Nutrition humaine note que la teneur en phénylalanine du produit rapportée dans le tableau de comparaison par le pétitionnaire (0,1 mg/100 g) est fautive étant

donné que le produit contient 63 mg de phénylalanine pour 100 g selon l'aminogramme fourni.

En comparant avec les autres DADFMS destinées aux patients atteints de phénylcétonurie, le CES constate que le produit proposé est le seul avec une teneur en acides aminés soufrés inférieure à celles des protéines de référence définies par la FAO (FAO 2013).

3.5. Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire rapporte les résultats d'une étude de tolérance digestive, palatabilité et observance réalisée avec le produit chez 14 patients âgés de 19 à 48 ans. Les sujets ont consommé plusieurs produits à base de GMP dont celui du pétitionnaire. Les principaux résultats de cette étude sont que le goût, la texture, l'odeur et l'apparence du produit sont appréciés par les patients. Le produit est également bien toléré par les patients : seuls trois d'entre eux ont rapporté un effet secondaire après consommation (deux nausées, un renvoi).

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

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients, à l'exception de celle de la choline. Il indique qu'avant ouverture, le produit a une durée de conservation de 15 mois et qu'après ouverture du sachet, il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24 heures.

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

3.7. Projets d'étiquetage

Toutes les mentions légales spécifiques aux DADFMS sont présentes sur le projet d'étiquetage présenté. L'étiquetage du produit mentionne dans le tableau de composition la présence de 20 mg de phénylalanine dans un sachet.

Le CES Nutrition humaine estime que le projet d'étiquetage devrait indiquer le besoin d'une supplémentation en DHA notamment pour les enfants, ainsi que 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, le CES considère qu'elles ne font pas partie de la population cible et que cette information devrait donc figurer sur le projet d'étiquetage.

3.8. Conclusion du CES Nutrition humaine

Le CES Nutrition humaine rappelle qu'en l'absence de conditions d'usage décrites par le pétitionnaire, il a réalisé l'évaluation du produit à partir des données de simulation.

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 estime que cette population ne fait pas partie de la cible du produit.

Le CES Nutrition humaine souligne que les teneurs en méthionine et en cystéine telles qu'indiquées par le pétitionnaire ne permettent pas un apport suffisant en ces deux acides aminés soufrés pour les patients atteints de phénylcétonurie. La consommation du produit du pétitionnaire dans les conditions suggérées pourrait donc affecter négativement le

renouvellement protéique de l'ensemble de la population cible, à l'exception des garçons de 15 à 17 ans et des hommes adultes, pour lesquels il est proposé de l'associer à un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et riche en acides aminés soufrés.

Le CES constate des incertitudes autour de la teneur réelle en protéines du produit. Par conséquent, il s'interroge sur le niveau réel de couverture des besoins en protéines et acides aminés des patients dans les simulations fournies par le pétitionnaire.

Le CES relève que les aliments vecteurs de DHA sont exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie et que la teneur en DHA du produit ne suffit pas à pallier l'absence de ces aliments vecteurs. Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle une supplémentation en DHA.

Le CES estime que le dépassement de la limite d'adjonction est justifié dans le cas du fer et des vitamines A et E. Le CES note que la limite d'adjonction de la vitamine B3 est dépassée, en raison de simulations inexactes. Aucune justification n'est fournie par le pétitionnaire sur ce point. Pour la vitamine C, le CES 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 CES note que la teneur en phosphore du produit est trop élevée par rapport à celle du calcium. En effet, les apports en calcium sont fortement réduits en raison de l'éviction de la plupart des aliments sources de calcium du régime de ces patients. Ce déséquilibre conduit à un ratio molaire calcium/phosphore des régimes simulés bien inférieur au ratio recommandé.

Le CES Nutrition humaine estime que plusieurs éléments sont manquants dans le projet d'étiquetage. Celui-ci devrait comporter une mention sur le besoin d'une supplémentation en DHA notamment pour les enfants, ainsi que sur la présence de choline dans la liste des ingrédients. De plus, en l'absence d'éléments pour les femmes enceintes ou allaitantes, le CES considère qu'elles ne font pas partie de la population cible et donc que cette information doit figurer sur le projet d'étiquetage. Enfin, le CES Nutrition humaine estime que les conditions d'usage, notamment les conditions de reconstitution, doivent être fournies précisément aux patients et au personnel médical pour éviter d'éventuels mésusages.

En conclusion, le CES Nutrition humaine considère que le produit proposé ne répond pas 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 apportées par le pétitionnaire concernant son produit, dans les conditions d'utilisation 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

- 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 ».
- Efsa. 2006. « Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals ». <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>.
- Efsa. 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185>.
- Efsa. 2016. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for choline. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
- 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>.
- FAO. 2013. « The 2013 FAO report on dietary protein quality evaluation in human nutrition: Recommendations and implications ». *Nutrition Bulletin* 38 (4): 421-28. <https://doi.org/10.1111/nbu.12063>.

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 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 2024-SA-0016. Maisons-Alfort : Anses, 9 p.