

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 avril 2024

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

relatif à l'évaluation d'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 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 14 mars 2022 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'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

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) dans le cadre de la prise en charge de la phénylcétonurie. Il s'agit d'une boisson prête à l'emploi constituée de glycomacropéptide (GMP) hautement purifié, enrichie en acides aminés, vitamines et minéraux et aromatisé au chocolat. Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans en cas de phénylcétonurie.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 relatif aux DADFMS et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Ce produit appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au point 1c de l'article 2 du règlement (UE) 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 (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 d'un rapport initial rédigé par un rapporteur lors de la séance du 1^{er} juin 2023. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 7 septembre 2023.

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

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

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire ainsi que sur les références nutritionnelles actualisées (Anses 2011), sur les limites de sécurité pour les vitamines et minéraux (Efsa 2006) et sur les références nutritionnelles pour le phosphore (Efsa 2015).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boisson prête à l'emploi conditionnée en bouteille de 250 mL. Elle est aromatisée au chocolat et peut être consommée seule ou incorporée à des boissons ou aliments à faible teneur en protéines.

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.

3.1.2. Population cible

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 n'est pas évoqué dans le dossier.

Le CES Nutrition humaine considère que la population cible du produit est bien définie. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes dans le dossier fourni, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elles ne sont pas la cible du produit.

3.1.3. Composition nutritionnelle et comparaison avec les valeurs réglementaires

Une bouteille de 250 mL apporte 200 kcal, 15 g d'équivalents protéiques, 5 g de lipides et 23 g de glucides dont 19 g de sucres. Le produit contient aussi de la choline et est enrichi en vitamines et minéraux.

Apports en protéines et en acides aminés

Le GMP, une fraction peptidique issue du lactosérum, pauvre en acides aminés aromatiques et donc en phénylalanine, constitue la principale source d'acides aminés dans le produit. Le pétitionnaire indique également que cinq acides aminés sont ajoutés : l'histidine, le tryptophane, la leucine, l'arginine et la tyrosine en justifiant l'intérêt de leur ajout.

La teneur en équivalents protéiques du produit déclarée par le pétitionnaire est de 6 g pour 100 g.

La teneur du produit en phénylalanine est de 27 mg par bouteille, soit l'équivalent de 1,35 part¹ de phénylalanine.

Le CES Nutrition humaine souligne que cet apport devra être pris en compte dans le calcul du nombre de parts de phénylalanine consommées quotidiennement.

Les teneurs en histidine, isoleucine, leucine, acides aminés aromatiques (phénylalanine + tyrosine, apportés à près de 97,5 % sous forme de tyrosine), thréonine, tryptophane et valine sont supérieures aux valeurs de références proposées pour les enfants jusqu'à 10 ans et pour les individus de plus de 10 ans par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (FAO 2013).

Pour la lysine, la teneur du produit est inférieure à celle des profils de référence de la FAO/OMS (4,33 g/100 g de protéines contre 4,8, 4,7 et 4,5 g/100 g de protéines pour les 3-14 ans, les 15-18 ans et les adultes respectivement). De même, la teneur du produit en acides aminés soufrés (méthionine + cystéine) est également très inférieure à celle des profils de référence de la FAO/OMS (1,09 g/100 g de protéines contre 2,30 et 2,20 g/100 g de protéines pour les 3-18 ans et les adultes respectivement).

Le CES Nutrition humaine note que les teneurs du produit en lysine et acides aminés soufrés (méthionine + cystéine) sont inférieures à celles des profils de référence de l'adulte et de l'enfant de 3 à 18 ans, ce qui pourrait conduire à des apports insuffisants et altérer le renouvellement protéique et la croissance chez les jeunes patients.

Les simulations proposées par le pétitionnaire suggèrent que, pour les 3-6 ans, le produit peut être utilisé sans nécessiter d'autres DADFMS dans la mesure où le reste de l'apport protéique provient essentiellement des fruits et légumes, dont la consommation par les patients atteints de phénylcétonurie est autorisée. En revanche, le CES Nutrition humaine souligne que, l'apport estimé en acides aminés soufrés est inférieur aux besoins moyens pour les garçons et les filles de 7 à 10 ans (apport estimé de 491 mg/j pour les filles et de 518 mg/j pour les garçons pour des besoins moyens de 522 mg/j et 531 mg/j, respectivement). Il conclut que, dans les conditions d'usage proposées par le pétitionnaire, c'est-à-dire sans association à une autre DADFMS, ce produit ne convient pas pour les patients appartenant à cette tranche d'âge.

¹ Pour mémoire, 1 part correspond à 20 mg d'apport en phénylalanine.

Le CES Nutrition humaine note que pour toutes les tranches d'âge, l'apport estimé en lysine est toujours supérieur aux besoins moyens définis par la FAO/OMS, lorsque ceux-ci sont rapportés au poids moyen de chaque tranche d'âge (issus de l'étude de consommation Inca 3 (Anses 2017)). En effet, dans les simulations, la faible teneur en lysine du produit est compensée par l'apport provenant des protéines issues des aliments dont la consommation est autorisée.

Le CES Nutrition humaine note que pour les plus de 10 ans, les simulations fournies par le pétitionnaire associent ce produit avec deux autres DADFMS adaptées aux patients atteints de phénylcétonurie, sans que le pétitionnaire ne justifie cette association. Celle-ci conduit à des apports estimés en acides aminés soufrés supérieurs aux besoins moyens pour les patients de plus de 10 ans, du fait de l'inclusion d'un mélange d'acides aminés réduit en phénylalanine et riche en acides aminés soufrés. Le CES conclut que, si les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas d'évaluer si le produit convient pour couvrir les besoins en acides aminés des patients de plus de 10 ans, son utilisation en association avec d'autres DADFMS dans les conditions suggérées par le pétitionnaire permet de couvrir les besoins en acides aminés indispensables.

Apports en glucides et en fibres

Le pétitionnaire indique que le produit contient 0,4 g de fibres et 9,2 g de glucides pour 100 mL, majoritairement sous forme de sucre (7,6 g/100 mL).

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

Apports en lipides

Le produit contient 2,0 g de lipides pour 100 mL apportés par du beurre de cacao et de l'huile de canola. Il contient 0,2 g pour 100 mL d'acide linoléique et 0,09 g pour 100 mL d'acide α -linoléique, mais est dépourvu d'acide docosahexaénoïque (DHA) et d'acide eicosapentaénoïque (EPA).

Les aliments sources d'EPA et de DHA (poissons gras) sont exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie. Le pétitionnaire indique qu'il existe d'autres DADFMS destinées aux patients atteints de phénylcétonurie et enrichies en DHA, qui peuvent permettre d'apporter cet acide gras s'ils sont utilisés conjointement avec le produit. Or, dans les simulations proposées par le pétitionnaire où le produit est associé à deux autres DADFMS, une seule est enrichie en DHA avec un niveau d'adjonction faible (25 mg de DHA pour 10 g équivalent protéique ou 15 g de produit).

Le CES Nutrition humaine relève que les aliments vecteurs de DHA sont exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie et que le produit n'en apporte pas. Dans ses simulations, le pétitionnaire ne fournit aucune indication quant à l'apport en DHA des patients. Compte tenu des associations suggérées dans celles-ci, l'apport estimé en DHA est nul jusqu'à 10 ans et est égal à 50 mg/jour après 10 ans, ce qui est bien inférieur aux références nutritionnelles (125 mg/jour de 3 à 9 ans et 250 mg/jour pour les plus de 10 ans) (Anses 2011). Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle une complémentation alimentaire en DHA.

Apports en vitamines et minéraux

La comparaison de la composition en vitamines et minéraux du produit avec les limites maximales (exprimées en mg ou en µg/100 kcal) prévues par le règlement délégué (UE) n°2016/128 fait apparaître un dépassement pour :

- le phosphore (157,5 mg/100 kcal pour une limite à 80 mg/100 kcal) ;
- le magnésium (60 mg/100 kcal pour une limite à 25 mg/100 kcal), ;
- le fer (2,3 mg/100 kcal pour une limite à 2,0 mg/100 kcal) ;
- le zinc (1,6 mg/100 kcal pour une limite à 1,5 mg/100 kcal) ;
- la vitamine D (3,1 µg/100 kcal pour une limite à 2,5 µg/100 kcal) et
- l'acide folique (70 µg/100 kcal pour une limite à 50 µg/100 kcal).

Pour les autres vitamines et minéraux, les teneurs sont inférieures aux limites maximales réglementaires.

Les simulations fournies montrent que le dépassement des limites réglementaires n'est pas associé à un dépassement des limites supérieures de sécurité (LSS), lorsqu'elles existent.

- Fer et zinc

Le pétitionnaire met en avant une moindre biodisponibilité de ces deux éléments dans le régime imposé aux patients atteints de phénylcétonurie. Les simulations réalisées par le pétitionnaire pour le fer suggèrent un apport supérieur aux références nutritionnelles pour toutes les tranches d'âge. Au contraire, l'apport simulé pour le zinc est inférieur aux références nutritionnelles pour toutes les tranches d'âge.

Le CES Nutrition humaine note que la moindre biodisponibilité du fer résultant de l'absence de sources de fer héminique dans le régime des patients atteints de phénylcétonurie conduit à un apport nécessaire plus élevé que celui de la population générale. Ce besoin d'un apport plus élevé peut justifier une teneur dans le produit dépassant la limite réglementaire.

Le CES Nutrition humaine note que, pour le zinc, l'apport reste inférieur aux références nutritionnelles en dépit du dépassement de la limite réglementaire. L'objectif recherché n'est donc pas atteint.

- Magnésium

Les apports simulés en sont supérieurs aux références nutritionnelles pour ce nutriment pour chaque tranche d'âge, excepté pour les hommes adultes (309 mg/jour contre un apport satisfaisant de 380 mg/jour) et les femmes adultes (294 mg/jour contre un apport satisfaisant de 300 mg/jour).

Pour toutes les tranches d'âge, les simulations d'apport en magnésium du produit seul, sans compter ceux des aliments naturels et des deux autres DADFMS, ne montrent pas de dépassement de la LSS du magnésium. Pour les adolescents de plus de 10 ans et les adultes, les apports du produit combinés à ceux de deux autres DADFMS ne montrent pas non plus de dépassement de la LSS du magnésium.

- Vitamine D

Les simulations montrent des apports en supérieurs aux références nutritionnelles (15 µg/jour pour toutes les tranches d'âge) excepté pour les enfants de 3 ans (9 µg/jour), pour les enfants de 4 à 6 ans (10 µg/jour), et pour les filles de 7 à 10 ans (14 µg/jour). Il n'y a pas de dépassement des LSS.

- Acide folique

Le dépassement de la limite réglementaire de conduit à des apports supérieurs aux références nutritionnelles, sans dépassement des LSS.

Le CES Nutrition humaine note que le dépassement de la valeur réglementaire de la vitamine D et du magnésium peut se justifier par l'objectif de s'approcher ou d'atteindre les références nutritionnelles. Pour l'acide folique, le CES considère que l'intérêt du dépassement de la limite réglementaire d'adjonction n'est pas justifié dans la mesure où un apport en acide folique inférieur ou égale à la limite réglementaire d'adjonction permet d'atteindre la référence nutritionnelle en équivalents folates, sans néanmoins dépasser la LSS.

- Calcium et phosphore

Le CES Nutrition humaine note que la teneur en phosphore (P) est trop élevée par rapport à celle en calcium (Ca) avec un ratio molaire [Ca]/[P] compris entre 0,65 et 0,67 dans les régimes simulés, ce qui est bien inférieur au ratio minimum de 1,4 recommandé par l'Efsa pour permettre un bon renouvellement osseux (EFSA 2015).

Le CES Nutrition humaine souligne que pour les tranches d'âge supérieures à 10 ans, toutes les simulations fournies par le pétitionnaire incluent l'utilisation conjointe d'une autre DADFMS enrichie en vitamines et minéraux. Les données fournies par le pétitionnaire ne permettent donc pas de conclure sur l'adéquation du produit utilisé comme seule DADFMS pour les patients de plus de 10 ans.

Apports en autres constituants

- Choline

L'*Institute of medicine* (IOM 1998) et l'Efsa (EFSA 2016) ont reconnu le caractère indispensable de la choline. Les aliments sources de choline sont pour la plupart exclus de l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie. Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent un apport total en choline supérieur aux apports satisfaisants (AS) fixés par l'Anses pour les enfants de 3 à 10 ans (Anses 2021). Pour les adolescents de 11 à 17 ans et les adultes, le pétitionnaire ne fournit pas de simulations montrant l'apport en choline du produit seul, mais associé à deux autres DADFMS. Il en résulte un apport en choline inférieur à l'AS pour ces tranches d'âge.

Le CES Nutrition humaine note que le niveau d'adjonction en choline dans le produit conduit à des apports supérieurs aux AS pour les enfants de 3 à 10 ans. Il n'existe pas de limite de sécurité pour ce nutriment. En revanche, pour les adolescents de 11 à 17 ans et pour les adultes, l'AS n'est pas atteint malgré l'adjonction de deux autres DADFMS. Les aliments sources de choline étant exclus de l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie, le produit du pétitionnaire, même associé à d'autres DADFMS, n'apporte pas suffisamment de choline.

3.1.4. Comparaisons avec les autres produits sur le marché

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

A apport protéique égal, le produit du pétitionnaire est le plus riche en glucides et en énergie. Tous ces produits contiennent peu de lipides.

Les teneurs en vitamines et minéraux rapportées à 15 g d'équivalents protéiques sont du même ordre de grandeur dans tous les produits examinés.

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

3.1.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire a mené une étude de tolérance digestive, palatabilité et adhérence réalisée avec le produit auprès de quatorze patients âgés de 22 à 42 ans. Les sujets ont pu chaque jour choisir de consommer un produit au choix parmi plusieurs produits à base de GMP dont le produit du pétitionnaire, pendant une semaine. Les résultats de cette étude sont positifs sur le plan de l'appréciation et de l'acceptation du produit. Aucun sujet n'a rapporté des effets indésirables d'ordre digestif après la consommation du produit.

Le CES Nutrition humaine ne peut pas conclure sur l'appréciation et la tolérance du produit du pétitionnaire car une forme du produit non aromatisée a été également consommée, sans que les résultats pour les deux produits soient dissociés.

Le pétitionnaire mentionne également l'existence d'une étude multicentrique randomisée ouverte chez l'adulte visant à montrer la supériorité des produits à base de GMP par rapport aux mélanges d'acides aminés lors de la reprise du traitement chez des patients phénylcétonuriques adultes. Cette étude prévoit notamment un suivi des concentrations plasmatiques en phénylalanine et des mesures de densité minérale osseuse. Les résultats de cette étude ne sont pas joints au dossier du pétitionnaire.

En l'absence de données disponibles, le CES Nutrition humaine ne peut pas se prononcer sur la capacité du produit à permettre le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine dans les intervalles souhaités ni la préservation de la densité minérale osseuse des patients.

3.1.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques de tous les ingrédients. Il indique qu'avant ouverture, le produit a une durée de conservation d'un an et qu'après ouverture, il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24 h. Les résultats de l'étude de stabilité fournie à l'appui de ces informations ne mentionnent pas les conditions de réalisation de l'étude de stabilité (durée, température).

Le CES Nutrition humaine relève que les justificatifs apportés par le pétitionnaire pour attester de la stabilité de la composition nutritionnelle du produit sont incomplets et ne permettent pas de valider la durée de conservation avant ouverture du produit.

3.1.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS. Il mentionne, dans le tableau de composition, la présence de 27 mg de phénylalanine par bouteille de produit.

Le CES Nutrition humaine estime que le projet d'étiquetage devrait indiquer le besoin d'une complémentation en DHA pour tous les patients et en choline pour les enfants de 11 à 17 ans et pour les adultes.

De plus, en l'absence d'éléments relatifs à la consommation du produit par les femmes enceintes ou allaitantes, le CES Nutrition humaine considère qu'elles ne font pas partie de la population cible. Cette information devrait figurer sur le projet d'étiquetage.

3.1.8. Conclusion du CES Nutrition Humaine

Le produit est une DADFMS destinée à la prise en charge des patients de plus de 3 ans atteints de phénylcétonurie. En l'absence de mention des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES n'a pas évalué l'adéquation du produit pour couvrir les besoins de cette population et considère qu'elle n'est pas la cible du produit.

Le CES Nutrition humaine note que la teneur en acides aminés soufrés de ce produit est inférieure à celle des profils de référence FAO/OMS pour les enfants de 3 à 18 ans et les adultes. Pour les enfants de 3 à 6 ans, cette faible teneur en acides aminés soufrés est compensée par l'apport provenant des protéines issues des aliments dont la consommation est autorisée. En revanche, pour les enfants de 7 à 10 ans, l'apport total en protéines ne permet pas un apport suffisant en acides aminés soufrés. Pour cette tranche d'âge, cette insuffisance d'apport pourrait avoir des conséquences négatives pour la croissance.

Le CES Nutrition humaine note également que, pour les patients de plus de 10 ans, l'association du produit avec un mélange d'acides aminés réduit en phénylalanine et riche en acides aminés soufrés, comme suggéré par le pétitionnaire dans les simulations, pourrait permettre d'assurer la couverture du besoin en acides aminés soufrés. Le CES Nutrition humaine conclut que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas d'évaluer si le profil en acides aminés du produit convient pour les patients de plus de 10 ans atteints de phénylcétonurie car les conclusions de l'évaluation ne portent que sur une association de trois DADFMS consommées dans des proportions précises.

Le CES Nutrition humaine note que, pour le zinc, l'utilisation du produit dans les conditions décrites par le pétitionnaire conduit à des apports inférieurs aux références nutritionnelles, en particulier chez l'adolescent et l'adulte, malgré un dépassement de la limite réglementaire. Dans le cas du phosphore, le dépassement de la limite réglementaire est associé à un ratio $[Ca]/[P]$ trop faible, susceptible d'affecter leur densité minérale osseuse.

Pour l'acide folique, le CES Nutrition humaine considère que l'intérêt du dépassement de la limite réglementaire d'adjonction n'est pas justifié dans la mesure où un apport en acide folique inférieur ou égale à la limite réglementaire d'adjonction permet d'atteindre la référence nutritionnelle en équivalents folates.

Le CES Nutrition humaine souligne que le produit ne contient pas de DHA. Compte tenu de l'absence d'aliments vecteurs de DHA dans l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie, son usage requiert en parallèle une complémentation alimentaire en DHA. S'agissant de la choline, en raison de l'insuffisance d'apport chez les patients âgés de 11 ans et plus, il est nécessaire de compléter leur régime par des aliments autorisés vecteurs de choline.

En conclusion, le CES Nutrition humaine considère que, du fait de sa trop faible teneur en acides aminés soufrés, un ratio molaire [Ca]/[P] trop faible et une absence de DHA, le produit proposé ne convient pas pour couvrir les besoins des patients atteints de phénylcétonurie s'il constitue la seule DADFMS du régime.

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 de démontrer que la composition du produit répond aux exigences nutritionnelles pour des patients de 3 ans et plus atteints de phénylcétonurie dans la catégorie alléguée², dans la mesure où les propositions du pétitionnaire pour compenser le caractère incomplet de son produit ne comportent pas de combinaison probante permettant d'atteindre la couverture complète des besoins nutritionnels des patients visés.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, phénylcétonurie, phénylalanine.

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

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Saisine 2006-SA-0359*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>.
- Anses. 2017. *Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3)*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>.
- Anses. 2021. *Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux. Rapport d'expertise collective. Saisine 2018-SA-0238*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>.
- Efsa. February 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerabl euil.pdf.

² Aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation, au sens du point 1c de l'article 2 du règlement (UE) n°2016/128.

- Efsa. 2015. *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus*. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185>.
- EFSA. 2016. "Dietary Reference Values for choline." *EFSA Journal* 14 (8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
- FAO. 2013. *Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO expert consultation*. <https://www.fao.org/ag/humannutrition/35978-02317b979a686a57aa4593304ffc17f06.pdf>.
- IOM. 1998. "Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline " *Washington (DC): National Academies Press (US)*. <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/6015>.