

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2002

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

AVIS

Saisine n° 2001-SA-0102

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à des aliments diététiques destinés au traitement de pathologies extrêmement rares (troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés)

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 avril 2001 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation relative à des aliments diététiques destinés au traitement de pathologies extrêmement rares (troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés).

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 16 octobre 2001, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant les caractéristiques des produits :

- la demande concerne 9 gammes différentes, soit au total 17 produits ;
- tous les produits sont élaborés à partir d'un pré-mélange de base similaire pour les contenus en lipides, en glucides, en vitamines, en minéraux et oligoéléments et d'un pré-mélange contenant les acides aminés non essentiels ;
- les différences essentielles au niveau de ces produits sont liées aux quantités de ces deux pré-mélanges mises en œuvre ainsi qu'aux niveaux spécifiques des acides aminés essentiels ;
- les produits A, B et C sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge, aux enfants et adultes, et aux femmes enceintes ; ils contiennent tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la phénylalanine ;
- le produit D est destiné aux nourrissons, enfants en bas âge, enfants et adultes ; il contient tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la lysine et du tryptophane ;
- les produits E et F sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils contiennent tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la méthionine ;
- le produit G est destiné aux nourrissons, enfants en bas âge, enfants et adultes ; il contient tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la leucine ;
- les produits H et I sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils contiennent tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la leucine, de l'isoleucine et de la valine ;
- les produits J et K sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils contiennent tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de l'isoleucine, de la méthionine, de la thréonine et de la valine ;

23, avenue du
Général de Gaulle
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 00
Fax 01 49 77 90 05
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

- les produits L et M sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils ne contiennent aucun acide aminé ;
- les produits N et O sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils contiennent tous les acides aminés essentiels et non essentiels à l'exception de la tyrosine et la phénylalanine ;
- les produits P et Q sont respectivement destinés aux nourrissons et enfants en bas âge et aux enfants et adultes ; ils contiennent uniquement l'ensemble des acides aminés essentiels ;
- l'ensemble de ces produits se présente sous forme de poudre ;

Considérant les caractéristiques des pathologies visées par ces produits :

- les produits sont destinés à la prise en charge diététique de pathologies héréditaires rares du métabolisme des acides aminés avec comme finalité une amélioration de leur évolution clinique ;
- les produits A à C sont destinés au patients atteints de phénylcétonurie ; cette pathologie est caractérisée par un déficit en phénylalanine hydroxylase ou par un défaut de production du cofacteur de cette enzyme ; elle conduit à une accumulation anormale de phénylcétones dans le sang et les tissus qui est délétère pour le cerveau, le développement psychomoteur et la fonction cardiaque ;
- le produit D est destiné aux patients atteints d'acidémie glutarique de type I ; cette pathologie est caractérisée par un défaut sur la glutaryl CoA déshydrogénase ; le tableau clinique conduit à une macrocéphalie puis à des dégradations neurologiques progressives (convulsions, syndrome associant signes pyramidaux et extrapyramidaux) ;
- les produits E et F sont destinés au traitement de l'homocystinurie ; cette pathologie résulte soit d'un défaut dans la conversion de la méthionine en cystéine, soit d'un défaut dans la reconversion de l'homocystéine en méthionine ; elle conduit à une accumulation d'homocystéine dans le sang et les urines, responsable de troubles osseux, articulaires, oculaires, de retard mental et d'accidents vasculaires ;
- le produit G est destiné au traitement d'un ensemble d'anomalies appelées aciduries organiques à chaîne ramifiée dont la plus fréquente est l'acidurie isovalérique ; cette pathologie résulte d'un défaut de dégradation des métabolites de la leucine, avec comme conséquences des lésions neurologiques, le coma, voire le décès ;
- les produits H et I sont destinés au traitement de la leucinose (ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable), la plus fréquente des anomalies (déficit de déshydrogénases et de décarboxylases) du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées (leucine, isoleucine, valine) ; des taux toxiques de ces acides aminés et de leurs dérivés cétoniques dans le sang et le liquide céphalorachidien entraînent le décès par souffrance cérébrale ;
- les produits J et K sont destinés au traitement des aciduries méthylmaloniques et propioniques, anomalies du métabolisme des acides aminés et des acides gras (déficits en propionyl CoA carboxylase ou en méthylmalonyl CoA mutase) ; le tableau biologique associe hypoglycémie, hyperlactatémie, hyperglycinémie et hyperamonémie ;
- les produits L et M sont destinés au traitement des anomalies du métabolisme des acides aminés en général (anomalies du cycle de l'urée) mais également pour le traitement de la leucinose et des aciduries organiques ;
- les produits N et O sont destinés au traitement des tyrosiménies de type I, II ou III, caractérisées par un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase, enzyme impliquée dans la catabolisme de la tyrosine ; elles ont pour conséquence une accumulation de succinylacétone au niveau hépatique et rénal, responsable d'hépatomégalie, de cancer du foie et d'atteintes rénales ;

- les produits P et Q sont destinés au traitement de pathologies liées à des déficits enzymatiques primitifs du cycle de l'urée ; elles conduisent à une accumulation excessive d'ammoniaque au niveau plasmatique, anomalie à l'origine de perturbations neurologiques graves ;

Considérant que les produits rentrent dans le cadre de l'arrêté du 20 septembre 2000 concernant les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, et plus spécifiquement au titre 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 » ;

Considérant que la composition de chaque produit est adaptée à la pathologie visée ; que l'élimination complète de l'acide aminé incriminé représente une amélioration importante par rapport aux produits antérieurs de la marque, en augmentant les possibilités de diversification de l'alimentation grâce à l'apport de protéines naturelles ;

Considérant que la répartition de l'énergie non protéique est conforme aux recommandations actuelles ; que les profils en acides aminés libres sont équilibrés ; que toutefois, les teneurs en protéines des produits destinés aux nourrissons sont supérieures aux valeurs recommandées ; que ces dépassements devraient être clairement justifiés même s'ils semblent être en relation avec la nécessité de compenser la moins bonne valeur biologique des mélanges d'acides aminés comparée à celle des protéines natives et de prévenir le catabolisme protéique, source de décompensation ;

Considérant que des dépassements des limites maximales autorisées de certains micronutriments sont mis en évidence mais que ceux-ci ne sont pas justifiés ;

- teneurs en calcium, phosphore, magnésium, fer, zinc, chlore, et en vitamines B₃, B₅, B₉ et B₁₂ des produits B, C, D, F, G, et I ;
- teneurs en cuivre des produits J, L, N et P ;
- teneurs en acide folique et en zinc du produit K ;
- teneurs en folates, niacine, biotine et en zinc du produit O ;
- teneurs en folates, niacine et biotine du produit Q ;
- teneurs en phosphore du produit M ;

Considérant l'insuffisance, voire l'absence dans le dossier d'études cliniques ou de références bibliographiques, tant scientifiques que cliniques concernant la majorité des produits :

- en ce qui concerne les produits A à C, aucune donnée de contrôle biologique permettant de vérifier l'élimination complète de l'acide aminé incriminé dans les formules n'est fournie ;
- l'élargissement de la gamme des produits aux grands enfants, aux adultes et aux femmes enceintes constitue un réel progrès pour une prise en charge plus spécifique des pathologies visées ; toutefois, si la composition des produits proposés paraît globalement adaptée aux besoins de ces patients, les formules utilisées ne semblent pas avoir été testées, alors que la faisabilité des études chez ces populations est aujourd'hui démontrée ; l'expérience du pétitionnaire dans la mise au point de ce genre de produits ne constitue pas un justificatif de l'efficacité des produits proposés ;
- la présence de fruits et légumes dans les produits conduit à des teneurs importantes de polysaccharides indigestibles, composés à partir desquels la flore colique est capable de synthétiser de l'acide propionique ; toutefois, le pétitionnaire n'évoque pas les conséquences possibles de cette production dans des situations d'aciduries propioniques (produits J et K) ;

- la thréonine est habituellement décrite comme catabolisée en pyruvate et la voie métabolique responsable de sa transformation en propionyl CoA, comme le suggère le pétitionnaire, n'est pas précisée ;

Considérant que les informations concernant les fiches techniques des produits de même que les procédures de préparation et de contrôle sont claires et satisfaisantes ; qu'à l'opposé l'origine (animale, OGM, procédés de production...) des matières premières utilisées pour la formulation des produits est peu explicite alors que ce point est particulièrement délicat dans une situation d'alimentation artificielle ;

Considérant que des contradictions, des erreurs et des imprécisions sont relevées sur les projets d'étiquetage :

- les modes de reconstitution des produits A à C et L (respectivement 102 ml et 110 ml d'eau pour une mesure de poudre) ne paraissent pas réalistes ;
- l'unité d'expression des teneurs en manganèse n'est pas le milligramme mais le microgramme ;
- il y a une divergence entre les teneurs en niacine, biotine et folates indiquées sur l'étiquette des produits O et Q et celles notées dans le dossier ; de même, il existe une divergence entre les teneurs en manganèse, cuivre, iode et sélénium indiquées sur l'étiquette du produit M et celles notées dans le dossier,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que les produits proposés présentent des caractéristiques nutritionnelles et d'acceptabilité qui semblent bien adaptées au traitement diététique des pathologies visées.

Toutefois, avant de statuer définitivement sur le dossier, des justificatifs devront être apportés sur les points suivants :

- les dépassements des teneurs réglementaires en nutriments et micronutriments pour certains produits ;
- la justification de l'efficacité clinique et biologique des nouveaux produits (notamment des produits destinés aux grands enfants et aux femmes enceintes) ;
- l'origine précise (traçabilité : origine animale, organismes génétiquement modifiés, procédés de production...) des lipides et des acides aminés utilisés ;
- la correction des erreurs et imprécisions sur les projets d'étiquetage.

Martin HIRSCH