

Maisons-Alfort, le 30 juillet 2002

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant trois produits présentés comme spécifiquement formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants et des adultes souffrant d'adrénoleucodystrophie ou d'adrénomyéloneuropathie

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 février 2002 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation concernant trois produits présentés comme spécifiquement formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons, enfants et des adultes souffrant d'adrénoleucodystrophie ou d'adrénomyéloneuropathie.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 30 avril 2002, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne une gamme de trois huiles destinées à des fins médicales spéciales : (i) une huile composée principalement de trioléate de glycérol (acide oléique : 90 % des acides gras environ), et produite à partir d'huile de tournesol, (ii) une huile composée principalement de triéruçate de glycérol (acide érucique : entre 90 et 96,8 % des acides gras environ), et produite à partir d'huile de colza, (iii) une huile constituée d'un mélange des deux autres huiles dans un ratio 4 : 1 ; que ces huiles sont présentées comme destinées aux enfants et adultes en cas d'adrénoleucodystrophie (ALD) liée à l'X ou d'adrénomyéloneuropathie (AMN), forme de l'ALD chez l'adulte ; que ces huiles sont présentées comme destinées à être utilisées en association avec un régime pauvre en lipides ou dans la perspective d'une greffe de moelle osseuse ;

Considérant que l'ALD liée à l'X est une maladie génétique, due à une anomalie d'un gène situé sur le chromosome X, et qui se caractérise par une atteinte de la myéline du système nerveux associée à une insuffisance surrénalienne ; que l'atteinte clinique est polymorphe ; que, dans la forme de l'ALD observée chez l'enfant (ALD cérébrale), la maladie aboutit à un état grabataire et à la mort en 2 à 4 ans ; que, dans la forme adulte de la maladie (AMN), la maladie se traduit par une grave incapacité motrice en 5 à 10 ans ; que la maladie peut s'exprimer également chez les femmes hétérozygotes conductrices ;

Considérant que la caractéristique biochimique de cette pathologie est une accumulation d'acides gras saturés à très longues chaînes (AGTLC saturés), ayant plus de 22 atomes de carbone (en particulier l'acide hexacosanoïque), dans le cerveau, les glandes surrénales, les fibroblastes et le plasma des patients ; que cette accumulation est due à un défaut de la bêta-oxydation peroxysomale de ces AGTLC, lui-même dû à un déficit d'une protéine de la membrane peroxysomale (transporteur membranaire) ;

Considérant qu'il n'existe aucun traitement curatif de la maladie à l'heure actuelle ; qu'un traitement par hormones substitutives permet d'éviter les conséquences de l'atteinte surrénalienne ; que, toutefois, ce traitement hormonal n'influence pas le devenir neurologique des sujets atteints ; que tous les traitements proposés aujourd'hui (prise en charge diététique, greffe de moelle osseuse, statine, phénylbutyrate) sont en cours d'évaluation ;

Considérant que la prise en charge diététique de l'ALD consiste :

- (i) d'une part, à réduire l'apport lipidique à 5 % de l'apport énergétique quotidien, afin d'éliminer de l'alimentation les sources d'AGTLC saturés ; toutefois, cette mesure ne permet pas à elle seule de diminuer les taux plasmatiques de ces acides gras ;

(ii) d'autre part, à freiner la synthèse endogène des AGTLC saturés par la consommation des produits, l'acide oléique et l'acide érucique entrant en compétition avec les acides gras saturés pour le système d'élongation microsomal de ces acides gras ;

Considérant que l'efficacité de cette prise en charge diététique n'a jamais fait l'objet d'étude randomisée, en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques et en raison du pronostic extrêmement grave de la maladie ; que, toutefois, des études ouvertes non contrôlées montrent que la prise en charge diététique de l'ALD permet de diminuer de façon significative la concentration plasmatique d'AGTLC saturés ; que la consommation des produits ne freine cependant pas la progression de la maladie et n'induit pas, en général, d'amélioration clinique significative ; que chez les patients asymptomatiques, le recours à la gamme d'huiles faisant l'objet de la saisine pourrait permettre de retarder l'apparition des symptômes neurologiques ; qu'en outre, il peut être recommandé de faire baisser la concentration plasmatique d'acide hexacosanoïque avant la transplantation médullaire, afin d'éviter ou d'atténuer la toxicité de l'augmentation de la concentration de cette molécule qui survient après la transplantation ; qu'il a été prouvé que cette baisse avant transplantation est obtenue grâce à l'apport d'acide érucique par les huiles, avant, pendant et après la transplantation ;

Considérant que la consommation des huiles faisant l'objet de la saisine pourrait induire des effets secondaires (chute de l'hémoglobine, leucopénie, thrombocytopénie, lipidose, douleurs abdominales, gingivites) ; que la thrombocytopénie serait liée à l'apport en triéruçate de glycérol ; que cet effet disparaît après l'arrêt de la consommation des huiles contenant du triéruçate de glycérol pendant 1 à 2 mois ; qu'il est donc conseillé de recourir de façon discontinue à ces huiles ;

Considérant que les informations techniques et sécuritaires fournies par le pétitionnaire, ainsi que l'étiquetage, ont été jugés comme satisfaisants,

L'Afssa émet un avis favorable à l'emploi de ces trois produits pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants et des adultes souffrant d'adrénoleucodystrophie ou d'adrénomyélonéuropathie, étant donné l'évolution extrêmement grave de la pathologie et l'absence d'alternative à l'efficacité démontrée, permettant la prévention de la dégradation neurologique.

Elle souligne que :

- (i) le niveau de preuves scientifiques montrant l'intérêt des produits est faible à l'heure actuelle ;
- (ii) cependant, l'effet de ces produits sur la diminution de la concentration plasmatique des AGTLC saturés est démontré ;
- (iii) leur efficacité reste à démontrer dans la prévention de l'apparition des troubles neurologiques et dans l'accompagnement à la transplantation médullaire.

L'Afssa estime également que la maladie ciblée et les effets secondaires engendrés par la consommation des produits justifient pleinement leur administration sous contrôle médical. Elle considère que l'utilisation des produits devrait être accompagnée d'une information complète des patients et de leurs familles sur l'absence de certitudes scientifiques sur l'efficacité clinique des produits, ainsi que sur les effets secondaires induits.

Martin HIRSCH