

Maisons-Alfort, le 22 juin 2004

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales
présenté comme destiné à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons,
des enfants et des adultes en cas de maladies peroxysomales ou toute autre
situation clinique nécessitant un supplément en acides gras poly-insaturés à
longue chaîne et en DHA**

Par courrier reçu le 4 mars 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 3 mars 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales présenté comme destiné à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons, des enfants et des adultes en cas de maladies peroxysomales ou toute autre situation clinique nécessitant un supplément en acides gras poly-insaturés à longue chaîne et en DHA.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 29 avril 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne un produit, sous forme de poudre, présenté comme destiné à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons, des enfants et des adultes en cas de maladies peroxysomales ou toute autre situation clinique nécessitant un supplément en acides gras poly-insaturés à longue chaîne et en acide docosahexaénoïque (DHA) ; que ce produit relève de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;

Considérant que le produit est composé d'une huile micro-encapsulée dans de la gélatine ; que cette huile est riche en DHA et provient d'algues microscopiques ; que le produit contient également du saccharose, de l'amidon modifié, de l'acide palmityl-6-L-ascorbique et des extraits d'origine naturelle riches en tocophérols ; que ce produit apporte, pour 100 g, 32 g de protéines, 27 g de glucides totaux dont 7 g de saccharose, 31 g de lipides dont 12,6 g de DHA, 570 µg d'équivalent rétinol et 20,3 mg de vitamine C ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'indication thérapeutique proposée par le pétitionnaire, les termes « toute situation clinique » sont très vagues ; que d'autres situations cliniques comme la phénylcétonurie ont bénéficié d'études concernant le déficit en DHA ; que, toutefois, ces éléments ne font pas partie du dossier du pétitionnaire ; que les termes « toute autre situation clinique » devraient être supprimés de l'indication ; que, par ailleurs, l'acide gras poly-insaturé (AGPI) majoritairement fourni par le produit est le DHA (12,6 g pour 13,3 g d'AGPI) ; que la question posée dans le cadre de cette saisine doit donc se réduire au DHA et non englober tous les besoins en AGPI ;

Considérant que les arguments avancés par le pétitionnaire pour justifier l'intérêt de l'utilisation du DHA dans les maladies peroxysomales ne sont que des généralités ;

Considérant que les peroxysomes présentent de multiples fonctions (synthèse des plasmalogènes, du cholestérol et des acides biliaires, oxydation des acides gras à très longue chaîne, métabolisme des acides phytanique et pipécolique, activité anti-oxydante par la catalase, etc.) ; que le DHA est synthétisé à partir de l'acide alpha-linolénique, les dernières étapes de cette synthèse ayant lieu dans le peroxysome (désaturation et β -oxydation peroxysomales) ; que

les maladies peroxysomales sont des maladies génétiques extrêmement rares, touchant ces organelles dans leur constitution (biogénèse des peroxysomes) ou dans leur fonction (déficit d'une ou de plusieurs fonctions métaboliques des peroxysomes) ;

Considérant que seuls certains déficits des fonctions peroxysomales impliquent un déficit parfois complet de la synthèse de DHA au sein du peroxysome : le syndrome de Zellweger (déficit le plus complet de toutes les fonctions peroxysomales) entraîne une absence totale de production de DHA alors que les déficits de SCOX ("straight-chain acyl-CoA oxidase") et en DBP ("D-Bifunctional protein"), enzymes qui sont directement impliquées dans la β -oxydation peroxysomale, entraînent un déficit important mais moins complet en DHA et que le déficit en ALDP ("adenoleucodystrophy protein") de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X n'a pas d'incidence majeure sur le statut en DHA sauf en cas de traitement par l'huile de Lorenzo ;

Considérant que le déficit complet des fonctions peroxysomales est associé à un syndrome dysmorphique et à une atteinte neurologique, ophtalmologique, hépatique et rénale, avec un déficit complet de toutes les fonctions peroxysomales, et que le déficit en DHA est secondaire à la pathologie et n'en représente qu'une de ses manifestations ;

Considérant qu'en ce qui concerne les données scientifiques publiées, les maladies peroxysomales ont été étudiées essentiellement par un auteur, dont le pétitionnaire rapporte trois études ; que cet auteur a traité par DHA notamment des patients atteints du syndrome de Zellweger et a publié des résultats positifs ; qu'il a traité des patients atteints de maladies peroxysomales néonatales à différents âges et a obtenu des améliorations au niveau clinique (examen neurologique et fonction cognitive) et au niveau visuel (comportement visuel et électrorétinogramme) et une amélioration voire une normalisation du déficit biologique en DHA ; que les résultats les plus probants ont été obtenus avec une petite fille de 9 mois (amélioration de son contact visuel au bout de 2 mois de traitement ; après 5 mois, récupération d'une tenue de tête et d'un bon contact visuel ; amélioration de son développement psychomoteur ; après 1 an, position assise et prononciation de quelques mots) ; qu'une normalisation des images d'IRM¹ chez un autre individu a également été décrite ;

Considérant l'absence d'autre proposition thérapeutique pour ces patients et l'impossibilité de mener une étude contrôlée pour évaluer l'efficacité du traitement, en raison de l'extrême rareté de ces maladies et de la variabilité des déficits ;

Considérant que les données publiées fournies dans le dossier sont peu nombreuses du fait du faible nombre de publications sur le sujet ; que, toutefois, d'autres données scientifiques plus récentes sont venues compléter les trois publications du dossier et peuvent contribuer à mieux déterminer les indications au sein des maladies peroxysomales, certaines n'impliquant pas d'anomalie de synthèse du DHA ; qu'il est donc regrettable qu'un seul auteur soit référencé par le pétitionnaire et qu'il conviendrait de préciser davantage, parmi les maladies peroxysomales, les pathologies ciblées par le produit ;

Considérant par ailleurs, malgré l'effet bénéfique observé dans les études fournies dans le dossier, qu'il est difficile d'envisager une normalisation des troubles liés à une absence des peroxysomes ; que, par exemple, l'absence de synthèse des plasmalogènes, constituants majeurs des membranes cellulaires, participe à la pathologie neurologique mais n'est pas accessible au traitement par DHA ; que les patients des études fournies dans le dossier présentaient des déficits vraisemblablement incomplets de la biogénèse des peroxysomes ; qu'en outre, la description moléculaire de la maladie peroxysomale chez ces patients est parfois incomplète ;

Considérant qu'en ce qui concerne les aspects technologiques et sécuritaires, les analyses relatives à la composition du produit et fournies dans le dossier semblent anciennes mais leur qualité et leur date sont difficiles à évaluer ; que la durée de conservation établie par le pétitionnaire (12 mois) et la recommandation de maintenir le produit au réfrigérateur après ouverture ne sont étayées par aucune donnée analytique ; qu'il existe un manque de données

¹ IRM : imagerie par résonance magnétique

sur l'extrait d'algues utilisé, notamment au regard de la présence éventuelle de protéines et du risque d'allergie ;

Considérant qu'il existe un risque de mauvaise compréhension de la posologie recommandée par le pétitionnaire compte tenu du nom du produit, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes chez les patients en cas d'erreur sur la quantité de produit administrée ;

Considérant que dans certains tableaux de composition fournis dans le dossier, les valeurs de l'apport énergétique exprimées en kcal et kJ ont été interverties (pour 100 g de produit, indication d'un apport énergétique de 2150 kcal ou 515 kJ, au lieu de 2150 kJ soit 515 kcal) ; que cette imprécision devrait être corrigée,

L'Afssa estime finalement que le dossier du pétitionnaire est insuffisamment documenté. Notamment, en l'état actuel du dossier, l'Afssa ne peut se prononcer sur la sécurité d'emploi du produit.

Elle considère également que l'indication thérapeutique du produit devrait être reformulée (suppression des termes « toute autre situation clinique » et restriction de la saisine à l'apport de DHA) et que les imprécisions de certains tableaux de composition devraient être corrigées.

Elle estime qu'avant de donner un avis définitif sur ce produit, des compléments d'informations sont nécessaires, c'est-à-dire :

- des données complémentaires sur les pathologies ciblées par le produit, au sein des maladies peroxysomales,
- des informations sur les conditions de conservation du produit, en particulier la démonstration de la stabilité du produit au cours du temps,
- des données complémentaires plus récentes sur l'origine des matières premières,
- la démonstration de la sécurité d'utilisation du produit, en fonction des conditions de conservation après déconditionnement.

Martin HIRSCH