



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 23 janvier 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un mélange spécial d'acides aminés sans méthionine, destiné au traitement nutritionnel de l'homocystinurie chez les enfants de plus de 8 ans, les adolescents et les adultes

Par courrier reçu le 31 mai 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 30 mai 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un mélange spécial d'acides aminés sans méthionine, destiné au traitement nutritionnel de l'homocystinurie chez les enfants de plus de 8 ans, les adolescents et les adultes.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 23 novembre 2006, l'Afssa a adressé le 4 janvier 2007 une demande à la DGCCRF, afin que le pétitionnaire puisse fournir des éléments complémentaires relatifs à : (i) la justification des écarts par rapport aux valeurs fixées par l'arrêté relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ; (ii) la communication des données spécifiques sur la stabilité du produit. Ces données n'ont pas été transmises à ce jour par le pétitionnaire.

Après consultation du Comité d'expert « Nutrition humaine », réuni le 23 novembre 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

Utilisation prévue du produit :

L'étiquetage du produit, fourni dans le dossier, précise qu'il est destiné aux patients (enfants de plus de 8 ans, adolescents et adultes), dans le cadre du traitement nutritionnel de l'homocystinurie (HCU) non pyridoxine répondante ou d'hyperméthioninémie. L'étiquetage précise également que cet aliment ne peut constituer la seule source d'alimentation.

L'homocystinurie est une maladie métabolique caractérisée par des anomalies du métabolisme de la méthionine. Elle est due à une déficience d'une enzyme héminique dénommée cystathionine béta-synthase (CBS), qui catalyse la formation de cystathionine (précurseur de la cystéine) à partir de sérine et d'homocystéine (transsulfuration), l'homocystéine étant produite par transméthylation à partir de la méthionine (*via* la synthèse de S-adénylméthionine et de S-adénylhomocystéine). L'homocystéine peut également conduire à la synthèse de méthionine par reméthylation.

Dans l'homocystinurie classique, la déficience en CBS, qui affecte la transsulfuration, résulte en une hyperhomocystéinémie et, suite à une augmentation de la reméthylation de l'homocystéine, à une hyperméthioninémie (Lawson-Yuen and Levy, 2006). En l'absence de diagnostic et de traitement, les conséquences cliniques incluent des altérations ophtalmologiques, des altérations au niveau du squelette (ostéoporose), des altérations du système vasculaire et du système nerveux central à l'origine de retards mentaux (Neely and Plager, 2001, Yap et al., 2000, van Guldener and Stehouwer, 2000, Perna et al., 1999).

La CBS utilise le phosphate de pyridoxal, dérivé de la pyridoxine (vitamine B₆), comme cofacteur. Environ la moitié des individus déficients en CBS montre une réponse clinique et biochimique à des doses pharmacologiques de pyridoxine (jusqu'à 500 mg/j) (Shaw and Lawson, 2001). Cependant, il existe une forme de HCU liée à la déficience en CBS qui ne répond pas à la supplémentation en pyridoxine. Dans ce cas, la stratégie vise à réduire le niveau d'homocystéine, en diminuant l'apport alimentaire en méthionine et/ou en fournissant un donneur de méthyle (la

bétaïne), qui permet une reméthylation de l'homocystéine en méthionine et qui réduit le niveau plasmatique d'homocystéine (Lawson-Yuen and Levy, 2006).

Le produit est présenté en sachets unidoses à reconstituer dans un faible volume de liquide, et sous deux formes (au goût neutre ou aromatisée). L'un des écueils du type de régime suivi par ces patients est leur monotonie, d'où l'intérêt de préparations de saveurs variées. De plus, le pétitionnaire indique que les acides aminés ayant des caractéristiques organoleptiques prononcées ont été remplacés, dans le produit, par des sels d'acides aminés de saveur neutre, voire agréable. Un autre écueil de ce type de régime est le volume que peuvent représenter les aliments consommés, d'où l'intérêt de préparations concentrées. Ces caractéristiques facilitent l'observance du régime, comme le montre l'évaluation nutritionnelle fournie par le pétitionnaire. Toutefois, cette évaluation a été menée chez un faible nombre de patients (n=3), et des informations plus détaillées sur l'utilité clinique du produit seraient précieuses. En outre, la présentation en sachets unidoses diminue le risque d'erreur de préparation.

Composition du produit :

Le produit est un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, sans méthionine, asparagine ni acide glutamique, contenant des glucides, des lipides, des vitamines et des minéraux. Cent grammes de produit contiennent 72 g d'équivalent protidique, 9 g de glucides, 0,7 g de lipides et 0,15 g de fibres, ainsi que des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments. Le produit contient de la L-carnitine et de la taurine. Son apport énergétique représente 330 kcal pour 100 g de produit (environ 3 sachets).

Le profil des acides aminés indispensables se rapproche davantage de celui préconisé pour la première année de vie que des profils recommandés pour les enfants de 1 à 3 ans et pour les adultes (FNB/IOM, 2005), mais il est dans l'ordre de grandeur des recommandations de la *Food and Agriculture Organization* (FAO) (FAO/WHO, 1990).

En ce qui concerne les teneurs en vitamines et minéraux, plusieurs d'entre elles dépassent les valeurs maximales réglementaires concernant les aliments diététiques destinés à des fins médicales autres que ceux destinés aux nourrissons (Arrêté du 20 septembre 2000, 2000). L'Afssa regrette l'absence, dans le dossier du pétitionnaire, de justifications argumentées de ces dépassements, en ce qui concerne l'intérêt nutritionnel et la sécurité, notamment par rapport aux restrictions alimentaires imposées aux patients HCU¹.

En particulier en ce qui concerne :

- la vitamine A, la teneur du produit est de 248 µg ER/100 kcal, supérieure à la valeur maximale réglementaire de 180 µg ER/100 kcal. Toutefois, compte tenu de la quantité de produit recommandée (3 sachets par jour), l'apport de vitamine A est inférieur aux limites de sécurité (de 1500 µg/j pour un enfant de 7 à 10 ans à 3000 µg/j pour un adulte) définies pour la vitamine A préformée (Scientific Committee on Food, 2002a) ;
- la vitamine B₁₂, impliquée dans la reméthylation de l'homocystéine, la teneur est de 1,54 µg/100 kcal, supérieure à la valeur maximale réglementaire de 0,7 µg/100 kcal. Pour l'acide folique, également impliqué dans la reméthylation, la teneur est de 217 µg/100 kcal, supérieure à la valeur maximale réglementaire de 50 µg/100 kcal. Un enrichissement du régime, en cas de déficience en ces vitamines chez les patients HCU, est toutefois mentionné dans une publication fournie dans le dossier (Yap and Naughten, 1998), mais aucune justification des teneurs n'est fournie par le pétitionnaire ;
- la niacine, la teneur du produit est de 14,8 mg d'équivalent niacine (EN) pour 100 kcal, supérieure à la valeur maximale réglementaire de 3 mg EN/100 kcal. Toutefois, compte tenu de la quantité de produit recommandé, l'apport de niacine est inférieur aux limites de sécurité (de 4 mg/j pour un enfant de 7 à 10 ans à 10 mg/j pour un adulte pour l'acide

¹ L'arrêté du 20 septembre 2000 précise en effet que :

"les valeurs maximales des teneurs en vitamines et en substances minérales des produits [...] ne doivent pas dépasser celles spécifiées au tableau 2, sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées".

nicotinique ; de 350 mg/j pour un enfant de 7 à 10 ans à 900 mg/j pour un adulte pour le nicotinamide) (Scientific Committee on Food, 2002b) ;

- pour la biotine, la teneur du produit est de 46,7 µg/100 kcal, supérieure à la valeur maximale réglementaire de 7,5 µg/100 kcal.

Les teneurs, pour 100 kcal, en fer (4,7 mg), zinc (3,4 mg), iode (50,9 µg), molybdène (21,7 µg), sélénium (23,3 µg), calcium (344,2 mg), phosphore (267 mg) et magnésium (92,4 mg) sont supérieures aux valeurs maximales réglementaires (respectivement, pour 100 kcal, 2,0 mg ; 1,5mg ; 35 µg ; 18 µg ; 10 µg ; 175 mg [250 mg pour les enfants de 1 à 10 ans] ; 80 mg ; 25 mg). Toutefois, compte tenu de la quantité de produit recommandée, l'apport de ces minéraux et oligo-éléments est inférieur aux limites de sécurité, lorsqu'elles ont été définies au niveau européen.

Etiquetage, spécifications des ingrédients, plan de contrôle qualité et stabilité du produit :

L'étiquetage est clair et n'appelle pas de remarques particulières. Les spécifications des ingrédients et le plan de contrôle qualité sont satisfaisants.

Le pétitionnaire propose une durée de conservation pour le produit faisant l'objet de la saisine, sur la base de celle de deux autres produits du pétitionnaire, le premier présentant le même procédé de production et le deuxième la même teneur en acides aminés totaux, vitamines, minéraux et oligo-éléments. L'Afssa regrette l'absence de données spécifiques quant à la stabilité du produit.

En conclusion, l'Afssa estime que des compléments d'informations sont nécessaires, à savoir :

- la justification des écarts par rapport aux valeurs fixées par l'arrêté relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- des données spécifiques sur la stabilité du produit.

Mots-clés : aliments diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) – maladie métabolique – hyperméthioninémie – vitamine A – vitamine B₁₂ – Niacine.

Bibliographie :

- Arrêté du 20 septembre 2000 (2000) Arrêté du 20 septembre 2000 (JO du 13-10-2000) relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.
- FAO/WHO (1990) Protein quality evaluation: report of the joint FAO/WHO expert consultation, Bethesda, MD, USA, 4-8 December 1989, Rome, Italie, FAO/WHO.
- FNB/IOM (2005) Protein and Amino acids. In: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), Washington, D.C., The National Academies Press, pp. 589-768.
- Lawson-Yuen, A. and Levy, H. L. (2006) The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab*, 88, pp. 201-7.
- Neely, D. E. and Plager, D. A. (2001) Management of ectopia lentis in children. *Ophthalmol Clin North Am*, 14, pp. 493-9.
- Perna, A. F., Castaldo, P., Ingrosso, D. and De Santo, N. G. (1999) Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol*, 12, pp. 230-40.
- Scientific Committee on Food (2002a) Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters) (expressed on 26 September 2002) (SCF/CS/NUT/UPPLEV/24 Final. 7 October 2002). http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out145_en.pdf.
- Scientific Committee on Food (2002b) Opinion on the Tolerable Upper Intake Levels of Nicotinic Acid and Nicotinamide (Niacin) (expressed on 17 April 2002) (SCF/CS/NUT/UPPLEV/39 Final. 6 May 2002). http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80j_en.pdf.
- Shaw, V. and Lawson, M. (2001) Clinical Paediatric Dietetics, Edition Blackwell Science Ltd.
- van Guldener, C. and Stehouwer, C. D. (2000) Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost*, 26, pp. 281-9.
- Yap, S. and Naughten, E. (1998) Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis*, 21, pp. 738-47.
- Yap, S., Naughten, E. R., Wilcken, B., Wilcken, D. E., *et al.* (2000) Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost*, 26, pp. 335-40.