



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 11 août 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'un amidon de maïs physiquement modifié destiné au traitement diététique de la glycogénose à partir de 2 ans

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE
ADJOINTE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 4 février 2009 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation d'un amidon de maïs physiquement modifié destiné au traitement diététique de la glycogénose à partir de 2 ans.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 23 avril 2009, l'Afssa rend l'avis suivant :

La demande concerne un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms), destiné au traitement diététique des glycogénoses hépatiques de types 1 et 3, chez les patients âgés de plus de 2 ans. Il s'agit d'un amidon de maïs cireux conditionné en sachets de 60 g de poudre, à diluer dans de l'eau ou du lait et à consommer après les repas. Le pétitionnaire propose que la posologie soit déterminée par le prescripteur, en fonction de la réponse au jeûne de chaque patient.

Contexte scientifique

Les glycogénoses forment un ensemble de maladies de stockage du glycogène, dont la majorité est liée à des anomalies héréditaires des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Toutes les glycogénoses sont caractérisées par l'incapacité de maintenir une glycémie normale.

La glycogénose hépatique de type 1 (GSD I ou glycogen storage disease I) est une maladie autosomique récessive. Elle est due à un déficit de l'enzyme glucose-6-phosphatase (type 1a) ou à une déficience du système de transport du glucose-6-phosphate (type 1b) qui entraîne une insuffisance de la production de glucose et une hypoglycémie survenant après des périodes de jeûne courtes.

Les sujets atteints de glycogénose hépatique de type 3 (GSD III) présentent un déficit en enzyme amylo-1-6 glucosidase qui se traduit par une incapacité à hydrolyser complètement le glycogène. Cette pathologie est moins sévère que la GSD I et la tolérance au jeûne s'améliore avec l'âge. En effet, les sujets atteints de GSD I présentent une altération du mécanisme d'utilisation du glycogène intra-hépatique qui se manifeste par une incapacité à transformer le glucose 6-phosphate (forme stockée dans le foie) en glucose. Les patients sont donc totalement dépendants du glucose alimentaire.

La prise en charge des GSD est essentiellement diététique dans le but de prévenir l'hypoglycémie, d'assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante et de limiter les anomalies métaboliques secondaires (Dixon, 2007). Ce traitement repose sur une alimentation entérale à débit constant grâce à une sonde naso-gastrique (Grenne, 1976) et/ou sur la consommation fréquente de glucides à digestion lente. Le polymère de glucose le plus couramment utilisé est l'amidon cru de maïs (Chen, 1984) avec lequel la durée moyenne du temps de jeûne est la plus élevée (4,25 heures chez les enfants) (Lee, 1996).

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Données de composition

Le produit proposé par le pétitionnaire est un amidon de maïs physiquement modifié, dont la digestion serait plus lente que l'amidon de maïs classique et entraînerait un temps de normo-glycémie augmenté.

Le produit est composé d'amidon de maïs riche en amylopectine et d'eau. Sa composition nutritionnelle, pour 100 g, est de :

- 79,4 g de glucides complexes ;
- 0,4 g de protéines ;
- < 0,1 g de lipides dont < 0,1 g d'acides gras saturés ;
- < 1 g de fibres ;
- 160 mg de sodium.

Données technologiques

Le pétitionnaire indique que plusieurs amidons ont été testés, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec l'amidon de maïs cireux. Le procédé de fabrication entraîne un changement de la structure physique de l'amidon par un traitement hydrothermique, sans modification de la structure chimique. Selon le pétitionnaire, ce procédé breveté permet d'augmenter la durée de digestion de l'amidon et d'améliorer ainsi la tolérance au jeûne des patients.

L'Afssa relève que la rétrogradation de l'amylopectine qui intervient pendant le refroidissement de la préparation d'amidon conduit à la formation de structures cristallines. Il est donc possible que cette cristallisation conduise à un amidon plus lentement digéré qu'un amidon de maïs classique. Une telle cristallisation, appliquée à un amidon riche en amylose, est susceptible de conduire à la formation d'amidon résistant. Il conviendrait donc que des essais *in vitro* confirment que le produit ne contient pas plus d'amidon résistant que l'amidon de maïs classique, et qu'il est donc bien biodisponible au niveau de l'intestin grêle.

De plus, l'Afssa note que le traitement appliqué à l'amidon de maïs cireux, qui est un ingrédient déjà utilisé dans l'industrie agroalimentaire pour ses caractéristiques techno-fonctionnelles, n'est pas, *a priori*, susceptible de générer des composés toxiques.

Etiquetage

L'étiquetage du produit, fourni dans le dossier du pétitionnaire, précise les mentions obligatoires fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. Il est spécifié :

- qu'il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ;
- qu'il ne convient pas aux enfants de moins de 2 ans ;
- qu'il doit être utilisé sous contrôle médical ;
- qu'il ne doit pas être utilisé par les personnes en bonne santé ;
- qu'il ne peut constituer la seule source d'alimentation ;
- qu'il ne doit pas être utilisé par voie parentérale.

La composition du produit est indiquée.

L'étiquetage indique également que le produit s'inscrit dans la prise en charge diététique des patients atteints de glycogénose. Une date de péremption de 12 mois est spécifiée.

L'Afssa relève qu'il conviendrait de préciser l'indication du produit, à savoir « glycogénose hépatique » étant donné que le produit n'est pas adapté aux sujets atteints d'autres formes de glycogénose, telles que les glycogénoses musculaires ou cardiaques.

Données d'efficacité

Le pétitionnaire annonce que le produit permet, chez certains patients, d'augmenter significativement la durée de tolérance du jeûne par rapport à l'amidon cru de maïs. Il souligne par ailleurs que les pics d'insuline qui suivent la consommation du produit sont moins élevés qu'après la consommation d'amidon classique de maïs, ce qui représenterait un bénéfice pour les patients sur le long terme.

Ces affirmations s'appuient sur 2 études cliniques réalisées avec le produit et présentées dans le dossier.

Etude sur la durée de la normo-glycémie

Cette étude a été réalisée chez 21 patients âgés de 3 à 38 ans, chez qui la durée de normo-glycémie a été mesurée après une charge de 2 g/kg/j d'amidon classique ou d'amidon modifié. Une

augmentation significative de ce temps (3 heures de plus que le groupe contrôle) est montrée chez 6 patients ayant consommé l'amidon modifié.

La mesure du niveau d'hydrogène expiré montre que la quantité de glucides non absorbée et métabolisée par la flore bactérienne intestinale est moins élevée chez les patients ayant consommé l'amidon modifié. Cette différence est significative 5 heures après le début du test.

Etude sur le contrôle de la glycémie et l'insulinémie après charges d'amidon

Cette étude (Correia et al., 2008), terminée chez 6 des 10 patients initialement inclus, comporte 2 parties :

- une étude de l'effet de charges d'amidon classique et d'amidon modifié sur le contrôle glycémique et insulinique ;
- une étude à deux bras en aveugle pendant 16 semaines.

Un questionnaire d'acceptabilité a été rempli par les patients à la fin de l'étude.

Avec la charge d'amidon modifié, un temps de normo-glycémie plus élevé est observé chez tous les patients, comparativement à ceux recevant l'amidon classique. La glycémie augmente plus vite chez les sujets ayant consommé l'amidon classique. Cette observation est confirmée par l'insulinémie plus élevée chez ces patients. Les autres paramètres mesurés (triglycérides, cholestérol, acide urique) sont équivalents au long cours chez tous les patients.

Tous les patients du groupe recevant l'amidon modifié et qui ont terminé l'étude ont souhaité poursuivre leur traitement avec le nouveau produit.

L'Afssa souligne que dans ces 2 essais cliniques, l'effet bénéfique du produit n'est observé que chez un nombre limité de patients (environ un tiers de l'effectif). Cela peut s'expliquer par des différences inter-individuelles relatives à la qualité de la réponse insulinémique après une charge en amidon. L'Afssa s'interroge par ailleurs sur la nature exacte des produits testés dans ces essais. Des émulsifiants sont en effet ajoutés à l'amidon modifié, ce qui est susceptible d'en ralentir la réponse glycémique. L'ajout des mêmes émulsifiants à l'amidon classique n'est pas précisé.

En conclusion, l'Afssa estime que la consommation de l'amidon de maïs physiquement modifié proposé par le pétitionnaire ne présente pas de risque.

Les résultats des études d'efficacité réalisées avec le produit sont insuffisants pour affirmer que le produit présente un avantage chez tous les patients atteints de glycogénose hépatique, comparativement à l'amidon de maïs classiquement utilisé. Cependant, le produit permet le maintien plus prolongé d'une glycémie acceptable chez certains patients, ce qui peut améliorer leur qualité de vie notamment pendant la nuit.

Enfin, il conviendrait que l'étiquetage précise que le produit doit être utilisé dans le cadre du traitement diététique des glycogénoses hépatiques de type I et III uniquement.

**La directrice générale adjointe
Valérie BADUEL**

Mots clés

Addfms, glycémie, maladie héréditaire, jeûne, insuline

Références bibliographiques

Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. 1984. Cornstarch therapy in type 1 glycogen storage disease. N Engl J Med 310, 171-5.

Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GPA, Weinstein DA. 2008. Use of a modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types 1a and 1b. Am J Clin.Nutr 88, 1272-6.

Dixon M. 2007. Disorders of carbohydrate metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Clinical Paediatric Dietetics, 3rd edition. Oxford. Blackwell Science.

Grenne HL, Slonim AE, O'Neill JA, Burr IM. 1976. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I Glycogen Storage Disease. N Engl J Med 294, 423-5.

Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. 1996. Uncooked starch – Efficacy in type I glycogenosis. Arch Dis Child 74, 546-7.