

Maisons-Alfort, le 25 août 2006.

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

LA DIRECTRICE GENERALE

Avis relatif à la demande d'élaboration de recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G-6-PD)

Par courrier reçu le 27 mai 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 19 mai 2005 par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'avis relative à l'élaboration de recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD). Parallèlement à cette demande d'avis de l'Afssa, une saisine a également été adressée par la DGS à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), concernant une demande d'avis relative à l'élaboration de recommandations d'usage des médicaments chez les personnes porteuses d'un déficit en G-6-PD.

Méthodologie d'expertise

L'expertise collective a été réalisée sur la base d'un projet d'avis élaboré à partir des travaux des experts mandatés par le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » de l'Afssa. Ce projet d'avis a ensuite été discuté lors des réunions du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 20 avril et le 18 mai avant d'être validé le 7 juillet 2006.

Le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » rend l'avis suivant :

En ce qui concerne la glucose-6-phosphate déshydrogénase, la voie des pentoses phosphates et le glutathion

Dans les différents types cellulaires de l'organisme, plusieurs systèmes antioxydants utilisent le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) pour son pouvoir réducteur. La voie des pentoses phosphates est la principale voie de réduction du NADP⁺. Il s'agit d'une voie cytoplasmique qui démarre à partir du glucose-6-phosphate et qui permet la synthèse de 2 NADPH grâce à l'activité de la glucose-6-P déshydrogénase et de la 6-P gluconate déshydrogénase. Le NADPH intervient dans de très nombreuses voies de biosynthèse (acides aminés, désoxyribonucléotides, stéroïdes, lipides). Le NADPH est un des cofacteurs des monoxydes d'azote synthèses. Il intervient également dans divers systèmes antioxydants (impliquant thiorédoxine réductase, hème oxygénase, coenzyme Q

réductase et glutathion réductase). La glutathion réductase permet, en présence de NADPH, de réduire le glutathion oxydé en glutathion réduit (GSH).

En ce qui concerne la pathologie relative au déficit en G-6-PD

Le déficit en G-6-PD est une maladie génétique liée à une déficience en une enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il s'agit d'une anomalie génétique liée au chromosome X, le déficit est donc transmis par les femmes alors qu'il atteint principalement les hommes ; des cas peuvent cependant survenir chez les femmes bien qu'ils soient moins fréquents (*Jolly D, 2000*). Cette maladie touche principalement les populations masculines originaires d'Afrique, d'Inde, du bassin méditerranéen et du Sud-Est asiatique. L'expression clinique du déficit en G-6-PD peut revêtir plusieurs tableaux :

- soit la mutation liée à l'anomalie génétique provoque un simple fonctionnement modifié de l'enzyme ; dans ce cas la diminution de l'activité enzymatique n'est pas assez importante pour être symptomatique. C'est le cas de la majorité des déficits ;
- soit l'enzyme G-6-PD est presque totalement absente et, dans ce cas, des tableaux cliniques graves peuvent survenir :
 - o un ictère néo-natal sévère chez le nouveau-né,
 - o une anémie hémolytique potentiellement létale à tout âge.

Il existe différents types de déficits en G-6-PD dont certains ne sont pas à l'origine d'accidents hémolytiques (types A+ et B+). Pour les autres types de déficit (A- et B-), des hémolyses chroniques et parfois des hémolyses aiguës sont parfois rapportées. Les variants G-6-PD sont nombreux puisque cent cinquante mutations ont été décrites par *Arese (Arese P, 1982)*. L'expression clinique varie en fonction du type de variant ; les plus fréquents sont le variant méditerranéen (forme sévère), le variant africain A- (forme modérée) et les variants Canton (forme sévère) et Mahidol (forme modérée) dans le Sud-Est asiatique (*Ducrocq R, 2004*).

L'hémolyse aiguë est le plus souvent induite :

- par des médicaments oxydants : certains antibiotiques (en particulier quinolones et sulfamides), des antipaludéens à base de quinine, un certain nombre d'antalgiques, etc. Cet aspect de l'évaluation du risque est pris en charge par l'Afssaps ;
- par la consommation de fèves (d'où l'origine du terme favisme) ou de certaines substances (quinine, vitamine C) que l'on peut retrouver dans l'alimentation. Cet aspect de l'évaluation du risque entre dans le champ de compétences de l'Afssa.

En raison du polymorphisme du déficit, les fèves ainsi que les médicaments et les substances précitées ne présentent pas de risque pour la totalité des personnes déficitaires. Il est cependant prudent de les éviter systématiquement car le seuil de tolérance est propre à chaque individu. Il n'existe de plus pas de lien connu entre une mutation particulière et la tolérance du sujet qui en est porteur aux fèves, aux médicaments et aux substances indiquées ci-dessus.

En ce qui concerne l'estimation de la fréquence du déficit en France et des indicateurs disponibles

Il n'existe pas de données permettant de disposer de la prévalence et/ou de l'incidence de ce déficit au sein de la population générale en France car aucune étude épidémiologique n'a été menée pour pouvoir apprécier le nombre de personnes atteintes d'un déficit en G-6-PD. L'association de patients et de familles de patients « Vigifavisme » estime « qu'il y aurait entre 250 000 à 450 000 personnes en France » vivant avec ce déficit.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) rapporte une prévalence estimée en France de 0,39% soit 3,9 pour 1000 individus de sexe masculin (*Report of a WHO Working group on G-6-PD deficiency, 1985*). Par rapport à une population de 62 millions d'habitants (avec une répartition des naissances de 50% entre garçons et filles), l'estimation est proche de 120 000 personnes atteintes de ce déficit en France. L'estimation de l'OMS ne prend cependant pas en compte la prévalence de la maladie dans les départements et territoires d'outre-mer qui pourrait être élevée (12% des individus de sexe masculin en Guadeloupe et entre 4 et 14% en Guyane selon l'association « Vigifavisme »)

Concernant les formes graves de la maladie, des informations plus récentes peuvent être obtenues à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et utilisées comme indicateurs. Le PMSI permet de disposer d'informations quantifiées et standardisées pour mesurer l'activité des établissements publics et privés participant au service public, soit 613 établissements en France. Dans le PMSI, seul l'item (D55.0) intitulé « anémie due à un déficit en G-6-PD » est disponible.

D'après les données obtenues auprès de l'Agence Technique d'Information Hospitalière pour l'exercice 2004 (dernière année pour laquelle les données du PMSI sont disponibles), le diagnostic principal d'« anémie due à un déficit en G6PD » (D55.0) a été retenu pour 55 patients et le diagnostic relié à ce même diagnostic principal a été retenu pour 15 patients. On peut ainsi considérer qu'au moins 70 patients ont effectué un ou plusieurs séjours hospitaliers au cours de l'année 2004 en milieu hospitalier en rapport avec ce diagnostic qui constitue la forme grave de la maladie. Les données du PMSI révèlent également qu'au cours de cette même année 2004, 317 patients présentant ce déficit génétique ont été hospitalisés pour une prise en charge autre qu'une anémie hémolytique due à un déficit en G-6-PD (item diagnostic associé du PMSI). A l'échelle régionale, les deux principales régions métropolitaines ayant recensé ce diagnostic d'anémie hémolytique sont la région Ile de France (27/70) et la région PACA (12/70) (*ATI, ref n° DL-CL-92, janvier 2006*).

Le diagnostic d'anémie due à un déficit en G-6-PD justifiant une hospitalisation est donc rarement porté. Ceci ne réduit en rien la gravité du pronostic mais explique en partie la faible connaissance de cette pathologie par le milieu médical non spécialisé.

En ce qui concerne les aliments impliqués dans les accidents hémolytiques dus à un déficit en G-6-PD

1- Les espèces de légumineuses

En raison de l'existence de variations interindividuelles dans l'intensité du déficit, toutes les personnes atteintes de favisme présentent par définition un déficit en G-6-PD, mais toutes les personnes déficitaires ne sont pas sensibles aux fèves. Le mécanisme de ces accidents en rapport avec la consommation de fève n'est pas parfaitement connu.

Les différentes espèces de légumineuses à graines qui ont été signalées dans la littérature appartiennent au genre *Vicia*.

- *Les différentes espèces concernées du genre Vicia*

L'espèce *Vicia faba* L. est une légumineuse de la famille des *fabaceae* et du genre *Vicia*. La forme ancestrale de *Vicia faba* est inconnue. Le centre d'origine de l'espèce serait le croissant fertile. Une migration aurait eu lieu autour du Bassin méditerranéen et aurait été à l'origine de la culture des types « féveroles à petite graine » au Nord de l'Europe et des types « fèves à grosses graines » dans le pourtour de la Méditerranée. Simultanément, une migration sous forme de types fèves aurait eu lieu en direction de l'Asie. Il a fallu attendre le 16^{ème} siècle pour que la fève soit introduite en Amérique Centrale et en Amérique du Sud.

Cultivée depuis le néolithique, l'espèce englobe trois variétés botaniques (sous-espèces) :

- *V. faba var. minor* et *V. faba var. equina*. Ces variétés botaniques possèdent respectivement des graines de petite taille (environ 400-600 g pour 1000 graines) et de taille moyenne (600-800 g pour 1000 graines). Elles sont surtout cultivées pour l'alimentation animale notamment en Europe Occidentale et en Europe du Nord. La graine sèche est principalement utilisée comme complément protéique en alimentation animale. Elle est aussi utilisée en alimentation humaine, commercialisée sous forme de graine sèche ou de farine. Cette féverole peut aussi être utilisée comme fourrage (consommation en vert, ensilage ou déshydratation) ou comme engrais vert.
- *V. faba var. major*. Cette variété botanique se distingue par la taille importante de ses graines (souvent supérieure à 1000 g pour 1000 graines). Elles sont destinées à l'alimentation humaine et sont appelées "fèves". Chez ces fèves potagères, la graine peut être consommée à l'état jeune (cru ou cuit) ou sec (légume sec). Sa zone de culture majeure comprend le bassin méditerranéen, l'Amérique du Sud et la Chine.

Un marché important en France est celui de l'exportation vers l'Egypte de graines sèches, surtout de féveroles pour l'alimentation humaine.

De nombreuses variétés de *Vicia faba* sont commercialisées en Europe. Il existe au catalogue variétal français (Comité Technique Permanent de la Sélection) une liste des variétés potagères de fèves et une liste de variétés protéagineuses de féveroles.

D'autres espèces du genre *Vicia* sont utilisées en agriculture et sont surtout destinées à l'alimentation animale. On ne peut cependant exclure l'existence de quelques consommations directes par l'homme, qu'elles soient marginales ou accidentelles. Ainsi, *Vicia sativa* L. (la vesce) est surtout cultivée comme fourrage et engrais vert ; elle présente une très grande variabilité chromosomique (on y distingue 6 sous-espèces principales et des hybrides). Il existe par ailleurs d'autres vesces, qui sont moins cultivées: *Vicia villosa* Roth. (avec 5 sous-espèces), *V. articulata* Hornem, *V. Ervilia* (L.) Willd., *V. pannonica* Crantz (2 sous-espèces), *V. narbonensis* L. (ou *Vesce* de Narbonne, avec deux variétés : *serratifolia* et *heterophylla*).

- Les molécules à risque contenues dans les fèves chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD

En l'état des connaissances (Franck, 2005 ; Arese 1982 ; Arese et al., 1981), seules deux molécules de type pyrimidinique sont reconnues comme molécules à risque chez les personnes déficitaires en G-6-PD :

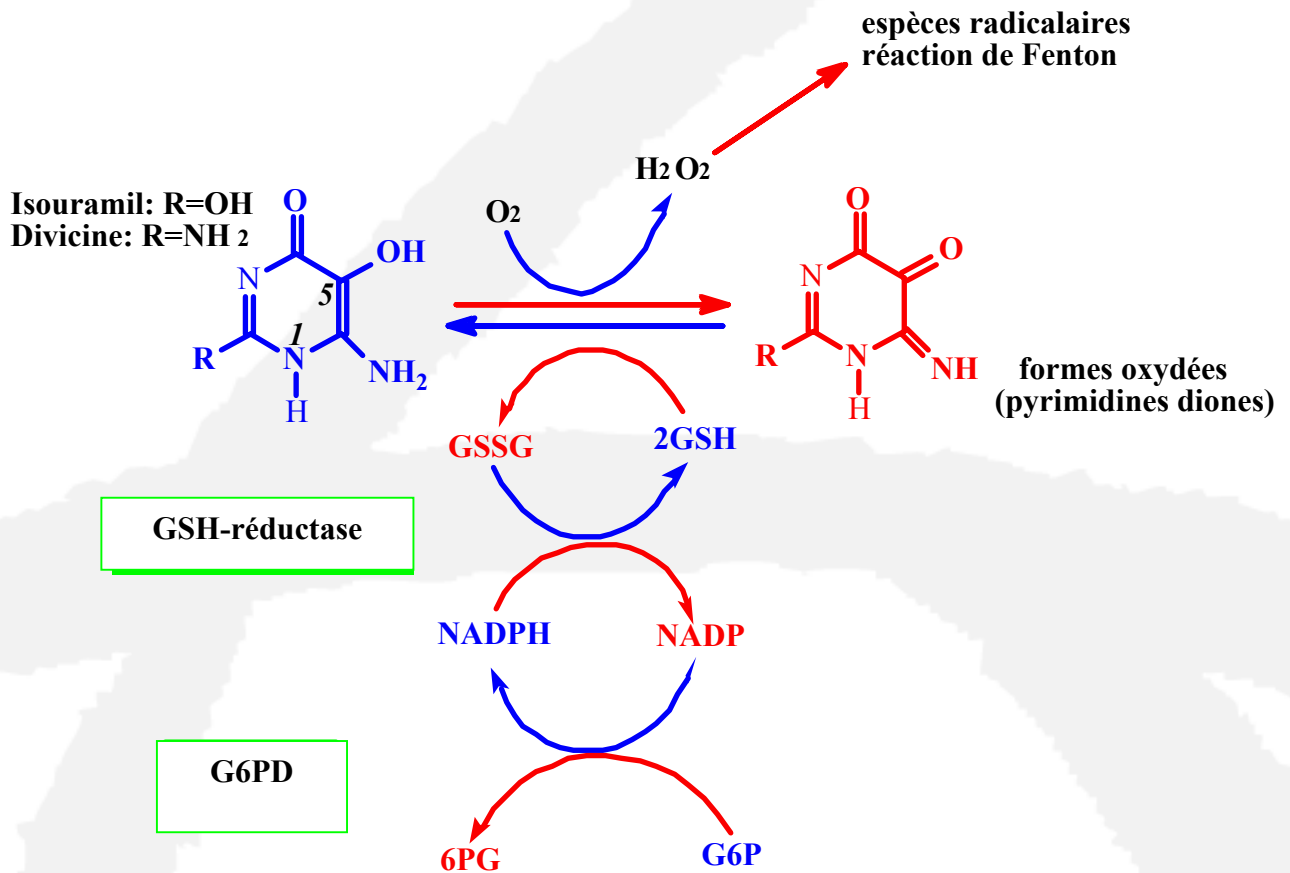
a) La **divicine** (ou 2,6-diamino-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinone). La divicine est l'aglycone d'une forme glycosylée que certains végétaux élaborent : la **vicine** ou 5-O-D-glucopyranoside, parfois appelée vicioside, isolée de *Vicia faba*, de *Vicia sativa* et de *Vicia narbonensis* L.

b) L'**isouramil** (ou 6-amino-5-hydroxy-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione. 6-amino-2,4,5-pyrimidinetriol ou acide 6-aminobarbiturique).

Un seul dérivé, glycosylé, en a été décrit : la **convicine** (5-O-D-Glucopyranoside), isolée des graines de *Vicia faba*, *Vicia sativa* et *Vicia narbonensis*.

La biogenèse de ces structures, à partir de l'acide orotique, rappelle celle, très commune, des nucléotides de la pyrimidine. Ces composés pyrimidiques sont les responsables identifiés des troubles du favisme, bien décrits depuis l'Antiquité et rapportés à une intoxication par des fèves.

Les véritables molécules actives sont les aglycones, plus lipophiles que les formes glycosylées, et susceptibles, après avoir été absorbées (et probablement du fait d'une disponibilité favorable à leur pénétration ainsi que d'une durée de vie suffisante dans les hématies), de donner les dérivés oxydés en 5 car, après hydrolyse, une fonction hydroxyle a été libérée. Ces aglycones (réduites) et leurs homologues oxydés s'insèrent dans une cascade de composés essentiels oscillants eux aussi entre deux formes (oxydée et réduite) et intervenant dans plusieurs réactions d'oxydoréduction. La divicine ajoutée *in vitro* à des érythrocytes provenant de sujets déficitaires en G6PD provoque une baisse des concentrations de glutathion réduit (Baker et al., 1984). Le stress oxydant dans les érythrocytes conduirait à l'oxydation de l'hémoglobine avec libération de fer réactif susceptible, à travers la réaction de Fenton, de modifier la composition des membranes cellulaires (Bracci et al., 2002). Les études chez l'animal ont permis de mieux cerner les mécanismes à la base des effets de la divicine et de l'isouramil sur les érythrocytes : abaissement du contenu en glutathion réduit avec hémolyse et peroxydation lipidique (D'Aquino et al., 1983) ; stress oxydant supplémentaire attribué à l'hémoglobine et/ou à des produits dérivant de l'hémoglobine (Chan et al., 1999 ; Chiu et Lubin, 1989 ; Dhaliwal et al., 2004) et libération de fer chélatable par la desferrioxamine (Ferrali et al., 1992 et 1997).



Les pyrimidines sont des métabolites secondaires qui, en l'état actuel des connaissances, n'ont été trouvées que dans un nombre restreint de graines : chez les espèces *Vicia faba* L. *Vicia sativa* L. et *Vicia narbonensis* (Pitz et al., 1980)

Au total, en l'état actuel des connaissances, *Vicia faba* L., graine principalement utilisée en alimentation humaine, a été rapportée comme dangereuse en cas de déficit en G-6-PD chez l'homme.

Les formes de consommation ne présentent cependant pas toutes le même degré de risque :

- Les graines fraîches ou congelées :

Les graines de fèves fraîches sont les produits consommés de la plante qui présentent les teneurs les plus élevées en vicine et convicine (Ramsay et Griffiths, 1996). Ces constituants sont réputés comme déterminants dans le déclenchement de la crise hémolytique (la teneur en vicine + convicine est souvent supérieure à 2% de la matière sèche dans les graines fraîches). Les graines fraîches contiennent aussi des beta-glucosidases et de l'ascorbate (Arigoni et al, 1992 ; Sisini et al, 1981) qui participent à l'intensité de la crise. En fonction de la variété de fèves, des conditions de culture, du stade de récolte de la graine, de fortes variations sont rapportées dans les teneurs en ces différents constituants.

Dans l'état actuel des connaissances, la consommation de graines fraîches crues chez les sujets présentant un déficit en G-6-PD et en particulier les enfants atteints de ce déficit, représente la situation de risque maximal.

Dans les collections de ressources génétiques naturelles de *Vicia faba*, un gène a été découvert (gène vc-) qui réduit d'un facteur compris entre 10 et 20 les teneurs en vicine et convicine des graines fraîches ou sèches (Duc et al, 1989). Ce gène n'est pas encore introduit dans les variétés de fèves potagères destinées à l'alimentation humaine.

- Utilisation des fèves ou farines de fèves sèches en tant qu'ingrédients alimentaires :

En France, les fèves et les farines de fèves sont des ingrédients principalement utilisés dans les produits de boulangerie. La base de recettes de la nomenclature INCA (Enquête individuelle de consommation alimentaire) mise en place par l'Afssa pour servir de support aux études d'exposition contient environ 10 500 recettes créées à partir des informations figurant sur les emballages des produits alimentaires. A partir de 887 aliments recensés dans cette base de recettes, il apparaît que seul le « pain de mie » présente dans sa composition l'ingrédient « fève ». Les fèves sont également utilisées dans la composition d'un certain nombre de produits complexes tels que les soupes ou les purées de légumes en poudre par exemple.

Les teneurs en vicine et convicine des graines récoltées en sec (ou graines sèches récoltées au stade mature) sont d'environ 50 % inférieures à celles des graines fraîches (récoltées au stade immature). Les variétés classiques ont une teneur en vicine + convicine qui varie de 0,5 % à 1,5 % de la matière sèche de la graine à maturité. Les variétés inscrites possédant le gène vc- ont des teneurs variant de 0,01 % à 0,1 %. Les graines sèches ont aussi une teneur réduite en ascorbate et en beta-glucosidases par rapport aux graines fraîches.

Dans l'état actuel des connaissances, les graines de fèves sèches et les farines de fèves sèches, utilisées en particulier en tant qu'ingrédients alimentaires, présentent un risque inférieur aux graines de fèves fraîches.

La Directive 2003/89/CE, applicable depuis le 25 novembre 2005, impose aux industriels d'étiqueter les ingrédients ajoutés volontairement dans les produits finis.

La présence de fèves dans des soupes ou des purées de légumes doit donc désormais figurer sur la liste des ingrédients.

En revanche, pour les produits de boulangerie-pâtisserie où l'on trouve des produits non emballés qui ne sont pas soumis à l'obligation d'étiquetage, il est fréquent que la présence de fèves ne soit pas indiquée.

La farine de fèves fait partie des ingrédients autorisés par le décret du 26/04/1945 en tant qu'adjuvant pouvant être incorporé à la farine panifiable (au même titre que le gluten, le malt de blé, la farine de soja). Le taux maximal d'incorporation de farine de fèves dans la farine panifiable est fixé à 2% (Arrêté du 23 octobre 1954). La farine de fève est ainsi considérée comme étant un « ingrédient améliorant »

permettant en particulier de favoriser le blanchiment de la mie de pain. La farine de fèves peut également être utilisée dans la fabrication du « pain de tradition française », également appelé « pain traditionnel français » ou « pain traditionnel de France » (Décret n°93-1074 du 13/09/1993). La pâte de ce pain peut contenir jusqu'à 2% de farines de fèves (Art. 2 du décret n°93-1074) (*JO n°213 du 14 septembre 1993, Syndicat national des fabricants de produits intermédiaires pour boulangerie, pâtisserie et biscuiterie, Confédération nationale de la Boulangerie-Pâtisserie française*)

- Effets des modes de conservation et de préparation des fèves :

Hormis les observations évoquées ci dessus concernant les fèves ou les farines de fèves sèches, il existe peu de données disponibles permettant d'apprécier les effets de la température sur les fèves ni les conséquences d'un stockage de longue durée avant consommation. L'activité beta-glucosidase et l'ascorbate sont réputés cependant sensibles à la cuisson alors que la vicine et la convicine sont souvent considérées comme assez résistantes à la cuisson ainsi qu'à des traitements de germination (*Hussein et al, 1986*).

- Effets des pollens de fèves :

Les « pollens de fèves » ont été considérés comme responsables d'accidents hémolytiques. Dans l'état actuel des connaissances, aucun élément scientifique ne soutient cette hypothèse. En effet, les quantités absorbables par inhalation semblent faibles, compte tenu du caractère collant et peu diffusable dans l'air du pollen.

2 – Les autres substances

Au regard de l'analyse bibliographique, la fève est le seul aliment dont la responsabilité a pu être démontrée dans le déclenchement d'accidents hémolytiques.

Deux substances sont également décrites comme étant à l'origine d'accidents hémolytiques chez les sujets atteints d'un déficit en G-6-PD :

- la vitamine C (acide ascorbique) : les érythrocytes sont connus pour leur grande capacité à régénérer la vitamine C à partir de l'acide déhydroascorbique par une réduction glutathion-dépendante (*May, 1998*). En l'absence de glucose, la réduction du déhydroascorbate déplete les entérocytes humains en glutathion réduit (*May et al., 1996*). Des accidents ont été décrits après consommation de vitamine C *per os* chez des sujets présentant un déficit en G6-PD (*Mehta et al., 1990*). En outre, l'Afssa rappelle que la limite de sécurité de la vitamine C pour les ANC (Apports Nutritionnels Conseillés) est de 1 g (*Martin et al., 2001 ; avis du CSHPF, 1996*).

A ce stade, il ne paraît pas possible de fixer, sur des bases scientifiques solides, une dose-seuil de vitamine C qui représenterait un risque pour le consommateur atteint d'un déficit en G6PD. Une réflexion approfondie associant l'Afssaps et l'Afssa est en cours sur ce point précis et fera l'objet d'une recommandation additionnelle dès que possible.

- la quinine : les médicaments contenant de la quinine sont susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit en G-6-PD (*Bennett et al., 1967 ; Rey et al., 1971*). L'Afssaps ayant classé ce principe actif comme appartenant au type II (« Substances nécessitant une précaution d'emploi pour les sujets présentant un déficit en G-6-PD »), il est recommandé de proposer aux patients porteurs de ce déficit une alternative thérapeutique à la quinine et à ses dérivés.

Un certain nombre de boissons destinées à la consommation contiennent des dérivés de la quinine. La concentration maximale autorisée de quinine dans ces boissons est de 70 mg/L. En théorie, on ne peut donc pas exclure la survenue d'accidents à la suite de la consommation de ces boissons.

Par ailleurs, expérimentalement, certains dérivés de l'aniline, lorsqu'ils sont administrés par gavage en grande quantité (10 à 160 mg/kg/j) chez le rat pendant 13 semaines, peuvent provoquer un abaissement de la numération de globules rouges et un abaissement du contenu en hémoglobine des globules rouges (*Hejtmancik et al., 2002*). Chez le rat également, des doses d'aniline (forme hydrochlorure) comprises entre 10 et 100 mg/kg de poids corporel pendant 1 à 4 semaines produisent des adduits de l'hémoglobine (*Zwirner-Baier et al., 2003*). L'aniline étant une impureté de synthèse de certains colorants alimentaires (existence d'un seuil maximal réglementaire de 10 mg/kg dans le Jaune solide E105), ces éléments suggèrent que l'aniline peut donc interférer négativement à fortes doses avec le métabolisme des érythrocytes.

En conclusion, le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » estime que :

Concernant les recommandations relatives à l'alimentation des personnes présentant un déficit en G-6-PD :

- En l'état actuel des connaissances, il apparaît que les troubles liés au déficit en G-6-PD ne peuvent intervenir qu'avec un nombre très réduit d'aliments d'origine végétale de consommation courante en France. Seule la consommation des variétés de *Vicia faba* (fèves ou féveroles), la plus consommée par l'homme parmi les espèces de *Vicia*, et à un degré moindre de *Vicia sativa* (Vesce), peu ou pas consommée par l'homme, est contre-indiquée chez les sujets atteints de déficit en G-6-PD, et ce quels que soient les modes de préparations et de conservation de ces aliments. A ce jour, aucun autre aliment n'a été rapporté comme présentant des teneurs en vicine et convicine suffisamment élevées pour être directement à l'origine d'un accident hémolytique chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD.

Les compléments alimentaires¹ contenant des fèves ou des extraits de fèves doivent également être contre-indiqués chez les sujets atteints de déficit en G-6-PD.

L'Afssa recommande de ne pas consommer de fèves en cas de déficit en G-6-PD, quels que soient leurs modes de préparation et de consommation.

- En dehors des fèves, seules deux substances pouvant être retrouvées dans l'alimentation sont décrites comme étant à l'origine d'accidents hémolytiques en lien avec un déficit en G-6-PD. Il s'agit de la quinine et de la vitamine C.

Pour ce qui concerne la Quinine :

- considérant que la quinine présente dans certaines boissons a été décrite comme étant à l'origine d'accidents hémolytiques chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD ;
- considérant que l'Afssaps recommande une alternative thérapeutique à la prescription de quinine en cas de déficit en G-6-PD;

¹ Les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments et autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis de compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». Journal Officiel de la République Française, Décret n°2006-352 du 20 mars 2006, JO n°72 du 25 mars 2006 page 4543.

- considérant qu'il existe des alternatives nutritionnelles à la consommation de boissons contenant de la quinine;

L'Afssa recommande de ne pas consommer de boissons contenant de la quinine en cas de déficit en G-6-PD.

Pour ce qui concerne la vitamine C :

- Considérant que la vitamine C présente dans certains aliments peut être à l'origine d'accidents hémolytiques chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD ;
- Considérant que, de fait, des accidents ont été décrits après consommation de vitamine C *per os* par des personnes présentant un déficit en G-6-PD ;

L'Afssa recommande, en cas de déficit en G-6-PD, d'être vigilant en cas de consommation importante de produits naturellement riches en vitamine C (Cf. liste jointe d'après *S.W. Souci et al., La composition des aliments ; tableaux des valeurs nutritives ; Medpharm Scientific Publishers CRC Press ; Stuttgart*) ainsi qu'en cas de consommation de denrées enrichies en vitamine C (certains jus de fruits en particulier).

Des recommandations plus précises seront proposées dès lors que la réflexion en collaboration avec l'Afssaps aura abouti.

Il est également recommandé, en cas de déficit en G-6-PD, de ne pas consommer de compléments alimentaires¹ à base de vitamine C.

- Concernant l'aniline, que l'on peut retrouver comme impureté de synthèse de certains colorants alimentaires,
 - en raison d'une reproduction d'un phénomène hémolytique uniquement expérimental chez le rat et dans des conditions d'expositions particulières (à fortes doses) ;
 - en raison de l'absence de données issues de la littérature scientifique rapportant l'existence d'accidents survenus chez l'homme :

aucune recommandation particulière ne semble justifiée à ce stade, en terme de prévention.

Concernant les recommandations en termes d'étiquetage :

- La farine de fève ou féverole, si elle est utilisée comme ingrédient en industries agroalimentaires, doit figurer sur l'étiquetage du produit fini selon la Directive 2003/89/CE, applicable depuis le 25 novembre 2005 (Décret du 2 août 2005).
- Cet étiquetage est cependant soumis à de nombreuses dérogations dans le secteur de la boulangerie – pâtisserie. Bien qu'il n'existe pas de

données concernant la teneur précise de farine de fèves dans les produits de boulangerie, l'utilisation de celle-ci comme agent améliorant et non comme ingrédient à visée nutritionnelle ou organoleptique laisse penser que le seuil de 2 % est généralement respecté. Par ailleurs, la littérature scientifique ne rapporte pas d'accidents hémolytiques survenus chez des patients déficitaires en G-6-PD consécutifs à la consommation de denrées issues du secteur de la boulangerie – pâtisserie. Un risque d'accident pourrait apparaître si certains artisans exprimaient la volonté de créer un produit particulièrement riche en fèves. Dans ce sens, il serait utile de mettre en garde la profession contre une utilisation excessive des fèves dans les recettes et de recommander de ne pas dépasser le seuil de 2% imposé par l'Arrêté du 23 octobre 1954.

- Plus généralement, une sensibilisation des métiers de la bouche au favisme pourrait être apportée sous la forme d'un guide d'informations décrivant la maladie et ses conséquences potentielles. Ce guide serait destiné aux professionnels de la restauration, aux commerçants (en particulier du secteur de la boulangerie-pâtisserie), ainsi qu'aux responsables et au personnel de cantines d'entreprise et de cantines scolaires.
- Le favisme est également une pathologie méconnue par les professionnels de santé à l'exception de certains spécialistes. Afin de pouvoir fournir une information claire en terme de prévention aux patients informés de leur déficit en G-6-PD, il importe de faire connaître cette pathologie aux futurs médecins (formation universitaire) ainsi qu'aux praticiens en activité (formation continue).

Autres recommandations :

- Considérant l'existence d'un gène (vc-), chez les fèves et féveroles, pouvant réduire d'un facteur compris entre 10 à 20 les teneurs en vicine et convicine, il est souhaitable que les sélectionneurs de fèves soient encouragés à incorporer ce gène dans leur travail de sélection, notamment dans les variétés *Vicia faba* destinées à l'alimentation humaine.
- Les travaux fondamentaux existant sur le favisme et le déficit en G-6-PD sont parcellaires. Des recherches orientées vers une meilleure connaissance des facteurs de risques de survenue d'un accident hémolytique (mutations humaines, quantités d'aliments ingérés en particulier) chez les personnes présentant ce déficit doivent être encouragées. En tant qu'éléments du diagnostic, une définition des méthodes analytiques de référence pour la mesure de vicine et de convicine dans les aliments doit également être précisée.

Pascale BRIAND



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 13 novembre 2006.

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

LA DIRECTRICE GENERALE

Recommandation additionnelle concernant la vitamine C :

Considérant qu'un accident hémolytique consécutif à la prise de 2 grammes de vitamine C par voie orale a été identifié chez un patient déficitaire en G6PD par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance de l' Afssaps ;

Considérant qu'il existe un rapport d'un groupe scientifique de l'OMS faisant état de cas d'hémolyses modérées après administration de 1,5 g / jour de vitamine C chez des patients déficients en G6PD (*Normalisation des techniques d'étude de la G6PD, Rapport technique n°366, 1967; page 30*) ;

Considérant que la limite de sécurité associée à la consommation de vitamine C pour les Apports Nutritionnels Conseillés en population générale est de 1g / jour (Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, 1996) ;

Considérant que les personnes présentant un déficit en G6PD sont plus vulnérables que la population générale à la consommation de vitamine C ;

L'Afssa, en accord avec l'Afssaps, propose de retenir le seuil de 1g / jour de vitamine C comme limite de sécurité pour les personnes présentant un déficit en G6PD.

Pascale BRIAND

Références

- Arese P, Bosia A, Naitana A, Gaetani S, D'Aquino M, Gaetani GF (1981) Effect of divicine and isouramil on red cell metabolism in normal and G6PD-deficient (Mediterranean variant) subjects. Possible role in the genesis of favism. *Prog Clin Biol Res* 55, 725-46.
- Arese P (1982) Favism.- a natural model for the study of hemolytic mechanism. *Rev Pure Applied Pharmacol Sci* 3, 123-83.
- Arrigoni O, De Gara L, Tommasi F, Liso R (1992) Changes in ascorbate system during seed development in *Vicia faba*. *Plant Physiol* 99, 235-8.
- Baker MA, Bosia A, Pescarmona G, Turrini F, Arese P (1984) Mechanism of action of divicine in a cell-free system and in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells. *Toxicol Pathol* 12, 331-6.
- Bracci R, Perrone S, Buonocore G (2002) Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. *Acta Paediatr Suppl* 91, 130-4.
- Chan AC, Chow CK, Chiu D (1999) Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 222, 274-82.
- Chiu D, Lubin B (1989) Oxidative hemoglobin denaturation and RBC destruction: the effect of heme on red cell membranes. *Semin Hematol* 26: 128-35.
- Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (1996) Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux, Ed Tec et Doc (Lavoisier), Paris, p.150-158
- D'Aquino M, Gaetani S, Spadoni MA (1983) Effect of factors of favism on the protein and lipid components of rat erythrocyte membrane. *Biochim Biophys Acta* 731, 161-7.
- Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM, Jr (2004) Hemolytic anemia *Am Fam Physician* 69, 2599-606.
- Duc G, Sixdenier G, Lila M, Furstoss V (1989) Search of genetic variability for vicine and convicine content in *Vicia faba* L. A first report of a gene which codes for nearly zero-vicine and zero-convicine contents. In: Huisman AJM, Van der Poel AFB, Liener IE (Eds) Recent advances of research in antinutritional factors in legumes seeds. Pudoc, Wageningen, p. 305-13.
- Ducrocq R. OrphaNet (www.orpha.net), Inserm SC 11, mars 2004
- Ferrali M, Signorini C, Ciccoli L, Comporti M (1992) Iron release and membrane damage in erythrocytes exposed to oxidizing agents, phenylhydrazine, divicine and isouramil. *Biochem J* 285, 295-301.

Ferrali M, Signorini C, Caciotti B, Sugherini L, Ciccoli L, Giachetti D, Comporti M (1997) Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Lett* 416, 123-9.

Franck JE (2005) Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 72, 1277-82.

Hejtmancik MR, Trela BA, Kurtz PJ, Persing RL, Ryan MJ, Yarrington JT, Chhabra RS (2002) Comparative gavage subchronic toxicity studies of o-chloroaniline and m-chloroaniline in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 69, 234-43.

Hussein L., Motawei H., Nassib A., Khalil S, Marquardt (1986) Qual Pant Foods Human Nutr 36, 231-42.

Jolly D (2000) Le déficit en G6PD : une affection génétique fréquente et mal connue. In: Les dossiers de l'institut d'études des politiques de santé ; Médecine-Sciences Flammarion, Paris.

Martin A. (coord.) (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition, Ed Tec & Doc (Lavoisier), p.215-20.

May JM, Qu ZC, Whitesell RR, Cobb CE (1996) Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate. *Free Radic Biol Med* 20, 543-51.

May JM (1998) Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Front Biosci* 3, d1-10.

Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC (1990) Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency. *Lancet* 336: 944.

Pitz WJ, Sosulski FW, Hogge LR (1980) Occurrence of vicine and convicine in seeds of some Vicia species and other pulses. *J Inst Can Sci Technol Aliments* 13, 35-9.

Ramsay G., Griffiths D.W. 1996 Accumulation of vicine and convicine in vicia faba and V. Narbonensis. *Phytochemistry* 42, 63-7.

WHO/HDP/WG/G6PD/85.9 updated to March 1989. Report of a WHO Working group on G-6-PD deficiency, 3-4 september 1985, p.67.

Sisini A, Viridis-Usai R, Arese P (1981) Genetic improvement in Vicia and favism. II. Glycosidase activity [in Italian]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 57, 1503-9.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) La composition des aliments ; tableaux des valeurs nutritives. 6^{ème} ed. Medpharm Scientific Publishers CRC Press ; Stuttgart, 1182 pages.

Zwirner-Baier I, Deckart K, Jackh R, Neumann HG, 2003, Biomonitoring of aromatic amines VI: determination of hemoglobin adducts after feeding aniline hydrochloride in the diet of rats for 4 weeks. Arch Toxicol 77, 672-7.

ANNEXE

Source : *La composition des aliments ; tableaux des valeurs nutritives Souci SW, Fachmann W, Kraut H. (2000) 6^{ème} ed. Medpharm Scientific Publishers CRC Press ; Stuttgart, 1182 pages.*

Teneur en vitamine C de :
valeurs moyennes (valeurs extrêmes trouvées)

Fruits :**Fruits à pépins**

Pomme : 12 mg/100g (3-25) de matière comestible
 Pomme sèche : 12 mg/100 g
 Purée de pomme : 2 mg/100 g (1-2,9)
 Poire : 4,6 mg/100 g (2-9,9)
 Poires en boîtes : 2 mg/100 g (1-4)
 Coing : 13 mg/100g

Fruits à noyau

Abricot : 9,4 mg/100 g (5-15)
 Abricot sec : 11 mg/100 g (3-17)
 Abricots en boîtes : 4 mg/100 g
 Griotte : 12 mg/100 g
 Cerise : 15 mg/100 g (8-37)
 Cerises en boîtes : 5 mg/100 g (3-6)
 Mirabelle : 7,2 mg/100 g (3-14)
 Pêche : 9,5 mg/100 g (5-29)
 Pêche séchée : 17 mg/100 g (12-19)
 Pêches en boîtes : 4 mg/100g (3-6,1)
 Prune : 5,4 mg/100g (2,4-14)
 Pruneau : 4 mg/100g (2-5)
 Prunes en boîtes : 1.5 mg/100g (1-2)
 Reine-Claude : 5,8 mg/100g (5-8)

Baies

Baies de Boysen : 13 mg/100g
 Mûres : 17 mg/100g (12-21)
 Fraises : 63 mg/100g (45-94)
 Fraises en boîtes : 30 mg/100g (15-55)
 Myrtilles : 22 mg/100g (10-44)
 Myrtilles en boîtes sans sucre (airelles) : 12 mg/100g (9-14)
 Framboises : 25 mg/100g (16-30)
 Framboises en boîtes : 5 mg/100g (2-9)
 Groseilles rouges : 36 mg/100g (26-47)
 Cassis : 177 mg/100g (132-220)
 Groseilles blanche : 35 mg/100g (30-40)
 Canneberges : 11 mg/100g (10-12)
 Airelles rouges : 12 mg/100g (11-20)

Groseilles à maquereau : 35 mg/100g (30-48)
 Raisin : 4,2 mg/100g (2-7,4)
 Raisin sec : 1,00 mg/100g (1-2)

Fruits sauvages

Baie de sorbier : 98 mg/100g (78-117)
 Baie d'églantier : 1250 mg/100g (250 à 2900)
 Baie de sureau : 18 mg/100g (10-29)
 Cornouille : 78 mg/100g
 Baie d'argousier : 450 mg/100g (100-1200)

Fruits exotiques

Acérolier : 1700 mg/100g (1000 à 2000)
 Akée d'Afrique : 26 mg/100g
 Ananas : 19 mg/100g (10-25)
 Ananas en boîtes : 7 mg/100g (5-9)
 Orange : 49 mg/100g (39-65)
 Avocat : 13 mg/100g (9-16)
 Banane : 12 mg/100g (7-21)
 Cyphomandre (tomate en arbre) : 24 mg/100g (17-30)
 Arbre à pain : 21 mg/100g (12-29)
 Carissa : 47 mg/100g (38-56)
 Pomme de cajou : 252 mg/100g (150-400)
 Choucho : 17 mg/100g (14-20)
 Chérimole : 15 mg/100g (9-24)
 Datte (sèche) : 3 mg/100g
 Durio : 42 mg/100g (32-58)
 Figue : 2,7 mg/100g (0,7-3,3)
 Figue sèche : 2,5 mg/100g (0-5)
 Grenade : 7 mg/100g (5-20)
 Pamplemousse : 44 mg/100g (38-55)
 Goyave : 273 mg/100g (132-450)
 Jaboticaba : 17 mg/100g
 Jacquier : 9 mg/100g
 Nèfle du Japon : 4 mg/100g
 Jujube : 58 mg/100g (46-70)
 Kaki : 16 mg/100g (6-50)
 Coqueret du Pérou : 28 mg/100g (10-40)
 Carambole : 34 mg/100g (29-38)
 Kiwi : 46 mg/100g (17-295)
 Kumquat : 38 mg/100g (36-40)
 Lime : 44 mg/100g (38-46)
 Litchi : 39 mg/100g (25-50)
 Longan : 56 mg/100g
 Pomme de Mammey : 14 mg/100g (4-22)
 Mandarine : 30 mg/100g (29-31)
 Mangue : 37 mg/100g (28-55)
 Mangoustan du Malabar : 2,70 (2-4)
 Naranjilla : 67 mg/100g (31-78)
 Gombo : 36 mg/100g (25-47)
 Figue de barbarie : 23,00 mg/100g (17-42)
 Papaye : 80 mg/100g (50-130)

Grenadille : 24 mg/100g (17-40)
Ramboutan : 53 mg/100g
Pomme-rose : 22 mg/100g
Sapotier : 12 mg/100g
Sapote : 23 mg/100g
Tamarin : 3 mg/100g
Marron d'eau : 5 mg/100g (4-6)
Pastèque : 6 mg/100g
Citron : 51 mg/100g (35-62)
Cantaloup (melon) : 32 mg/100g

Fruits à coque

Châtaigne : 27 mg/100g (0-60)
(Cacahuète : non dosé)
Noisette : 3 mg/100g
Noix de coco : 2 mg/100g
Lait ce coco : 2 mg/100g
Amande : de 0,8 à 6,5 mg/100g
Noix du Brésil : 700 mg/100g
Noix de pécan : 2 mg/100g
Pistache : 7 mg/100g (0-14)
Noix : 2,6 mg/100g

Jus de fruits

Jus d'ananas : 11 mg mg/100g (8-12)
Jus de pomme : 1,4 mg/100g (0,7-2)
Jus d'orange frais : 49 mg/100g (23-69)
Jus d'orange conditionné : 43 mg/100g (32-53)
Jus d'orange concentré : 225 mg/100g (112-364)
Jus de pamplemousse frais : 43 mg/100g (34-54)
Jus de pamplemousse conditionné : 36 mg/100g (31-43)
Jus de framboise frais : 25 mg/100g (12-44)
Sirop de framboise : 16 mg/100g (12-21)
Jus de baie de sureau : 26 mg/100g
Nectar de groseilles rouges : 6 mg/100g (3-10)
Nectar de cassis : 30 mg/100g (20-48)
Jus de mandarine : 32 mg/100g (31-32)
Jus de grenadille : 30 mg/100g (20-40)
Jus de baies d'argousier : 266 mg/100g (111-664)
Jus de raisin : 1,70 mg/100g (0,8-2,9)
Jus de citron : 53 mg/100g (46-62)

Confitures de fruits et baies

Confiture d'oranges : 4 mg/100g (1,7-7)
Confiture d'abricots : 1,1 mg/100g
Confiture de mûres : 0,4 mg/100g
Confiture de fraises : 5,8 mg/100g (4,6-12,3)

Confiture d'églantines : 51 mg/100g (10- 140)
Confiture de framboises : 2,7 mg/100g (0,3-11)
Confiture de groseilles : 16 mg/100g (12-24)
Confiture de cerises : 1,2 mg/100g (0-2,9)

divers

Racines et tubercules :

Raifort : 114 mg/100g (90-260)

Tiges/fleurs/feuilles :

Chou-fleur : 67 mg/100g (57-124)
Chou vert : 105 mg/100g (60-392)
Chou de Bruxelles : 112 mg/100g (73-152)
Brocoli : 100 mg/100g (88-118) ; bouilli égoutté : 90 mg/100g
Fenouil : 93 mg/100g (60-120)
Persil : 161 mg/100g (150-182)
Asperges : 20 mg/100g (5-33)
Epinard : 51 mg/100g (15-120) ; bouilli égoutté : 29 mg/100g
Epinard en boîtes : 14 mg/100g (13-14)

Champignons :

pleurotes : 600 microgrammes pour 100g ; bolet 7 mg/100g, champignons cultivés : 3 à 9 mg/100g ; en conserves : 1 à 2mg/100g)