



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 14 avril 2010

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales  
spéciales pour les besoins nutritionnels de patients adultes dénutris atteints  
de cancer : boisson hypercalorique et hyperprotéique à faible teneur en  
polyamines**

### VERSION POUR PUBLICATION

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

#### 1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 13 août 2009 par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour les besoins nutritionnels de patients dénutris atteints de cancer.

#### 2. CONTEXTE

Le produit évalué est soumis aux dispositions du décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. Il s'agit d'une boisson hyperprotéique, hypercalorique, à faible teneur en polyamines. Le produit est destiné exclusivement à l'adulte dénutri atteint de cancer, à l'exception des femmes enceintes et allaitantes. Il est conditionné en canettes de 250 mL. La consommation recommandée est de 2 à 4 canettes par jour, en fonction des besoins nutritionnels des patients et de la phase du programme nutritionnel conseillé par le pétitionnaire.

#### 3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 26 novembre 2009 et le 25 février 2010.

#### 4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du CES « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

##### 4.1. Composition nutritionnelle du produit

Le produit contient de l'eau, des maltodextrines, des protéines de lait, du sucre, de l'huile de poisson, des huiles végétales (dont l'huile de colza), des minéraux et des vitamines. La particularité du produit réside en sa faible teneur en polyamines. Le pétitionnaire estime

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

qu'une alimentation constituée uniquement à partir du produit permet un apport en polyamines 500 à 1000 fois inférieur à celui d'une alimentation habituelle.

L'Afssa note que l'apport en polyamines *via* la consommation exclusive du produit est effectivement bas en comparaison avec une alimentation normale. Elle aurait toutefois souhaité que la teneur en polyamines du produit soit comparée à celles des autres compléments nutritionnels oraux existant sur le marché, dans la mesure où le produit se dit innovant en la matière.

Le pétitionnaire prévoit l'utilisation du produit dans le cadre d'un programme nutritionnel spécifique, associant une consommation de produit allant de 2 à 4 canettes par jour à la consommation d'aliments à faible teneur en polyamines.

L'Afssa note que la diminution des apports en polyamines tient en partie au respect de la proscription de certains aliments.

Pour une consommation quotidienne de 4 canettes, l'apport en protéines est de 80 g (soit 20% de l'apport énergétique). L'aminogramme des protéines indique que le contenu en acides aminés indispensables est satisfaisant par rapport aux valeurs de référence établies par la FAO (2007). L'apport en lipides est de 68 g (soit 35% de l'apport énergétique), dont 20 g d'acides gras saturés, 28 g d'acides gras monoinsaturés et 20 g d'acides gras polyinsaturés. L'apport en glucides est de 178 g (soit 45% de l'apport énergétique) et l'apport en fibres de 5 g. L'apport calorique est de 1600 kcal.

La densité énergétique du produit est égale à 1,6 kcal/mL. Le produit peut donc être considéré comme hyperénergétique. Il est également hyperprotéique, puisque 20% de l'apport énergétique provient des protéines.

En ce qui concerne les minéraux, le produit contient du potassium, du calcium, du sodium, du phosphore, des chlorures, du magnésium, du zinc, du manganèse, du cuivre, du fer, de l'iode, du molybdène, du sélénium et du chrome. On note une teneur en fer (0,03 mg/100 kcal) plus de quinze fois inférieure à la valeur minimale définie par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. La justification du pétitionnaire pour cette très faible teneur en fer repose sur le fait que le programme nutritionnel qui est associé à la consommation du produit ne prévoit pas l'exclusion totale des viandes (celles-ci figurant parmi les aliments à consommer « de préférence » ou « avec modération » dans le guide nutritionnel remis au patient). Pour justifier par ailleurs de la faible teneur en fer du produit, le pétitionnaire souligne que le fer est un facteur favorisant la peroxydation des acides gras polyinsaturés, pouvant conduire à des altérations du produit.

Le produit contient les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, et K1. On observe de très faibles dépassements des teneurs en vitamines C et B6 par rapport aux valeurs maximales définies dans l'arrêté du 20 septembre 2000 (22,5 contre 22 mg/100 kcal pour la vitamine C et 0,6 contre 0,5 mg/100 kcal pour la vitamine B6). Le dépassement est plus conséquent pour la vitamine B8 (biotine), dont la teneur représente 2 fois la valeur maximale autorisée.

En ce qui concerne les dépassements en vitamines C, B6 et B8, le pétitionnaire explique que les aliments proscrits du régime alimentaire du patient (notamment en phase 2), du fait de leur teneur élevée en polyamines, constituent également de bonnes sources de ces différentes vitamines. Le produit permettrait ainsi de pallier les déficits éventuels consécutifs au programme nutritionnel.

L'Afssa estime que les justifications des dépassements des teneurs en vitamines et de l'insuffisance de la teneur en fer du produit ne sont pas recevables. En ce qui concerne le fer, la justification du pétitionnaire selon laquelle le programme nutritionnel n'exclut pas les viandes est inexacte pendant la première phase du programme nutritionnel (d'une durée de 2 semaines). L'Afssa estime que les besoins en fer des patients pourraient ne pas être couverts. Elle regrette par ailleurs l'absence de données permettant d'évaluer les apports nutritionnels pour l'ensemble des nutriments de ce type de programme alimentaire (apports *via* le produit et les aliments contenant peu de polyamines).

## 4.2. Intérêt nutritionnel du produit

Le produit est caractérisé par sa faible teneur en polyamines. Il s'adresse aux patients dénutris atteints de cancers.

### 4.2.1. Présentation des polyamines

Les polyamines sont des molécules de petit poids moléculaire constituées d'une chaîne carbonée aliphatique possédant au moins deux groupes aminés chargés au pH physiologique. Elles sont présentes dans tous les organismes vivants étudiés et en particulier dans tous les phénotypes cellulaires étudiés chez les mammifères. Les trois polyamines principales (et les plus étudiées) sont la putrescine, la spermidine et la spermine. Il existe également des polyamines qui ont été moins étudiées, à savoir la cadavérine (d'origine exclusivement procaryote et produite à partir de la L-lysine) et l'agmatine (produite par décarboxylation de la L-arginine).

Les polyamines peuvent provenir de plusieurs voies de synthèse. Elles peuvent être synthétisées à partir de la L-ornithine, un acide aminé précurseur direct pour la synthèse séquentielle de la putrescine, puis de la spermidine, puis de la spermine. Les voies de conversion de la spermine en putrescine sont également opérationnelles dans de nombreux phénotypes cellulaires. La L-ornithine peut provenir de l'alimentation (en faible quantité). Elle peut aussi être générée à partir de la L-arginine et, dans une moindre mesure, de la L-glutamine et du L-glutamate (Blachier *et al.*, 1992).

Les cellules épithéliales intestinales peuvent utiliser des systèmes de transport pour importer des polyamines du milieu extracellulaire (Kumagai *et al.*, 1989 ; Kobayashi *et al.*, 1993 ; Blachier *et al.*, 1992). Elles ont également la capacité de libérer des polyamines dans le milieu extracellulaire (Hyvönen, 1989). L'ensemble de ces phénomènes (synthèse, transport et libération) est très finement régulé (Heby & Persson, 1990), ce qui permet de contrôler les concentrations intracellulaires de polyamines.

Le microbiote intestinal bactérien est également une source de polyamines (Noack *et al.*, 1998). De plus, il a été suggéré que les polyamines libérées à partir des cellules intestinales exfoliées dans la lumière représentaient une source de polyamines exogène (Mc Cormack & Johnson, 1991).

Enfin, les polyamines peuvent provenir de l'alimentation. Presque tous les aliments contiennent des polyamines, en quantités différentes selon le mode de préparation ou de cuisson (Hernandez-Jover *et al.*, 1997). A partir des données de composition issues de l'analyse de 40 aliments et des données de consommation de la population britannique, Bardocz *et al.* (1995) ont estimé que l'alimentation apportait environ 300 à 500 µmoles de polyamines par jour.

Les polyamines interviennent dans de nombreux phénomènes biologiques comme la stabilisation et la conformation de l'ADN (Thomas & Thomas, 2001 ; Balasundaram & Tyagi, 1991), la transcription et la traduction (Kramer *et al.*, 2001). Elles interviennent également dans de nombreuses fonctions membranaires (Schuber, 1989). Enfin, les polyamines agissent sur les récepteurs de type NMDA (N-méthyl-D-Aspartate).

### 4.2.2. En ce qui concerne l'effet du produit sur le développement tumoral

#### a. Implication des polyamines dans les mécanismes cellulaires liés au développement tumoral

L'ornithine décarboxylase, enzyme de synthèse de la putrescine à partir de la L-ornithine, est considérée comme un oncogène au rôle central pour la régulation de la croissance cellulaire et pour la transformation cellulaire (Auvinen *et al.*, 1992). L'inhibition de la synthèse de polyamines par un inhibiteur de l'ornithine décarboxylase empêche la prolifération des cellules humaines originaires d'adénocarcinomes coliques humains *in vitro* (Mouillé *et al.*, 2003). L'addition de polyamines dans le milieu de culture permet de contrer l'effet anti-proliférant de l'inhibiteur de synthèse des polyamines.

Chez l'animal, l'administration conjointe d'un inhibiteur de la synthèse endogène de polyamines et d'antibiotiques (décontamination intestinale partielle), couplée à une alimentation dépourvue de polyamines, réduit la progression tumorale dans les modèles animaux porteurs de carcinome pulmonaire, de glioblastome ou d'adénocarcinome de la prostate (Seiler *et al.*, 1990 ; Moulinoux *et al.*, 1991a ; Moulinoux *et al.*, 1991b ; Pegg, 1988).

A partir des expériences animales et *in vitro* sur cellules cancéreuses, il semble donc possible de ralentir la prolifération cellulaire en réduisant l'apport en polyamines, ce qui est d'ailleurs relativement attendu puisqu'un apport minimal en polyamines est strictement indispensable à la prolifération des cellules (qu'elles soient cancéreuses ou saines). Ces résultats sont à nuancer dans la mesure où il a été suggéré que le catabolisme intracellulaire des polyamines, générant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ainsi que l'accumulation intracellulaire de polyamines favorisent l'apoptose cellulaire (Ha *et al.*, 1997 ; Poulin *et al.*, 1995). Il apparaît donc que les polyamines peuvent exercer des effets différents en fonction des situations expérimentales.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la réduction de l'apport en polyamines alimentaires, sans décontamination du microbiote intestinal et sans inhibition de la synthèse endogène, peut être suffisante pour réduire la disponibilité des polyamines à des quantités inférieures aux quantités minimales nécessaires à la prolifération cellulaire. En outre, il est nécessaire de disposer de données permettant de déterminer si une réduction de la disponibilité en polyamines des cellules cancéreuses est susceptible de jouer un rôle en clinique humaine.

#### **b. Etudes réalisées avec le produit**

Les données fournies par le pétitionnaire proviennent d'études confidentielles non publiées réalisées chez l'Homme et chez l'animal, avec une variante normoprotéique et normoénergétique du produit faisant l'objet d'une évaluation parallèle par l'Afssa.

L'Afssa note et regrette l'absence de données détaillées dans le dossier du pétitionnaire. Elle estime que les données disponibles ne permettent pas de conclure à un effet du produit sur la prolifération tumorale. Par ailleurs, les données présentées par le pétitionnaire ne permettent pas d'établir que le produit « aide à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse diagnostiquée et sous traitement anticancéreux ».

### **4.2.3. En ce qui concerne les besoins nutritionnels des patients**

#### **a. Besoins nutritionnels**

Le cancer ne peut pas être considéré comme une maladie homogène et les besoins des patients diffèrent en fonction des pathologies cancéreuses (cancers hormono-dépendants ou non hormono-dépendants, cancers épithéliaux, etc.) et de leur stade d'évolution. Ainsi, l'Afssa estime que les besoins nutritionnels des différents patients visés ne sont pas définis avec précision.

#### **b. Besoins en polyamines**

L'Afssa s'interroge de plus sur les besoins en polyamines des patients ciblés par le produit. En effet, les polyamines sont impliquées dans de nombreux mécanismes physiologiques tels que le renouvellement de l'épithélium intestinal (Ginty *et al.*, 1989 ; McCormack & Johnson, 1991 ; Löser *et al.*, 1999), le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire (Heby, 1981), le transport intestinal du D-glucose (Johnson *et al.*, 1995), la régénération cellulaire de la muqueuse intestinale (Luk *et al.*, 1980), ainsi que les fonctions mitochondriales des entérocytes (Madsen *et al.* 1996). Si l'article de Cipolla *et al.* (2003) rapporte une absence de modifications de quelques paramètres sanguins (numération-formule sanguine, ionogramme sanguin et taux sérique des transaminases hépatiques) chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un régime à teneur basse en polyamines pendant 2 à 26 mois, les conséquences d'un apport très réduit en polyamines alimentaires sur les fonctions physiologiques dans lesquelles elles sont impliquées ne sont toutefois pas connues.

Compte tenu des différents éléments soulevés précédemment, à savoir :

- l'absence de définition des besoins nutritionnels des patients ;
- l'absence de données relatives aux conséquences d'une déplétion du régime en polyamines sur les fonctions physiologiques dans lesquelles elles sont impliquées ;
- la très faible teneur en fer du produit ;

l'Afssa estime qu'il ne peut être affirmé que le produit répond aux « besoins nutritionnels des personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse diagnostiquée, dénutries et sous traitement anticancéreux ».

#### 4.3. Acceptabilité du produit

Le produit est disponible en deux saveurs : vanille et chocolat. Il n'a pas fait l'objet d'études d'acceptabilité. Le pétitionnaire indique que les patients ont la possibilité de goûter les différents produits avant de passer leur commande.

### 5. CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- les données expérimentales et cliniques à l'appui de l'approche développée par le pétitionnaire sont insuffisantes pour établir les rôles respectifs (i) du produit évalué, (ii) du programme nutritionnel, (iii) de la décontamination du microbiote intestinal et (iv) de l'inhibition de la synthèse endogène, dans la réduction de la disponibilité en polyamines au niveau des cellules cancéreuses ;
- l'effet de la réduction de la disponibilité en polyamines constitue un domaine de recherche encore peu documenté en cancérologie ;
- les résultats observés dans certaines études *in vitro* et chez l'animal, présentées par le pétitionnaire, peuvent constituer des bases préliminaires encourageantes pour le développement d'essais cliniques robustes étudiant les effets et les risques potentiels d'une déplétion du régime en polyamines.

Par ailleurs, compte tenu de l'absence de définition précise des besoins nutritionnels des patients ciblés, des incertitudes scientifiques relatives aux risques liés à l'effet d'une déplétion du régime alimentaire en polyamines et de la très faible teneur en fer du produit, l'Afssa estime qu'il ne peut être affirmé que le produit est de nature à répondre aux besoins de l'ensemble des patients dénutris atteints de cancer.

De façon plus générale, l'Afssa souligne que l'équilibre nutritionnel du programme alimentaire proposé par le pétitionnaire repose sur l'association des apports du produit évalué et des apports des aliments consommés par le patient selon le guide alimentaire fourni par le pétitionnaire. Elle attire ainsi l'attention sur la nécessité de tenir compte de l'équilibre nutritionnel global à long terme d'une telle approche alimentaire pour les patients auxquels elle s'adresse.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

**MOTS-CLES**

**ADDFMS, HYPERENERGETIQUE, HYPERPROTEINE, TUMEUR, PROLIFERATION CELLULAIRE, SPERMIDINE, SPERMINE, PUTRESCINE.**

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Auvinen M, Paasinen A, Andersson LC, Hölttä E. Ornithine decarboxylase activity is critical for cell transformation. *Nature* 1992; 360: 355-8.

Balasundaram D, Tyagi AK. Polyamine--DNA nexus: structural ramifications and biological implications. *Mol Cell Biochem* 1991; 100: 129-40.

Bardócz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, Ralph A. The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr* 1995; 73: 819-28.

Blachier F, M'Rabet-Touil H, Posho L, Morel MT, Bernard F, Darcy-Vrillon B, Duée PH. Polyamine metabolism in enterocytes isolated from newborn pigs. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1175: 21-6.

Cipolla B, Guillí F, Moulinoux JP. Polyamine-reduced diet in metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 384-7.

Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine contents in current foods: a basis for polyamine reduced diet and a study of its long term observance and tolerance in prostate carcinoma patients. *Amino Acids* 2007; 33: 203-12.

Ginty DD, Osborne DL, Seidel ER. Putrescine stimulates DNA synthesis in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1989; 257: G145-50.

Ha HC, Woster PM, Yager JD, Casero RA Jr. The role of polyamine catabolism in polyamine analogue-induced programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11557-62.

Heby O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. *Differentiation* 1981; 19: 1-20.

Heby O, Persson L. Molecular genetics of polyamine synthesis in eukaryotic cells. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 153-8.

Hernández-Jover T, Izquierdo-Pulido M, Veciana-Nogués MT, Mariné-Font A, Vidal-Carou MC. Biogenic amine and polyamine contents in meat and meat products. *J Agric Food Chem* 1997; 45: 2098-102.

Hyvönen T. Excretion of acetylated and free polyamines by polyamine depleted Chinese hamster ovary cells. *Int J Biochem* 1989; 21: 313-6.

Johnson LR, Brockway PD, Madsen K, Hardin JA, Gall DG. Polyamines alter intestinal glucose transport. *Am J Physiol* 1995; 268: G416-23.

Kobayashi M, Iseki K, Sugawara M, Miyazaki K. The diversity of Na(+)-independent uptake systems for polyamines in rat intestinal brush-border membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1151: 161-7.

Kramer DL, Chang BD, Chen Y, Diegelman P, Alm K, Black AR, Roninson IB, Porter CW. Polyamine depletion in human melanoma cells leads to G1 arrest associated with induction of p21WAF1/CIP1/SDI1, changes in the expression of p21-regulated genes, and a senescence-like phenotype. *Cancer Res* 2001; 61: 7754-62.

Kumagai J, Jain R, Johnson LR. Characteristics of spermidine uptake by isolated rat enterocytes. *Am J Physiol* 1989; 256: G905-10.

- Löser C, Eisel A, Harms D, Fölsch UR. Dietary polyamines are essential luminal growth factors for small intestinal and colonic mucosal growth and development. *Gut* 1999; 44: 12-6.
- Madsen KL, Brockway PD, Johnson LR, Hardin JA, Gall DG. Role of ornithine decarboxylase in enterocyte mitochondrial function and integrity. *Am J Physiol* 1996; 270: G789-97.
- McCormack SA, Johnson LR. Role of polyamines in gastrointestinal mucosal growth. *Am J Physiol* 1991; 260: G795-806.
- Mouillé B, Delpal S, Mayeur C, Blachier F. Inhibition of human colon carcinoma cell growth by ammonia: a non-cytotoxic process associated with polyamine synthesis reduction. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1624: 88-97.
- Moulinoux JP, Darcel F, Quemener V, Havouis R, Seiler N (a). Inhibition of the growth of U-251 human glioblastoma in nude mice by polyamine deprivation. *Anticancer Res* 1991; 11: 175-9.
- Moulinoux JP, Quemener V, Cipolla B, Guillé F, Havouis R, Martin C, Lobel B, Seiler N (b). The growth of MAT-LyLu rat prostatic adenocarcinoma can be prevented in vivo by polyamine deprivation. *J Urol* 1991; 146: 1408-12.
- Noack J, Kleessen B, Proll J, Dongowski G, Blaut M. Dietary guar gum and pectin stimulate intestinal microbial polyamine synthesis in rats. *J Nutr* 1998; 128: 1385-91.
- Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy. *Cancer Res* 1988; 48: 759-74.
- Poulin R, Pelletier G, Pegg AE. Induction of apoptosis by excessive polyamine accumulation in ornithine decarboxylase-overproducing L1210 cells. *Biochem J* 1995; 311: 723-7.
- Rivat C, Richebé P, Laboureyras E, Laulin JP, Havouis R, Noble F, Moulinoux JP, Simonnet G. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity. *Pain* 2008; 137: 125-37.
- Schuber F. Influence of polyamines on membrane functions. *Biochem J* 1989; 260: 1-10.
- Seiler N, Sarhan S, Grauffel C, Jones R, Knödgen B, Moulinoux JP. Endogenous and exogenous polyamines in support of tumor growth. *Cancer Res* 1990; 50: 5077-83.
- Thomas T, Thomas TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 244-58.
- WHO/FAO/UNU Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Technical report series N°935. Protein and amino acid requirements in human nutrition. 2007  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf)