



HAL
open science

Approche thérapeutique de l'alimentation : exemple d'un nouvel aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales

Pauline Gay

► **To cite this version:**

Pauline Gay. Approche thérapeutique de l'alimentation : exemple d'un nouvel aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592317

HAL Id: dumas-00592317

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592317v1>

Submitted on 12 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N°

APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'ALIMENTATION : EXEMPLE D'UN NOUVEL
ALIMENT DIETETIQUE DESTINE A DES FINS MEDICALES SPECIALES

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Pauline GAY

Née le : 16 mai 1983

A : Saint Martin d'Hères (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 15 décembre 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Madame le maître de conférence Isabelle HININGER-FAVIER

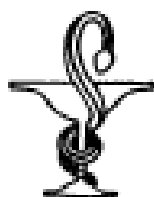
Membres :

Madame le maître de conférence Isabelle HININGER-FAVIER

Madame le docteur Cécile BATANDIER

Mademoiselle le pharmacien Anne-Sophie VITTET

La Faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merle 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (L.R)
BOUMENDJEL	Abdène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biotérapies (Therax, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU

Isabelle

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)

TROUILLER

Patrice

Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

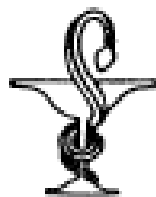
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVICI : Unité of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 05/09/2009



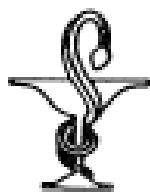
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHÉ

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Dolphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Fabre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Marine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Dello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Aurick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférences
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhad	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

BPM : Département de Pharmacochimie Métabolique

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Osmogénèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Biodynamique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition

UVVCE : Unité et Virus Host Cell Interactions

1 Remerciements

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans l'accord, le soutien et l'aide de plusieurs personnes.

Je tiens à remercier Mme Hininger-Favier pour m'avoir pris sous son aile et permis de faire cette thèse. Je la remercie ainsi que Mme Roussel d'avoir su me communiquer leur passion pour la nutrition.

J'exprime ma plus vive gratitude à l'ensemble du corps enseignant de la Faculté de Pharmacie de Grenoble pour m'avoir donné un enseignement de qualité et encadré tout au long du cursus de pharmacien.

J'adresse évidemment mes sincères remerciements à l'ensemble du jury : Mme Hininger-Favier, Mme Batandier, et Mlle Vittet.

Mille mercis à ma famille pour m'avoir permis de faire des études et me réaliser. Je vous dois tout.

Je n'oublierai pas les dindes et dondons qui m'ont accompagné et supporté durant 6 ans, les 6 plus belles années de ma vie étudiante : Laure, Anne-Sophie, Cécile, Albane, Sophie Roure, Marion, Fanny, Aurélie, Romy, Miguel Sanchez, Henri sans qui l'osmose n'aurait pas été négative, Laurent, David, Florian, je suis ravie de vous avoir rencontrés et d'avoir partagés tous ces moments avec vous.

Un grand merci à toutes les personnes qui m'ont accompagnées et soutenues depuis leur contrée lointaine durant ce dur labeur : Elizabeth, mes amis du pays du reblochon, Virginie spécialement, les équipes des deux pharmacies de la Clusaz.

Une dédicace spéciale pour Anne-Sophie qui a su me réconcilier avec « Word » et m'a aidée dans la mise en page de cette thèse.

Merci à Thomas, qui m'a soutenu tout au long de ce travail, une épreuve en plus que nous avons traversé ensemble.

Table des matières

1	Remerciements	6
2	Liste des abréviations	11
3	Préambule	13
4	Introduction	15
5	Les besoins nutritionnels	18
5.1	Définition.....	18
5.2	Constitution de l'apport énergétique total	19
5.3	Les vitamines.....	20
5.3.1	Les différentes vitamines et leurs ANC pour la population adulte.....	20
5.3.2	Sources et maladies associées aux carences	21
5.4	Les minéraux et oligoéléments	22
5.4.1	Les minéraux et oligoéléments et leurs ANC	22
5.4.2	Rôles, sources et troubles liés aux carences	23
6	Les ADDFMS.....	27
6.1	Définitions	27
6.1.1	Au niveau international	27
6.1.2	Au niveau européen	28
6.1.3	En France	28
6.2	Les différentes catégories	28
6.2.1	Les ADDFMS standards.....	28
6.2.2	Les ADDFMS adaptés à une pathologie particulière	30
6.3	La réglementation	37
6.3.1	Les autorités compétentes.....	38
6.3.2	Effets de la réglementation sur les ADDFMS	40
6.3.3	Réglementation de la composition des ADDFMS	40
6.3.4	Réglementation de l'étiquetage	42
6.3.5	Réglementation de la dispensation des ADDFMS	42
6.3.6	Conditions de prise en charge.....	43
6.4	Evaluation d'un ADDFMS.....	43
7	Les réglementations régissant les allégations.....	45
7.1	Aux Etats-Unis	45
7.2	Au Japon	48
7.3	Au Canada	49
7.4	En Europe	51
7.5	En France	53
7.5.1	Les différents types d'allégation.....	54
7.5.2	Mise sur le marché d'un produit visant une allégation.....	58
8	Des exemples de demande récente d'autorisation d'allégation.....	61
8.1	Produits mis sur le marché.....	61
8.1.1	Exemple de produits à base d'acides gras essentiels.....	61
8.1.2	Femarelle ®	65

8.1.3	NeOpuntia ®.....	66
8.2	Produits en cours de développement	67
8.2.1	Acide lipoïque et maladie d'Alzheimer.....	67
8.2.2	Les stérols végétaux.....	69
9	Castase ®.....	71
9.1	Les polyamines	71
9.1.1	Structures des principales polyamines.....	71
9.1.2	Métabolisme des polyamines.....	72
9.1.3	Cibles et fonctions des polyamines	73
9.1.4	Polyamines et prolifération.....	73
9.1.5	Intérêt diagnostique des polyamines en cancérologie	74
9.1.6	De nouvelles cibles thérapeutiques anticancéreuses	75
9.2	Conception de Castase®.....	79
9.3	Intérêt d'un régime pauvre en polyamines sur différents types de douleur.....	80
9.3.1	Sur la douleur inflammatoire et l'association d'analgésiques.....	80
9.3.2	Sur différentes types de douleur et l'association d'analgésiques :	86
9.4	Essai clinique en phase I : Intérêt d'un régime pauvre en polyamines chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses et échappant à tout traitement.....	86
9.5	Essai clinique en phase II	89
9.6	Fondation de Nutrialys Medical Nutrition.....	89
10	Conclusion	93
11	Bibliographie	96
12	Annexes	100
13	Serment des apothicaires	101

Liste des tableaux

Tableau I: les ANC des vitamines. (50, 51).	21
Tableau II: Sources et maladies associées aux carences. (50, 51).....	22
Tableau III: ANC des minéraux et oligoéléments (50).	23
Tableau IV: Rôles, sources et troubles liés à la carence des minéraux. (51).....	25
Tableau V: Rôle, sources et troubles liés à la carence en oligoéléments. (51).....	26
Tableau VI: Comparaison des actions de la DGGCRF et de l'AFSSAPS. (33).....	39
Tableau VII: Réglementation de la composition des ADDFMS (46).	41
Tableau VIII : Les allégations de santé autorisées aux Etats-Unis. (47).....	47
Tableau IX : Les allégations autorisées au Japon. (41).	49
Tableau X : Les sources d'acides gras oméga 3 et oméga 6. (3).....	63
Tableau XI : Dosage des polyamines dans différentes viandes. (2).....	87
Tableau XII : Evaluation de l'impact du régime pauvre en polyamines sur différents paramètres. (2) ;	88
Tableau XIII : Informations sur le soluté Castase® normocalorique. (45).	90
Tableau XIV : Informations sur le soluté Castase® hypercalorique. (45).	90
Tableau XV : Classification des aliments pauvres et riches en polyamines. (45).....	91
Tableau XVI: Les ANC en vitamines dans la population. (34).....	100

Liste des figures

Figure 1 : Structure des principales polyamines (1).....	72
Figure 2 : Cycle des polyamines. 1: arginase. 2: ornithine décarboxylase. 3: S- adénylméthionine décarboxylase. 4: spermidine synthétase. 5: spermine synthétase. 6: acétylCoA: spermidine/spermine- N1-acétyltransférase (cSAT). 7: polyamine oxydase. 8: acétylCoA: spermidine-N8-acétyltransférase (nSAT). Met : méthionine ; SAM : S- adénylméthionine ; MTA : méthylthioadénosine. (1).....	72
Figure 3 : Sources endogènes et exogènes de polyamines accessibles aux cellules tumorales (1).....	76
Figure 4: Inhibition du développement tumoral par un traitement de carence en polyamines associé à une chimiothérapie par faibles doses d'Endoxan®. Le volume tumoral est mesuré chez des rats greffés avec le carcinome prostatique Mat Lylu. La carence en polyamines est administrée 5 jours par semaine et l'Endoxan® est utilisé à la dose de 20 mg/kg/semaine. PA : polyamines. (1).....	78
Figure 5 : Impact de Castase® sur la croissance tumorale et la dissémination métastatique pulmonaire (45).	80
Figure 6 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection seule de carragénine. (4)..	82
Figure 7 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine et de bupivacaïne. (4).	83
Figure 8 : Mesure du rythme cardiaque dans le cas s'une injection de carragénine et de bupvacaïne. (4).	83
Figure 9 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine couplée à une injection de Naloxone. (4).	84
Figure 10 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine couplée à une injection de kétamine. (4).	85

2 Liste des abréviations

AAL: acide alpha linoléique
ADDFMS: aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales
ADH: acide docosahexaénoïque
ADN: acide désoxyribonucléique
AEP: acide eicosapentaénoïque
AESA: agence européenne de sécurité des aliments
AET: apport énergétique total
AFSSA: agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGE: acides gras essentiels
AGL: acide gamma-linoléique
AGPI: acides gras poly insaturés
AJC: apports journaliers conseillers
AJR: apports journaliers recommandés
AL: acide linoléique
ALC: acide linoléique conjugué
AMM: autorisation de mise sur le marché
ANC: apports nutritionnels conseillés
ARA: acide arachidonique
ATLA: association de la transformation laitière française
ATN: anomalies du tube neural
BVP: bureau de vérification de la publicité
c: cis
CE: communauté européenne
CEDAP: Commission interministérielle d'Etude des Produits Destinés à une Alimentation Particulière
CSP: code de la santé publique
DER: dépense énergétique de repos
DET: dépense énergétique totale
DGCCRF: direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DMO: densité minérale osseuse
DPSN: direction des produits de santé naturels
DRASS: direction générale des affaires sanitaires et sociales
EORTC: organisation européenne de traitement et recherche contre le cancer
FDA: food and drug administration
FOSHU: foods for specified health use
GRETAC: groupe de recherches en thérapeutique anti Cancéreuse
HDL: protéines de haute densité
HP: hyperprotidique
INRA: institut national de recherche en agronomie
INSERM: institut national de la santé et de la recherche médicale
MGBG: méthyl glyoxal biguanylhydrazone

MMH: maladies métaboliques héréditaires
MTHR: méthylène tétrahydrofolate réductase
MTTR: méthionine synthase réductase
NACRe: nutrition alimentation cancer recherches
NIH: institut national de la santé
NK: natural killer
NLEA: nutrition labelling and education act
NMDA: N-méthyl-D-aspartate
NP: normoprotidique
ODC: ornithine décarboxylase
OMS: organisation mondiale de la santé
PNNS: programme national de nutrition santé
PO: polyamine oxydase
PSN: produits de santé naturels
PTH: parathormone
PUI: pharmacie à usage intérieur
SAMDC: S-adénosylméthionine décarboxylase
SRO: soluté de réhydratation orale
SSA: significant scientific agreement
t: trans
TCL: triglycérides à chaînes longues
TCM: triglycérides à chaînes moyennes
TNF: tumor necrosis factor
UAR: alimentation pour rongeurs
 α -DFMO: difluorométhylornithine

3 Préambule

Au cours des dernières décennies, l'évolution de l'hygiène, les progrès de la médecine, la mise au point de nouveaux traitements thérapeutiques ont permis d'augmenter l'espérance de vie dans de nombreux pays. Mais en conséquence, une recrudescence des maladies associées au vieillissement a été mesurée.

Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques visant à mettre en évidence les relations entre les habitudes alimentaires et les risques de développer des maladies graves ont démontré que notre alimentation avait un impact direct sur notre santé. Parmi les maladies recensées pour avoir des origines ou être favorisées par l'alimentation, celles liées au vieillissement occupent la première place. Il s'agit principalement des maladies cardiovasculaires, du diabète de type II, des maladies neurodégénératives ou encore de certains cancers notamment ceux de la sphère gastro-intestinale.

Des initiatives nationales ou internationales diverses ont permis de poursuivre les études déjà entreprises pour mieux comprendre l'impact de l'alimentation sur la santé. En France par exemple, le plan « Nutrition Santé » lancé en 2001 doit permettre de confirmer le rôle des facteurs nutritionnels dans l'initiation ou le développement de divers cancers. De plus, il faut noter des recommandations, de plus en plus nombreuses, émanant des principales organisations gouvernementales de santé, relayées largement par des spots publicitaires par exemple, ayant pour but de faire évoluer nos habitudes alimentaires.

Tous ces éléments associés au fait que les études effectuées *a posteriori* sur les effets indésirables des médicaments ou autres produits ont conduit au retrait de certaines molécules et incitent à la prudence du consommateur, ont été à l'origine de l'émergence d'un nouveau marché aujourd'hui en pleine expansion, celui de l'aliment fonctionnel venu enrichir celui du complément alimentaire.

L'aliment fonctionnel répond ainsi à de nouvelles exigences du consommateur, mieux informé, conscient de l'impact à long terme de ses choix en matière d'alimentation, désireux d'améliorer sa santé et sa qualité de vie et prêt à y mettre le prix. Cependant, si la population souhaite aujourd'hui de nouvelles « méthodes thérapeutiques » d'origine naturelle, ayant une innocuité et une efficacité prouvées, il n'est pas sur que les études

scientifiques préalables à la mise sur le marché d'un aliment fonctionnel ou que les moyens de le produire répondent à ces exigences.

4 Introduction

« Que ton aliment soit ta première médecine » conseillait Hippocrate il y a vingt –cinq siècles. L'utilisation des aliments dans le cadre de la médecine et de la prévention « santé » remonte ainsi à la plus haute antiquité. Et depuis que des yaourts en pots de grès ont été vendus au début du siècle dernier dans les pharmacies à Barcelone sur prescription médicale aux enfants qui souffraient de désordres intestinaux ou que des citrons étaient emportés par les marins pour se protéger du scorbut, l'homme sait que la nourriture n'est pas sans influence sur la santé. Aujourd'hui, le monde scientifique le confirme en apportant des preuves à ces actions et en en déclinant les mécanismes d'action. Ainsi, entre l'aliment qui nourrit et le médicament qui guérit, une zone vierge à forte valeur ajoutée s'est ouverte depuis une vingtaine d'années aux industriels.

Au cours des dernières années notamment durant la dernière décennie, diverses entreprises se sont investies dans les aliments santé. Ce marché regroupe des spécialistes des compléments alimentaires, des produits de santé et de bien-être naturel, de la parapharmacie, de la diététique, des industriels de la pharmacie (Pierre Fabre ou Boiron) et enfin ceux de l'agroalimentaire. De nombreuses formulations issues de l'alimentation mais commercialisés sous une apparence pharmaceutique (comprimés, capsule, solutions, gels, poudres...) sont apparues sur le marché. Ces produits ne pouvant pas être considérés comme des produits alimentaires classiques et ayant a priori des effets sur la santé plus importants que les compléments alimentaires connus. Ce sont les aliments dit « fonctionnels » qui sont des aliments ordinaires ou d'apparence semblable qui présentent des avantages physiologiques dépassant leurs fonctions nutritionnelles de base ou qui réduisent les risques de maladies chroniques.

En Europe, lors de la mise sur le marché de ce type de produits, l'entreprise doit faire le choix entre la réglementation qui régit la commercialisation des médicaments ou celle des aliments diététiques avec une législation particulière pour les Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales, les ADDFMS.

Selon le décret n°2006/352 (28), les compléments alimentaires sont définis comme étant des :

« (...) denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, pastilles, comprimés, pilules et d'autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis de compte goutte et les autres formes analogues de préparation liquide ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Les compléments alimentaires ne nécessitent pas d'AMM et leur commercialisation est placée sous le contrôle de l'AFSSA.

Le but de ce type de produit ainsi que celui des aliments fonctionnels est de renforcer les bienfaits d'une alimentation normale. Ils sont disponibles sans prescription médicale. Ce sont des aliments diététiques, selon le décret n°91-827 (27), non remboursés par la sécurité sociale.

Les ADDFMS font également partie des aliments diététiques. A l'inverse des produits précédemment cités, ils ciblent une population ayant des besoins nutritionnels particuliers en énergie, macronutriments, micronutriments découlant de pathologies particulières.

La première définition des ADDFMS fournie par l'arrêté du 20 septembre 2000 était la suivante :

« Il s'agit d'une catégorie d'aliments destinés à une alimentation particulière, qui sont spécialement traités ou formulés et destinés à répondre aux besoins nutritionnels des patients et qui ne peuvent être utilisés que sous contrôle médical. »

Ce ne sont pas des médicaments, ils ne répondent pas à la définition du CSP, article L-5111-1 (22):

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou

modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

En effet, ils ne sont pas composés de substances chimiques ou biologiques dont « la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ? », selon l'article L-5111-1 (22).

Les ADDFMS peuvent entraîner un risque de carence alimentaire pour la population générale en cas de consommation, à l'inverse des compléments alimentaires et des aliments fonctionnels.

Les ADDFMS, contrairement aux aliments diététiques classiques, sont pris en charge par la sécurité sociale tout comme les aliments diététiques sans gluten.

Avant de parler des réglementations en vigueur, il est nécessaire de faire quelques rappels sur les besoins nutritionnels et sur les impacts connus des principaux nutriments sur la santé.

5 Les besoins nutritionnels

5.1 Définition

Les besoins nutritionnels sont définis de façon à assurer le bon fonctionnement de l'organisme en fonction de différents paramètres physiologiques comme le sexe, le poids, l'âge ou la grossesse.

On définit un besoin nutritionnel en un nutriment comme la plus petite quantité nécessaire au développement, à la croissance et à l'état de santé normal, c'est-à-dire la quantité de nutriment utilisée permettant, après absorption intestinale, la constitution et le maintien des réserves. Le facteur absorption variant d'un individu à l'autre, c'est la mesure expérimentale qui prime pour définir les besoins en fonction des individus. (39).

Les normes définissant la quantité de nutriments à apporter pour couvrir les besoins de 97,5% de la population sont les apports nutritionnels conseillés (ANC). Le terme ANC est volontairement large, il regroupe trois types de nutriments :

- les nutriments dits « indispensables » : l'organisme ne peut pas les synthétiser et ils ne peuvent être remplacés par aucun autre élément,
- les nutriments dits « non indispensables » : l'organisme est capable de les synthétiser,
- les nutriments dits « essentiels » : l'organisme peut les synthétiser mais ils doivent également être apportés par l'alimentation afin d'atteindre le taux optimal.

Les ANC sont destinés à couvrir les besoins de la quasi-totalité des individus d'une population. Ils relèvent donc du domaine de l'individu et sont liés à un objectif médical. Ils prennent en compte la constitution des réserves puisqu'ils sont calculés sur la base des besoins nets. Ainsi, si on ne tient compte que des besoins minimaux, au moindre écart nutritionnel, un risque de carence survient. Des limites de sécurité ont été établies par le comité supérieur d'hygiène publique de France. Elles comprennent une marge permettant de prendre en compte la diversité de sensibilité de la population. Les valeurs d'ANC sont régulièrement mises à jour, en fonction de l'évolution de la société et des connaissances scientifiques. (39).

Il ne faut pas confondre les ANC avec les apports journaliers conseillés (AJR) qui eux relèvent du domaine de la Santé Publique.

Les AJR sont des valeurs utilisées pour l'étiquetage, ils sont uniques pour chaque nutriment et ne tiennent pas compte des paramètres physiologiques. Ils sont harmonisés au niveau européen et ont une valeur réglementaire. Ils sont en général plus faibles que les ANC donc plus aisés à atteindre. (39)

5.2 Constitution de l'apport énergétique total

La répartition de l'apport énergétique total (AET) recommandé est :

- Glucides : 50-55% de l'AET : ils représentent les principaux substrats énergétiques pour l'organisme. Près de la moitié du glucose oxydé est utilisé par le système nerveux central.
- Protides : 10-15% de l'AET : le maintien de la masse protéique de l'organisme est indispensable à sa survie. Les besoins, chez un adulte, sont estimés à 0,7g/kg/jour.
- Lipides : 30-35% : ils représentent la principale réserve d'énergie, ce sont des constituants des membranes cellulaires, ils jouent également un rôle dans la transmission des signaux cellulaires. Il existe trois types d'acides gras : les acides gras saturés (5 à 10% maximum) dont la consommation accrue augmente le risque de cancer, d'obésité et de maladies cardio-vasculaires, les acides gras mono-insaturés (10-15%) non athérogènes, et les acides gras polyinsaturés (5 à 10%), classés en deux groupes : les omégas 3 et les omégas 6 :

▶ Acides gras oméga-3 (n-3) : acide alpha-linolénique (AAL), l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH). L'AAL est le précurseur de l'AEP et de l'ADH, l'ANC est de 2 g par jour

▶ Acides gras oméga-6 (n-6) : l'acide linoléique (AL), l'acide gamma-linoléique (AGL) et l'acide arachidonique (ARA), l'ANC est de 6 g par jour. (39).

5.3 Les vitamines

5.3.1 Les différentes vitamines et leurs ANC pour la population adulte

Les vitamines sont des substances qui n'apportent pas d'énergie mais qui sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles interviennent en faibles concentrations dans de nombreux processus vitaux. Notre organisme est incapable de les synthétiser sauf les vitamines D, K, B12 et B8. Elles sont apportées par l'alimentation. On les classe en deux catégories :

- Les vitamines liposolubles : elles sont absorbées en même temps que les graisses et sont stockées, il s'agit des vitamines : A, D, E, K,
- Les vitamines hydrosolubles : elles ne sont pas stockées de manière prolongée et sont éliminées dans les urines lorsqu'elles sont en excès, elles sont solubles dans l'eau, il s'agit des vitamines : C, B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8, B9, B12.

On peut également classer les vitamines suivant leur mécanisme d'action :

- les vitamines ayant des effets nucléaires : elles modifient la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en acide ribonucléique messager et en protéines correspondantes, il s'agit des vitamines A et D,
- les vitamines ayant des effets membranaires : elles inactivent les radicaux libres au niveau membranaire, il s'agit de la vitamine E,
- les vitamines participant au métabolisme : elles catalysent des réactions enzymatiques de transfert de groupes CO₂, CH₃, NH₂ par exemple, il s'agit des vitamines B1, B6, B9, B12,
- les vitamines participant au transfert d'électrons : il s'agit des vitamines B3 ou PP, C, K, B2. (50)

Vitamines	Homme	Femme
Vitamine A (mg)	800	600
Vitamine C (mg)	110	110
Vitamine B1 (mg)	1,3	1,2

Vitamine B2 (mg)	1,6	1,5
Vitamine B3 PP (mg)	14	11
Vitamine B5 (mg)	5	5
Vitamine B6 (mg)	1,8	1,5
Vitamine B8 (µg)	50	50
Vitamine B9 (µg)	330	300
Vitamine B12 (µg)	2,4	2,4
Vitamine E (mg)	12	12
Vitamine D (µg)	5	5

Tableau I: les ANC des vitamines. (50, 51).

5.3.2 Sources et maladies associées aux carences

Le tableau ci-dessous présente les principales sources alimentaires de vitamines et les maladies connues pour être associées à leur carence.

Vitamines	Sources	Maladies associées aux carences
A	Huile de foie de poisson, végétaux, foie, beurre, lait, œufs, poissons, viande	Cécité, xérophtalmie
D	Huile de poisson, champignons, beurre, céréales	Rachitisme, ostéoporose, ostéomalacie
E	Céréales, huiles végétales, beurre, jaune d'œufs, légumes verts	Maladie de Dupuytren, stérilité, anémie hémolytique du prématuré, neuropathie avec ataxie
K	Epinards, chou, céréales, foie de porc	Maladie hémorragique
B1	Céréales, légumineuses, levures	Béri-béri, encéphalopathie alcoolique
B2	Levures, abats	Lésions des muqueuses et cutanées
B3 ou PP	Cœur, rognons, foie, levures,	Pellagre, intolérance solaire,

	champignons, légumineuses	inflammation des muqueuses digestives
B5	Tous les aliments d'origine animale ou végétale	Insomnie, crampes, paresthésies des extrémités, troubles digestifs, fatigue, déficit immunitaire
B6	Tous les aliments d'origine animale ou végétale, surtout les levures	Chute des cheveux
B8	Foie, jaune d'œufs, soja, lentilles, céréales, poissons, noix, certains légumes et fruits	Fatigue, nausées, anorexie, douleurs musculaires, paresthésies, dermites, eczéma, altérations des muqueuses, somnolence
B9	Légumes verts, graines, germe de blé, levures, foie, jaune d'œufs	Anomalies des globules rouges et des plaquettes
B12	Viande, lait, céréales, jaune d'œufs, légumes, fruits	Anémie pernicieuse
C	Végétaux frais	Immunodéficience, scorbut, cataracte

Tableau II: Sources et maladies associées aux carences. (50, 51).

5.4 Les minéraux et oligoéléments

5.4.1 Les minéraux et oligoéléments et leurs ANC

Ils sont indispensables aux fonctions physiologiques.

Les éléments minéraux représentent environ 4% du poids corporel mais interviennent dans une large gamme de fonctions : minéralisation, contrôle de l'équilibre hydrique, systèmes enzymatiques et hormonaux, systèmes musculaires, nerveux et immunitaires.

On considère les minéraux comme des macroéléments et les oligoéléments comme des éléments traces en raison de leurs différences de concentrations dans les liquides biologiques qui sont supérieures au mg/L pour les macroéléments et inférieures au mg/L pour les oligoéléments.

Les besoins en oligoéléments correspondent à de faibles quantités comparés à ceux en macroéléments. Ce sont des catalyseurs biologiques, indispensables au bon fonctionnement des systèmes protéiques, enzymatiques et génétiques. (50).

Les apports nutritionnels conseillés des minéraux et oligoéléments en fonction du sexe sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Eléments	Homme	Femme
Calcium (mg)	900	600
Phosphore (mg)	750	750
Sodium (mmol/kg/jour)	2	2
Potassium (mmol/kg/jour)	2	2
Magnésium (mg)	420	360
Fer (mg)	9	16
Zinc (mg)	12	10
Cuivre (mg)	2	1,5
Fluor (mg)	2,5	2
Iode (mg)	150	150
Sélénium (mg)	60	50
Chrome (mg)	65	55

Tableau III: ANC des minéraux et oligoéléments (50).

5.4.2 Rôles, sources et troubles liés aux carences

Les deux tableaux ci-dessous permettent de visualiser les principaux rôles physiologiques des minéraux et oligo-éléments ainsi que leurs sources alimentaires et les troubles que leur carence peut occasionner.

Minéraux	Rôles	Sources	Troubles liés à une carence
-----------------	--------------	----------------	------------------------------------

Calcium	<p>Constituant essentiel des os</p> <p>Rôle essentiel dans la solidité des os et le maintien de la densité osseuse</p> <p>Entre en jeu dans de nombreuses réactions enzymatiques</p> <p>Rôle dans l'influx nerveux et la contraction musculaire</p> <p>Rôle important dans la coagulation du sang et le fonctionnement du muscle cardiaque</p>	<p>Produits laitiers, amandes, cressons, noisettes, fruits secs, mollusques, haricots verts</p>	<p>Décalcification et fragilisation osseuse, tétanie, troubles des phanères, des dents et du cristallin, troubles cutanés</p>
Phosphore	<p>Maintien de la santé des os et des dents</p> <p>Participe à la minéralisation du squelette avec le calcium</p> <p>Intervient dans le fonctionnement des nerfs et des muscles et dans de nombreuses réactions enzymatiques</p> <p>Rôle dans la constitution des cellules, l'absorption et la transformation des nutriments</p>	<p>Fromages, œufs, lait, fruits oléagineux, légumes secs, chocolat, sardine, thon, mollusques, crustacées, viandes, poissons</p>	<p>Rares</p> <p>Crampes musculaires</p>
Sodium	<p>Détermine l'équilibre hydrique de l'organisme et l'hydratation des cellules</p> <p>Régule la pression artérielle</p> <p>Maintien de l'équilibre acido-basique</p> <p>Rôle dans l'excitabilité normale des muscles</p>	<p>Sel de cuisine, charcuteries, fromages, eaux minérales...</p>	<p>Nausées, crampes abdominales, convulsion, déshydratation</p>
Potassium	<p>Nécessaire à l'équilibre des fluides</p> <p>Rôle important dans la transmission de l'influx nerveux et de la contraction musculaire</p> <p>Utile au maintien de l'automatisme cardiaque</p>	<p>Légumes secs et oléagineux, viandes, poissons, chocolat, banane, cassis</p>	<p>Diarrhées, crampes</p>

	Favorise la digestion et l'assimilation des nutriments		
Magnésium	Intervient dans la transmission de l'influx nerveux, le fonctionnement des cellules et la régulation du rythme cardiaque Stimule la formation d'anticorps Nécessaire à de nombreux systèmes enzymatiques	Céréales complètes, fruits secs et oléagineux, crustacés, légumes secs, riz, pain complet, épinards, banane, chocolat	Crampes, troubles digestifs, tétanie, spasmophilie, fatigue, nervosité
Fer	Utilisé dans la synthèse de l'hème et dans la composition de la myoglobine Rôle dans la composition enzymatique (catalases, peroxydases, cytochromes)	Foie, chocolat, persil, légumes secs, huitres, abats, viandes, poissons, œufs, fruits	Anémie, pâleur, fatigue, altérations des défenses immunitaires

Tableau IV: Rôles, sources et troubles liés à la carence des minéraux. (51).

Oligoéléments	Rôles	Sources	Troubles liés à une carence
Zinc	Intervient dans l'activité enzymatique, les étapes du métabolisme protéique, des acides saturés, la formation des prostaglandines et le processus de coagulation	Céréales complètes	Troubles du système immunitaire, de la fertilité, lésions cutanées, chute des cheveux, retard de cicatrisation, diarrhées, troubles de la vision, de l'odorat, du goût, perte d'appétit, anorexie
Cuivre	Nécessaire à la formation de l'hémoglobine et des cytochromes Favorise l'absorption intestinale du fer Accélère l'oxydation de la vitamine C Cofacteur de réactions d'oxydoréductions impliquant l'oxygène moléculaire	Foie, crustacés, coquillages, chocolat, noix, amandes, céréales complètes, riz complet, champignons	Calvitie, désordres métaboliques graves : maladie de Menkel
Fluor	Favorise la	Epinards,	Carie, fluorose

	reminéralisation de la surface des dents tout au long de la vie	poissons, eaux minérales	
Iode	Composant des hormones thyroïdiennes Intervient dans le développement intellectuel, la fertilité, la thermogénèse et le rythme cardiaque	Algues, harengs fumés, poissons, coquillages, œufs, viandes, lait	Goitre, hypothyroïdie, crétinisme
Sélénium	Intervient dans l'activité de différentes enzymes anti-oxydantes Rôle dans l'activité de la glande thyroïde et la constitution de certaines protéines	Noix du Brésil, rognons, morue, œufs de poissons, poissons, œufs, viandes, fromages	Associée à une immunodéficienc, des troubles cardio-vasculaires, l'asthme
Chrome	Intervient dans le métabolisme glucido-lipidique et des acides nucléiques Favorise la sécrétion d'insuline	Cresson, levure de bière, foie, noix, céréales complètes, fruits de mer, thé noir	Hyperglycémie, hyperinsulinémie, intolérance au glucose

Tableau V: Rôle, sources et troubles liés à la carence en oligoéléments. (51).

6 Les ADDFMS

Selon le décret n°91-827 (27), Directive 89/398/CE (15), les aliments diététiques sont :

- des denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière, se distinguant nettement des denrées alimentaires de consommation courante
- destinés à répondre aux besoins nutritionnels particuliers de certaines catégories de population

Comme déjà indiqué ci-dessus, certains aliments diététiques peuvent être pris en charge par la sécurité sociale et sont alors inscrits à la liste des produits et prestations remboursables. Il s'agit des :

- ADDFMS : dans le cadre de la nutrition orale et entérale,
- Les aliments diététiques sans gluten. (33).

6.1 Définitions

6.1.1 Au niveau international

Selon le Codex Alimentarius, les ADDFMS sont définis par :

« On entend une catégorie de produits spécialement transformés et formulés pour le traitement diététique et ne pouvant être employés que sous surveillance médicale. Ils sont destinés à l'alimentation exclusive ou partielle de patients dont la capacité d'ingérer, digérer, absorber ou métaboliser les aliments ordinaires ou certains aliments contenus dedans, est limitée ou amoindrie ou qui présentent d'autres besoins spéciaux en éléments nutritifs déterminés médicalement et dont le traitement ne peut être assuré ni par simple modification du régime alimentaire, ni par d'autres aliments diététiques ou de régime, ni par la combinaison de ces deux méthodes. » (44).

Cette définition définit les ADDFMS comme des produits destinés à maintenir ou améliorer l'état nutritionnel de patients atteints par des pathologies graves et particulières.

6.1.2 Au niveau européen

Les produits diététiques ou produits destinés à une alimentation particulière répondent à un objectif nutritionnel particulier pour certaines catégories de personnes ayant des besoins physiologiques particuliers. Afin de limiter les abus de présentation frauduleuse, les Etats de l'UE ont réglementé ce type de préparation grâce à la directive n°89/398 CEE (15). Il existe également une directive spécifique 1999/21/CEE (17) qui établit les définitions et les règles de composition et d'étiquetage de ces produits.

6.1.3 En France

Selon l'article L-5137-1 (23),

« On entend par ADDFMS, les aliments destinés à une alimentation particulière qui sont spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont la capacité d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées ou dont l'état de santé appelle à d'autres besoins nutritionnels qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux. »

6.2 Les différentes catégories

6.2.1 Les ADDFMS standards

Ils ont une composition nutritionnelle standard. Les produits complets ou ternaires apportent de façon globale et simultanée un mélange équilibré des trois types de nutriments : glucides, lipides, protéines, enrichis ou non en fibres. Il peut s'agir de produits polymériques proches de l'alimentation et composés de grosses molécules non assimilables en l'état par le tractus digestif, réservés aux personnes ayant un intestin fonctionnel. Les produits ternaires peuvent être semi-élémentaires, c'est-à-dire déjà partiellement hydrolysés afin d'être adaptés au cas de résection intestinale et prescrits en relais d'une alimentation parentérale post-chirurgie digestive inflammatoire et de malabsorption. Les produits incomplets ne sont pas un mélange équilibré glucides, lipides, protéines et ne peuvent pas être utilisés comme seule source d'alimentation.

Les produits de nutrition orale sont des produits polymériques (33) :

- produits iso caloriques : ils apportent 1 kcal/ml, au-delà, ils sont considérés comme hyper énergétiques ou hyper caloriques avec une appellation HC, HC+, Energy. Il s'agit d'Ensure®, il contient 4 g de protéines pour 100 ml de produit, il est conditionné en flacon de 250 ml (34). Il y a également Fresubin® original drink, il contient 3,8 g de protéines pour 100 ml de produit. Il est conditionné en flacon de 200 ml (35):



- produits dont l'apport en protéines représente au moins 20% de l'AET, ils sont dits normo protidiques avec l'appellation NP, au-delà, ils sont considérés comme hyper protidiques avec une appellation HP. Il s'agit du Fortimel®, une boisson lactée qui contient 10 g de protéines pour 100 ml de produit et apporte 260 kcal par flacon de 200 ml. Il existe d'autres formes dans cette même gamme de produits (38) :



6.2.2 Les ADDFMS adaptés à une pathologie particulière

La composition nutritionnelle est modifiée par une ou plusieurs caractéristiques pour être adaptée à une maladie spécifique (ajout, absence de nutriment, texture). (33)

6.2.2.1 Les produits pour adultes

On distingue onze catégories :

- les produits adaptés à la dénutrition dans le cadre de cancers : Fortimel Care® est un ADDFMS hyper énergétique et hyper protidique sans gluten, enrichi en acide eicosapentaénoïque (1.194 g), zinc (4 mg), sélénium (28 µg), vitamine A (260 µg), vitamine E (8.2 mg) et vitamine c (60 mg) et un apport calorique de 320 kcal par flacon de 200 ml. Il contient 18 g de protéines, 10,6g de lipides, 38, 2 g de glucides et 4,2 g de fibres. Il existe des formes avec ou sans lactose : (38) :



- les produits adaptés aux troubles de la déglutition : Nutilis®. C'est une poudre épaississante, sans gluten ni lactose, qui apporte 333 kcal, 82,8 g de glucides, 0,3 g de protéines et 0,1 g de lipides pour 100 g de produit (38) :



- les produits adaptés au trouble du transit : Stimulance®. C'est une poudre de fibres, sans gluten, qui apporte 64 kcal, 12 g de glucides, 3,4 g de protéines et 0,3 g de lipides (38) :



- les produits adaptés à la mucoviscidose : Scandishake Mix® est une poudre énergétique, sans gluten ni lactose, apportant 514 kcal pour 100 g de poudre. Il contient 4,7 g de protéines, 0,75 g d'azote, 68,2 g de glucides et 24,7 g de lipides (38) :



- les produits pour hémodialysés : ils ont une faible teneur en minéraux et ne contiennent pas de lipides. Renilon® apporte 2 kcal/ml de produit, il contient 7,5 g de protéines, 20 g de glucides, 10 g de lipides pour 100 ml de produit, sa teneur en minéraux est faible avec 22 mg de potassium, 59 mg de sodium et 3

mg de phosphore pour 100 ml de produit. Il est sans gluten. Il est enrichi en taurine (15 mg), L-carnitine (15 mg) et choline (40 mg). Il est utilisé en pré dialyse ou en dialyse, on le trouve sous forme de brique de 125 ml (38) :



- les produits destinés à aider à la cicatrisation des escarres comme le Cubitan®. Il apporte 1,25 kcal/ ml. Chaque flacon de 200 ml contient 20 g de protéines, 7 g de lipides, 28.4 g de glucides. Il est enrichi en zinc (9mg), L-arginine (3g), vitamine C (250 mg), vitamine E (38mg), vitamine A (238µg). Il existe avec ou sans lactose (38) :



- les produits hyper énergétiques hyper protidiques : ils sont représentés par les gammes de produits Clinutren® avec ou sans lactose (36), Resource®, qui ne contient ni de lactose ni de gluten (37) avec une quantité de protéines qui varie entre 7 et 10 g pour 100 ml de produit et un apport calorique qui varie entre 1,25 et 2 kcal/ml selon le type de produit. Ils sont indiqués dans la dénutrition :



- les produits hyper énergétiques normo protidiques comme Fresubin® energy drink qui apporte 300 kcal, 11.2 g de protéines, 37.6 g de glucides, 11.6 g de lipides, 13 vitamines et 14 minéraux par flacon de 200 ml, c'est un produit sans lactose .Il est sans gluten. Il est indiqué dans la malnutrition, l'inappétence et le risque d'infection élevé (35) :



- les produits destinés aux diabétiques comme Fortimel Diacare® qui apporte 304 kcal par flacon de 200 ml. Il contient 20 g de protéines et 2 g de fibres. Novasource diabet plus®, il contient 6 g de protéines, 5,4 g de lipides, 12 g de glucides, 90 mg de sodium, 140 mg de potassium, 60 mg de phosphore, 1,5 g de fibres solubles pour 100 ml de produit. Il apporte 120 kcal pour 100 ml de produit. C'est un produit sans gluten ni lactose (36) :



- l'immunonutrition avec Oral impact® powder qui est indiqué en préopératoire dans le cadre d'une chirurgie digestive carcinologique. Il apporte :

▶ 1 kcal/ml

▶ les protéines représentent 22% des AET soit 5,6g pour 100mg de produit dont 1,3 g de L-arginine et 0,2 g de nucléotides

▶ les lipides représentent 25% des AET, soit 2,8 g pour 100mg de produit dont 0,33 g d'acides gras polyinsaturés oméga 3

▶ les glucides représentent 53% des AET, ce sont exclusivement des maltodextrines

▶ le produit est enrichi de 1 g de fibres pour 100 ml de produit

On retrouve Oral impact sous forme de poudre à reconstituer dans 250 ml d'eau (sachet de 74g), il existe également sous forme de briquette de 237 ml sous le nom commercial Oral impact®. C'est un produit sans lactose (36) :



- les produits sans gluten et sans lactose comme :

Protenplus drink ® : il contient 20 g de protéines, 13 vitamines, 15 minéraux et apporte 300 kcal pour flacon de 200 ml, la répartition énergétique étant la suivante : 27 % de protéines, 40 % de lipides et 33 % de glucides (35) :



Resource 2.0 ® : il contient 18 g de protéines, 13 vitamines, 15 minéraux et apporte 400 kcal par flacon de 200 ml, la répartition énergétique étant la suivante : 26 % de protéines, 32 % de lipides et 42 % de glucides (37) :



6.2.2.2 Les produits pour enfants

6.2.2.2.1 Les aliments de régime pour nourrissons dès la croissance

Ils sont destinés à lutter contre la diarrhée et la malabsorption digestive de nouveau né. Leurs caractéristiques nutritionnelles sont l'absence de lactose. Les protéines sont également adaptées : protéines d'origine laitière et composées essentiellement de caséine ou d'origine végétale à base de protéines de soja. (33).

6.2.2.2.2 Les Solutés de Réhydratation Orale (SRO) pour nourrissons

Ils sont riches en éléments minéraux pour compenser les pertes hydroélectriques dues aux diarrhées du nourrisson. (33).

6.2.2.2.3 Certains laits pour nourrissons

Ils sont utilisés en cas de perturbation du transit intestinal du nourrisson. Ils sont riches en lactose et en protéines solubles. (33).

6.2.2.2.4 Les aliments de régime anti régurgitation pour nourrissons

Ils sont supplémentés en excipient épaississant : caroube ou amidon. (33)

6.2.2.3 Les ADDFMS à risque (spécificité française)

Ce sont des aliments destinés aux traitements des maladies métaboliques héréditaires (MMH) : acidopathies, hyperammoniémies, trouble du cycle de l'urée, tyrosinémies...

La liste des MMH est fixée par l'article D-322-1 du code de la sécurité sociale (19).

L'alinéa 13 de l'article L-5311-1 du CSP (25) définit les ADDFMS à risque comme : « le produit comporte un risque pour la santé lorsqu'il est consommé par des personnes qui n'ont pas la pathologie, le trouble ou la maladie pour lesquels le produit est prévu. »

6.2.2.3.1 Les mélange d'acides aminés

Ce sont des mélanges d'acides aminés dépourvus de ou des acides aminés qui ne peuvent être métabolisés. On les trouve sous forme de poudres ou non, ou de gélules. Les appellations précèdent d'un X le ou les acides aminés manquants. (33). Voici quelques exemples :



Anamix® est un mélange d'acides aminés sans phénylalanine, contenant un mélange équilibré d'acides aminés, essentiels et non essentiels, des glucides, des lipides, des protéines, des vitamines et des oligoéléments, destiné aux enfants âgés de 1 à 10 ans atteints de phénylcétonurie. (48).



XP Analog LCP® est un mélange d'acides aminés sans phénylalanine, contenant un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels, des glucides, des lipides, des protéines, des vitamines et des oligoéléments ainsi qu'un supplément en acides gras polyinsaturés à longues chaînes dont le DHA et l'acide arachidonique. (48).

6.2.2.3.2 Les produits énergétiques sans protéines

Ce sont des mélanges énergétiques sans protéines sous forme liquide, de nature glucidique ou glucido-lipidiques ou à base de triglycérides à chaînes moyennes (TCM). (33). Voici un exemple :



Duocal® est une émulsion fine, glucido-lipidique, de haute densité énergétique (1,7 kcal/ml), sans protéines et à très basse teneur en électrolytes. Il constitue un support énergétique sans protéines dans les maladies du métabolisme des acides aminés, les maladies hépatiques et rénales. (48).

6.2.2.3.3 Les aliments hypoprotidiques

Ils apportent des calories mais sont dépourvus de protéines. On les trouve sous des formes similaires à celles de l'alimentation courante : biscottes, coquillettes, biscuits, semoule, soupes... (33).

6.3 La réglementation

Elle repose sur quatre niveaux d'exigence se cumulant :

- le code rural : concernant la protection de l'agriculteur, du consommateur, et de l'environnement, il définit les règles applicables à la production agricole
- la réglementation des denrées alimentaires : elle est basée sur le code de la consommation avec obligation de sécurité : additifs, arômes, nouveaux ingrédients, résidus de pesticides, substances à but nutritionnel, matériaux en

contact ; ainsi que l'obligation d'information loyale : publicité, étiquetage, règles éventuelles sur recette

- la réglementation des produits diététiques
- la réglementation spécifique des ADDFMS : critères compositions spécifiques, règles d'étiquetage spécifiques, niveaux de sécurité spécifiques. (33).

6.3.1 Les autorités compétentes

Les ADDFMS sont contrôlés par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Elle travaille avec l'AFSSA, à qui elle demande un avis scientifique concernant les ADDFMS évalués. Selon l'article L-5000-1 (21), l'AFSSA est :

« (...) un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle des ministres chargés de l'agriculture, de la consommation et de la santé. Dans le but d'assurer la protection de la santé humaine, l'agence a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'alimentation, depuis la production des matières premières jusqu'à la distribution au consommateur final. Elle évalue les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent représenter les aliments destinés à l'homme ou aux animaux (...) »

Pour émettre un avis, l'AFSSA fait appel à un Comité d'Experts Scientifiques (CES).

Les ADDFMS ne relèvent pas de l'autorité de l'AFSSAPS car ils n'ont pas besoin d'AMM. De plus, l'AFSSAPS ne possède pas d'experts permettant d'évaluer les ADDFMS. Selon l'article L-5311-1(25), l'AFSSAPS est :

« (...) un établissement de public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Elle participe à l'application des lois et règlements et prend dans les cas prévus, des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique (...) ».

Comparaison DGGCRF et AFSSAPS :

Risques	DGCCRf	AFSSAPS
Nutritionnel	Evaluation par les experts de l'AFSSA	Pas d'experts
Qualité	Contrôle limité	Contrôle des bonnes pratiques de fabrication
Dispensation		Contrôle par les pharmaciens inspecteurs de santé publique
Effets indésirables	Système Rapex (directive 92/59/CEE)	

Tableau VI: Comparaison des actions de la DGGCRF et de l'AFSSAPS. (33).

Même si les fabricants améliorent la qualité en se tenant à la norme ISO 9002, la DGCCRf se doit de renforcer le contrôle de la fabrication et de la dispensation car les ADDFMS ne sont pas sous la tutelle de l'AFSSAPS bien qu'ils doivent être préalablement déclarés avant leur mise sur le marché selon l'article L-793-1 du CSP (20). En effet, la DGCCRf contrôle l'étiquetage, le conditionnement extérieur, la composition des produits mais rien n'est fait concernant la fabrication.

La DGCCRf possède un système d'alerte relative à la sécurité générale des produits : le système Rapex. C'est un réseau d'alerte européen, permettant une communication rapide entre les Etats membres. Il est défini par la directive 92/59/CEE (16), qui limite son champ d'application aux produits qui ne sont pas soumis à un autre cadre réglementaire communautaire comme les produits pharmaceutiques régissant de façon équivalente les problèmes de sécurité.

La DGCCRf ne possède pas de pharmaciens inspecteurs de la santé publique (PHISP), pouvant contrôler la dispensation des ADDFMS contrairement à l'AFSSAPS.

Cependant, l'AFSSAPS n'ayant jamais eu à évaluer des aliments, il semble évident de laisser les ADDFMS sous la tutelle de l'AFSSA. Il serait logique que les ADDFMS soient sous la tutelle de l'AFSSAPS puisque ce sont des produits de santé par destination, devant faire preuve de leur qualité et de leur sécurité mais elle ne possède pas de moyens (experts, inspecteurs) pour acquérir cette compétence. (33).

6.3.2 Effets de la réglementation sur les ADDFMS

Ils sont contrôlés par la DGCCRF. Les inspecteurs contrôlent la composition et l'étiquetage. Avant d'être mis sur le marché, ils font l'objet d'une expertise de la part du CES. A la fin de leur expertise, les experts remplissent une fiche avec différents renseignements : nom, modèles, fabricant, demandeur, données disponibles, service(s) attendu(s), indications, éléments conditionnant le(s) service(s) attendu(s) (spécifications techniques, modalités de prescription et d'utilisation, amélioration du (des) service(s) attendu(s), type d'inscription, durée d'inscription, conditions de renouvellement, population cible. (33).

Ils sont soumis aux conditions suivantes, selon l'article L-5137-1 (23) :

- déclaration préalable auprès de l'AFSSAPS
- prescription médicale
- délivrance au détail par les pharmacies à usage intérieur (PUI), les établissements de santé, les officines de pharmacie et les personnes morales agréées par le préfet du département (prestataires)
- délivrance à domicile devant être effectuée selon les bonnes pratiques
- transmissions de toutes informations sur les effets indésirables à l'AFSSAPS
- mention : produits soumis à prescription médicale
- mention : produits comportant un risque pour la santé lorsqu'il est consommé par des personnes qui n'ont pas la pathologie, le trouble ou la maladie pour lesquels le produit est prévu (pour les ADDFMS destinés à une pathologie particulière).

6.3.3 Réglementation de la composition des ADDFMS

Les ADDFMS sont classés en six groupes différents, selon leur composition en nutriments :

Types de mélange	Teneur en protéines pour 100ml ou 100g de mélange	Teneur en lipides en % des AET	Teneur en glucides en % des AET du mélange	Conditionnement en g ou ml	Energie en kcal/ml
Polymériques Normoprotidiques hyperénergétiques	4,5-7 Protéines entières végétales ou animales	15-45 A base d'huiles végétales ou animales	QSP : 100	100 à 150 200 à 250 300 à 350	>1,5
Polymériques hyperprotidiques	≥7 Protéines entières végétales ou animales	15-45 A base d'huiles végétales ou animales	QSP : 100	100-150 200-250 300-350	Normoénergétique : 1 à 1,5 Hyperénergétique : ≥1,5
Polymériques glucido-protidiques	≥3,75 Protéines entières végétales ou animales	<5 A base d'huiles végétales ou animales	QSP : 100	200-250	≥1,25
Protéines seules	≥95 A base de protéines entières			200-500	
Glucides seuls			≥95 A base de maltodextrines		450-1000
Lipides seuls		≥95 A base de TCM			450-1000

Tableau VII: Réglementation de la composition des ADDFMS (46).

Les mélanges protéines seules et glucides seuls sont destinés à renforcer l'alimentation des adultes et des enfants.

Les mélanges lipides seuls sont indiqués chez les patients souffrant de malabsorption lipidique et d'épanchement chyleux.

6.3.4 Réglementation de l'étiquetage

L'étiquette des ADDFMS doit contenir certaines mentions en fonction du type d'ADDFMS :

- le produit est soumis à une première prescription médicale obligatoire
- le produit ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation
- le produit est destiné à une certaine catégorie de personnes pour lesquelles l'allégation est demandée par l'industriel
- le produit ne doit pas être consommé par les personnes en bonne santé
- la pathologie concernée
- les précautions concernant l'utilisation et la conservation du produit
- le produit ne doit pas être administré par voie parentérale. (46).

6.3.5 Réglementation de la dispensation des ADDFMS

Il est nécessaire d'avoir une prescription médicale. La délivrance est faite pour une durée de trois mois maximum.

Selon l'article L-5137-2 (24):

« Ils ne peuvent être délivrés au détail que par les pharmacies à usage intérieur, les officines de pharmacies ainsi que les personnes morales agréées par l'autorité administrative. La demande d'agrément est accompagnée d'un dossier dont le contenu est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. En cas de méconnaissance des dispositions législatives ou réglementaires applicables, l'agrément peut être suspendu ou retiré. »

La délivrance de ces produits doit être conforme aux Bonnes Pratiques, définies par arrêté du ministre chargé de la santé. Les PUI doivent demander aux DRASS, selon l'article R-

5104-5 du CSP (26), une demande d'autorisation spécifique pour délivrer les ADDFMS à risque.

6.3.6 Conditions de prise en charge

Le patient doit associer :

- une dénutrition caractérisée : perte de poids de plus de cinq pour cent du poids habituel
- une pathologie figurant dans la liste ci-dessous :
 1. Mucoviscidose
 2. SIDA
 3. Maladies neuromusculaires
 4. Epidermolyse bulleuse
 5. Tumeurs ou hémopathies malignes
 6. Allergies aux hydrolysats de protéines
 7. Allergies aux protéines de lait de vache
 8. Malformations fœtales avec expression post natale de lésions de la muqueuse intestinale

Le remboursement est calculé sur la base du prix unitaire avec une marge de rétrocession de quinze pour cent. (46).

6.4 Evaluation d'un ADDFMS

Le CES, faisant partie de l'AFSSA, composé de trente experts indépendants (INSERM, INRA, universités...) analysent les dossiers. Cette procédure dure quatre vingt dix jours. A l'issu de cette période, deux rapporteurs sont choisis, chacun rédige un rapport concernant l'ADDFMS évalué. Le CES organise un débat autour de ces deux rapports, la DGCCRF est présente. Suite à ce débat, un avis est rédigé, il est adressé au secrétaire scientifique qui

va le mettre en forme et le faire signer par le directeur général de l'AFSSA. L'avis est rendu officiel une fois qu'il est publié sur le site de l'AFFSA.

Comme l'avis est rendu après commercialisation de l'ADDFMS, la DGCCRF peut retirer le produit du marché en cas d'avis défavorable.

En cas d'avis défavorable, l'industriel peut demander une audition avec le CES, si la DGCCRF juge qu'il y a de nouveaux apports au dossier de l'ADDFMS recevables, afin de défendre ses arguments face aux experts. Ils doivent être préalablement déclarés avant leur mise sur le marché selon l'article L-793-1 du CSP (40). (33).

7 Les réglementations régissant les allégations

Une allégation répond en Europe à la définition suivante. Il s'agit de tout message ou toute représentation non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelque soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières. On distingue comme nous le verrons ci-dessous les allégations nutritionnelles qui se déclinent en deux catégories, relatives et comparatives et les allégations santé qui peuvent être fonctionnelles ou peuvent préciser une réduction de risque pour une maladie.

Ces allégations peuvent être autorisées pour toutes denrées alimentaires y compris les produits diététiques, les compléments alimentaires, et les eaux minérales. Les produits titrés à plus de 1,2% d'alcool en sont exclus.

7.1 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les aliments fonctionnels sont axés sur la santé cardio-vasculaire, les agents anti- cancérigènes et certains traitements curatifs.

Deux autorités de santé américaines gèrent la réglementation des aliments fonctionnels : la Food and Drug Administration (FDA) et la Nutrition Labelling and Education Act (NLEA). (40).

Pour obtenir une allégation de santé, la FDA évalue les données scientifiques et détermine si elles peuvent être considérées comme ayant fait l'objet d'un accord parmi la communauté scientifique : Significant Scientific Agreement (SSA).

La FDA a donné son autorisation pour les allégations de santé de certains produits à condition qu'ils soient conformes à la réglementation et qu'ils aient fait l'objet d'un SSA. (40).

La NLEA a clarifié et renforcé l'autorité juridique de la FDA en exigeant l'étiquetage nutritionnel et en établissant les circonstances dans lesquelles certaines substances nutritives contenues dans des aliments peuvent acquérir une allégation de santé (40) :

« le Secrétaire fera la promulgation de la réglementation relative à l'autorisation des allégations [caractérisant la relation d'une substance nutritive à une maladie ou une condition liée à la santé qui est liée au régime alimentaire] seulement si le Secrétaire détermine, selon la totalité des preuves scientifiques disponibles au public (y compris les preuves provenant d'études bien conçues, effectuées de manière à être compatibles avec les procédures et principes scientifiques généralement reconnus), qu'il existe un consensus scientifique significatif, parmi les experts dont la formation scientifique et l'expérience les qualifient pour évaluer de telles allégations, que l'allégation est appuyée par de telles preuves »

En 1997, la FDA a assoupli la procédure d'autorisation par le Food and Drug Administration Modernisation Act qui admet qu'une allégation puisse être autorisée par un organisme scientifique fédéral tel que l'Institut National de la Santé (NIH), l'Académie des Sciences ou le Département de l'Agriculture. Cependant, une notification doit être faite à la FDA par le fabricant 120 jours avant la mise sur le marché du produit en précisant l'allégation exacte qui sera sur l'étiquette. Durant cette période, la FDA peut rejeter l'allégation si elle considère la notification incomplète ou si elle ne valide pas les preuves scientifiques apportées par le fabricant. (47).

Actuellement, seules 13 allégations santé sont autorisées aux Etats-Unis :

Caractéristiques nutritionnelles	Réduction du risque
Riche en calcium	Ostéoporose
Pauvre en sodium	Hypertension
Pauvre en graisses	Certains cancers
Pauvre en acides gras saturés et en cholestérol	Maladies cardio-vasculaires
Pauvre en graisse et bonne source en fibres	Certains cancers

Pauvre en graisses, acides gras saturés, cholestérol et >0,6g de fibres solubles par portion	Maladies cardio-vasculaires
Pauvre en graisses, contenant de la vitamine A, de la vitamine C et des fibres	Certains cancers
Riche en acide folique (> 40 mg par portion)	Malformations du tube neural chez le fœtus
Polyalcools	Carie dentaire
Fibres solubles, faisant partie d'un régime pauvre en graisses saturées et en cholestérol	Maladies cardio-vasculaires
Protéines de soja (25g/jour) dans un régime pauvre en graisses et en cholestérol	Maladies cardio-vasculaires
Céréales complètes	Maladies cardio-vasculaires et certains cancers
Sterols végétaux (>0,65g par portion) ou stanols végétaux (>1,7g par portion)	Maladies cardio-vasculaires

Tableau VIII : Les allégations de santé autorisées aux Etats-Unis. (47).

En 1994, la loi Dietary Supplements Health Act, sur les compléments alimentaires, autorise les allégations santé soulignant la relation entre structure et fonction d'une substance nutritive. La relation structure/fonction décrit le rôle d'une substance nutritive ou ingrédient alimentaire sur le développement et les fonctions normales de l'organisme. (40).

Le Codex Alimentarius, issu de l'association, en 1963 entre l'Organisation Mondiale de La Santé et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, est un outil de protection alimentaire du consommateur, de sécurité sanitaire alimentaire et d'harmonisation des normes alimentaires à l'échelle internationale. (40).

Le Comité du Codex sur l'Etiquetage des Denrées Alimentaires a défini trois critères pour l'allégation santé :

- fonction nutritionnelle : teneur en nutriments

- amélioration d'une fonction : effet d'un nutriment sur la croissance, le développement et les fonctions normales de l'organisme en dehors de ces fonctions nutritionnelles
- réduction du risque de maladie : modification substantielle d'un ou des facteurs de risque importants que l'on admet être présents dans le développement d'une maladie chronique ou d'un état de santé non souhaitable

Le Comité du Codex sur les Aliments Diététiques est chargé de définir les critères scientifiques nécessaires pour établir les bases d'une allégation santé. (44).

7.2 Au Japon

Au Japon, un certain nombre de recherches sur « l'analyse systématique et le développement des fonctionnalités des aliments » ont été subventionnés par le gouvernement. Ces recherches ont abouti à la naissance d'une nouvelle catégorie d'aliments : « les aliments à usage santé spécifique » ou aliment FOSHU (Foods for Specified Health Use). Pour être classé FOSHU, un aliment doit avoir fait la preuve de son effet physiologique ou bénéfique sur la santé.

La certification FOSHU est donnée après examen du dossier scientifique concernant le produit fini. Les données concernant les effets de substances isolées ne sont pas suffisantes. De plus, l'autorisation donnée pour un produit contenant un ingrédient considéré comme actif ne peut pas être extrapolée à un autre aliment contenant le même principe actif. (41).

En 2000, 182 produits ont bénéficié du label FOSHU :

Allégations	Nombre de produits	Composants actifs
Régulation du transit intestinal	51 36	Oligosaccharides Bactéries lactiques

	35	Fibres solubles
Réduction du cholestérol	9 1 2	Protéines de soja Alginate Chitosan
Hypertension	10 3	Peptides Extraits végétaux (Tochucha et guave)
Favorise l'absorption du calcium	10	
Prévient la carie dentaire	5	

Tableau IX : Les allégations autorisées au Japon. (41).

Il convient de noter l'absence de produits favorisant la santé cardiaque, de produits de prévention contre le cancer.

La loi FOSHU régit la commercialisation et l'étiquetage de ces produits.

7.3 Au Canada

En mars 1999, a été créée la Direction des produits de santé naturels (DPSN), sa mission est d'assurer l'accès rapide aux produits de santé naturels à la population canadienne.

Les Produits de santé naturels (PSN) sont reconnus par le droit dans le cadre de la loi sur les aliments et drogues en tant que sous section spéciale des médicaments. Les PSN sont définis par le règlement comme des vitamines et des minéraux, des remèdes à base de plantes, des remèdes homéopathiques, des remèdes traditionnels, des probiotiques et d'autres produits comme les acides aminés et les acides gras essentiels, qui sont utilisés à des fins de diagnostic, de traitement et/ou de prévention d'une maladie, de restauration ou de correction d'une fonction ou de maintien ou promotion de la santé. (42).

Le règlement concernant les PSN comprend des dispositions relatives aux définitions, licences de mise sur le marché, bonnes pratiques de fabrication, essais cliniques, exigences concernant l'étiquetage et l'emballage et déclaration des réactions indésirables.

Tous les produits pour lesquels une licence a été délivrée doivent porter un numéro d'identification, délivré une fois que le produit est mis sur le marché canadien par la DPSN.

L'autorisation du produit exige :

- le renvoi à une monographie de PSN ; ou
- la présentation d'autres preuves de l'innocuité et de l'allégation relative à la santé.

Les monographies développées sont basées sur les demandes des industries.

Santé Canada a rédigé un document concernant les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé : « aliments fonctionnels et les allégations relatives aux effets sur la santé liées aux aliments.

Elle désire souligner la différence entre aliments fonctionnels et médicaments en établissant des allégations relatives aux effets des produits alimentaires sur la structure, la fonction et sur la réduction du risque alors que tous les autres produits qui sont représentés comme pouvant guérir, traiter, atténuer ou prévenir la maladie sont régis par la réglementation des médicaments. Le règlement sur *les Aliments et Drogues* a été modifié pour autoriser l'utilisation des allégations santé dans l'étiquetage et la publicité afin de passer outre les interdictions suivantes (42) :

« Il est interdit de faire, auprès du grand public la publicité d'une drogue, d'un cosmétique ou d'un instrument à titre de traitement ou de mesure préventive d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal (...) »

Pour mettre en application cette politique, Santé Canada a élaboré des normes de preuve pour évaluer les aliments visés par des allégations santé. Ceci a amené à la publication d'un document : « Préparation d'une présentation pour les aliments visés par des allégations santé et normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé. » (42).

En 1999, Santé Canada, grâce à ce document, a entrepris de vérifier la véracité de 10 allégations santé autorisées aux Etats-Unis. A l'issue de cette évaluation, seulement 5 allégations ont été validées, mettant en évidence un lien entre :

- sodium et hypertension

- calcium et ostéoporose
- acides gras saturés et trans et maladies cardio-vasculaires
- fruits, légumes et cancers
- polyalcools et carie dentaire

Les 5 autres allégations sont en cours de réévaluation. (42).

7.4 En Europe

L'Europe a fait preuve au cours des dernières années d'une réelle volonté destinée à harmoniser les réglementations sur les aliments santé.

En 1990, seule la directive visant les produits faisant des allégations précises d'ordre thérapeutique régit les Etats membres de l'Union Européenne alors que les allégations santé étaient traitées par des règlements nationaux, chaque état membre ayant une approche différente.

Il faut souligner que la Directive étiquetage du 24 septembre 1990 n'autorisait pas d'inscrire des allégations relatives aux effets sur la santé sur les étiquettes des aliments ou des aliments fonctionnels.

La mise en application des règlements ayant tendance à varier d'un pays à l'autre, il était devenu nécessaire de moderniser les règles.

Dans un premier temps, un document de discussion appelé « Principes généraux des lois régissant les aliments dans l'Union Européenne » a circulé dès juillet 1997 dans le but d'analyser les besoins et les attentes du consommateur, producteur, fabricant, négociant afin de comprendre en quoi la législation n'y répondait pas, d'améliorer les méthodes officielles de contrôle et d'inspection régissant l'innocuité et le caractère salubre d'approvisionnement en aliments et d'engager un débat public sur la législation des aliments au sein de l'Union Européenne.

Dans un second temps, les discussions ont amené la Commission Européenne à rédiger des directives de base concernant la définition des produits à revendication de santé, une classification des différents types d'allégations, leurs champs d'application, leurs conditions d'utilisation... Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne ont rectifié ce règlement N°1924/2006 le 20 décembre 2006 (29). Il a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 30 décembre 2006.

Les décisions prises par le Parlement Européen sont justifiées par les évaluations scientifiques effectuées par l'Agence Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) (29) :

« Le recours, dans la Communauté, à des allégations de santé ne devrait être autorisé qu'après une évaluation scientifique répondant aux exigences les plus élevées. Pour garantir une évaluation scientifique de ces allégations, il conviendrait que ladite évaluation soit effectuée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (...) »

« Pour garantir que les allégations de santé sont véridiques, claires, fiables et à même d'aider le consommateur à choisir un régime alimentaire sain, le libellé et la présentation des allégations de santé devraient être pris en considération dans l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments et dans les procédures ultérieures. »

L'Agence européenne de sécurité des aliments a été créée en 2002, elle fournit des avis scientifiques afin de d'améliorer la sécurité alimentaire au sein de l'Union Européenne et de garantir un niveau élevé de protection des consommateurs. Elle travaille en collaboration avec les autorités nationales et en consultation ouverte avec les parties prenantes. Selon son règlement fondateur, elle est tenue à la transparence et à l'ouverture de tous ses travaux : tous résultats sont disponibles sur son site web.

Afin de faciliter la formulation d'allégation, la Communauté européenne lui a demandé d'établir des profils nutritionnels :

« Les profils nutritionnels pour les denrées alimentaires et/ou certaines catégories de denrées alimentaires sont établis en prenant en considération notamment :

- a) *les quantités de certains nutriments et autres substances contenues dans la denrée alimentaire, par exemple les matières grasses, les acides gras saturés, les acides gras trans, les sucres et le sel/sodium ;*
- b) *le rôle et l'importance de la denrée alimentaire (ou des catégories de denrées alimentaires) et l'apport au régime alimentaire de la population en général ou, s'il y lieu, de certains groupes à risque, notamment les enfants ;*
- c) *la composition nutritionnelle globale de la denrée alimentaire et la présence de nutriments reconnus scientifiquement comme ayant un effet sur la santé.*

Les profils nutritionnels sont fondés sur des connaissances scientifiques concernant le régime alimentaire et l'alimentation, et leur lien avec la santé.

Lors de l'établissement des profils nutritionnels, la Commission demande à l'Autorité de donner, dans un délai de douze mois, un avis scientifique sur la question(...)

Les profils nutritionnels et leurs conditions d'utilisation sont mis à jour pour tenir compte des évolutions scientifiques en la matière (...) » (29).

7.5 En France

Il y a deux autorités nationales compétentes qui accordent les allégations :

- l'Agence Française de Sécurité des Aliments (AFFSA)
- le Bureau de Vérification de la Publicité

En effet, en 2005, les compétences de l'AFSSAPS en matière d'aliments diététiques destinés à des fins médicales ont été supprimées.

Désormais, l'AFSSA est chargée d'évaluer le fond scientifique de l'allégation en faisant des expertises nutritionnelles et en évaluant les risques de l'ensemble des denrées alimentaires.

7.5.1 Les différents types d'allégation

Les objectifs de ces allégations sont de :

- protéger le consommateur :

« Il est important que les allégations relatives aux denrées alimentaires puissent être comprises par le consommateur et il convient de protéger tous les consommateurs contre des allégations trompeuses (...) »

- améliorer la libre circulation des marchandises
- renforcer la sécurité juridique des opérateurs
- prévenir les allégations abusives
- assurer une concurrence équitable

« Les divergences entre les dispositions nationales concernant de telles allégations peuvent entraver la libre circulation des denrées alimentaires et créer des conditions de concurrence inégales. Elles ont donc une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur. Il est donc nécessaire d'adopter des dispositions communautaires sur l'emploi d'allégations nutritionnelles et de santé concernant les denrées alimentaires. » (29).

7.5.1.1 Les allégations nutritionnelles

Une allégation nutritionnelle affirme, suggère, ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de part l'énergie, les nutriments ou les substances qu'elle renferme. Elles apportent donc des informations sur la teneur en nutriments avec leur quantité en grammes et le pourcentage qu'elles représentent par rapport aux Apports Journaliers Conseillers, il existe deux types d'allégations nutritionnelles :

- **les allégations comparatives** : par exemple « teneur en graisse réduite » si la teneur en graisse est diminuée de sorte à réduire de 50% l'énergie provenant des lipides par rapport au produit de référence :

« (...) La différence de teneur en nutriments et/ou de valeur énergétique est indiquée et la comparaison se rapporte à la même quantité de denrée alimentaire. »

« Les allégations nutritionnelles comparatives comparent la composition de la denrée alimentaire en question à celle d'un éventail de denrées alimentaires de la même catégorie, dont la composition ne permet pas l'emploi d'une allégation, y compris des denrées alimentaires d'autres marques. »

- **les allégations relatives à la valeur calorique ou à la teneur en éléments nutritifs** : exemple : « source de fibres » si la quantité en fibres est supérieure 3g pour 100g de produit ou supérieure à 1,5g pour 100 kcal. (29).

7.5.1.2 Les allégations de santé

Les allégations de santé, affirment, suggèrent ou impliquent l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrée alimentaire, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et d'autre part, la santé.

Quatre catégories d'allégations de santé existent:

- fonctionnelles
- autres que fonctionnelles
- effet de réduction de risque de maladie
- effet sur le développement et la santé infantile

Pour les allégations fonctionnelles et autres que fonctionnelles, une liste communautaire est en cours d'évaluation et doit être établie d'ici le 31 janvier 2010 sur la base de listes nationales fournies par les états membres.

La procédure à l'issue de cette période concernant les allégations fonctionnelles permettra aux industriels d'apposer des allégations sans autorisation préalable si celle-ci est conforme à la liste. Par contre, une autorisation préalable devra être obtenue pour une allégation spécifique après avis scientifique de l'AESA. Pour les allégations relatives à la réduction du risque de maladie, une demande d'autorisation préalable devra être établie obligatoirement après avis scientifique de l'AESA.

La justification scientifique devra être apportée par l'industriel selon les lignes directrices de l'AESA établie le 23 Juillet 2007. Le dossier scientifique doit intégrer une revue exhaustive et systématique de la littérature et des études cliniques spécifiques à haut standard de qualité. (29).

La procédure est la suivante:

- demande par le professionnel à l'autorité nationale compétente (DGCCRF)
- accusé réception de l'autorité et transmission de l'AESA (15 jours)
- avis scientifique de l'AESA (5 mois)
- projet de décision de la commission (2 mois)
- décision définitive

Elles décrivent l'action physiologique qu'à un aliment, un nutriment ou une substance contenue dans un aliment, par exemple : « le calcium participe au maintien du capital osseux ». La Commission interministérielle d'Etude des Produits Destinés à une Alimentation Particulière (CEDAP) dresse une liste d'allégations pouvant être utilisées dans la mesure où elles sont prouvées scientifiquement et font l'objet d'un consensus. Cette liste spécifie les verbes d'action pouvant être utilisés : « participe à, intervient dans, est nécessaire à... ». (29).

7.5.1.3 Les allégations de santé fonctionnelles

Elles décrivent la relation existant entre un aliment, nutriment ou substance contenue dans un aliment et un état lié à la santé ou une modification d'un paramètre biologique mais

sans faire de référence à une maladie, par exemple : « le calcium améliore la densité osseuse ».

Ces allégations, si elles ne font pas parties de la liste du CEDAP, nécessitent une autorisation de la part de l'AFSSA.

« Les allégations de santé ne sont autorisées que si les informations suivantes figurent sur l'étiquetage, ou à défaut d'étiquetage, sont communiquées dans le cadre de la présentation du produit ou de la publicité faite pour celui-ci :

- a) une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;*
- b) la quantité de denrée alimentaire concernée et le mode de consommation requis pour obtenir l'effet bénéfique allégué*
- c) s'il y a lieu, une indication à l'attention des personnes qui devraient éviter de consommer la denrée alimentaire en question ; et*
- d) un avertissement approprié pour ce qui concerne les produits susceptibles de présenter un risque pour la santé en cas de consommation excessive. ».* (29).

7.5.1.4 Les allégations de santé concernant un effet de réduction de risque de maladie

Elles décrivent une réduction d'un risque de maladies. Elles étaient interdites sur l'étiquetage et dans la publicité, par la directive 79/112/CEE (14), mais depuis le 1^{er} octobre 2003, certaines allégations sont permises à condition qu'elles soient justifiées scientifiquement et autorisées à l'échelle européenne.

« (...) Il y a donc lieu d'adopter, après consultation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments, une liste communautaire de ces allégations autorisées. Il convient par ailleurs, afin de stimuler l'innovation, que les allégations de santé qui fondent sur des preuves scientifiques nouvellement établies soient soumises à une procédure accélérée d'autorisation. »

Certaines nuances doivent être apportées, l'alimentation n'est pas le seul facteur de risque de maladies, il convient de le préciser. D'autres facteurs sont en cause, l'alimentation à elle seule ne peut pas suffire à diminuer le risque de ces maladies :

« Le régime alimentaire n'est que l'un des nombreux facteurs influant sur l'apparition de certaines maladies humaines. D'autres facteurs tels que l'âge, la prédisposition génétique le degré d'activité physique, la consommation de tabac et d'autres drogues, l'exposition environnementale et le stress peuvent aussi jouer un rôle dans l'apparition de maladies humaines. Des exigences spécifiques en matière d'étiquetage devraient donc s'appliquer en ce qui concerne les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie. ». (14).

7.5.2 Mise sur le marché d'un produit visant une allégation

7.5.2.1 Demande d'autorisation selon le règlement N°1924/2006 (29)

« (...) 2) La demande est envoyée à l'autorité nationale compétente de l'Etat membre (pour la France il s'agit de l'AFSSA).

a) L'autorité nationale compétente :

i) accuse réception de la demande par écrit dans les quatorze jours suivant sa réception. L'accusé de réception mentionne la date de réception de la demande

ii) informe l'autorité sans délai ; et

iii) met la demande ainsi que tout renseignement complémentaire fourni par le demandeur à la disposition de l'Autorité.

b) L'autorité :

i) informe sans délai les autres Etats membres et la Commission de l'introduction de la demande et met celle-ci ainsi que tout renseignement complémentaire fourni par le demandeur à leur disposition (...)

3) La demande inclut les éléments suivants :

a) le nom et l'adresse du demandeur

b) le nutriment ou la substance autre, ou la denrée alimentaire ou la catégorie de denrées alimentaires, qui fera l'objet de l'allégation de santé et ses caractéristiques particulières ;

c) une copie des études, y compris des études indépendantes ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs, s'il en existe, qui ont été réalisées au sujet de l'allégation de santé et toute autre documentation disponible prouvant que l'allégation de santé répond aux critères définis dans le présent règlement ;

d) s'il y a lieu, une indication des informations qui devraient être considérées comme relevant de la propriété exclusive du demandeur, accompagnée d'une justification véritable ;

e) une copie d'autres études scientifiques pertinentes pour l'allégation de santé concernée ;

f) une proposition de libellé de l'allégation de santé faisant l'objet de la demande d'autorisation, y compris, le cas échéant, les conditions spécifiques d'utilisation ;

g) un résumé de la demande. »

7.5.2.2 Avis de l'Autorité

« 1. L'Autorité rend son avis dans un délai de cinq mois suivant la date de réception d'une demande valable. (...) »

3. Pour élaborer son avis, l'Autorité vérifie :

- a) si l'allégation de santé se fonde sur des preuves scientifiques*
- b) si le libellé de l'allégation de santé répond aux critères énoncés dans le présent règlement.*

4. S'il est favorable à l'autorisation de l'allégation de santé, l'avis inclut les renseignements suivants :

- a) le nom et l'adresse du demandeur ;*
- b) le nutriment ou la substance autre, la denrée alimentaire ou la catégorie de denrées alimentaires qui fera l'objet de l'allégation de santé et ses caractéristiques particulières ;*
- c) une proposition de libellé pour l'allégation de santé, y compris, le cas échéant, les conditions spécifiques d'utilisation ;*
- d) le cas échéant, les conditions d'utilisation de la denrée alimentaire ou les restrictions à cette utilisation et/ou une mention ou un avertissement supplémentaire qui devrait accompagner l'allégation de santé dans l'étiquetage et la publicité.*

5. L'Autorité transmet à la Commission, aux Etats membres et au demandeur son avis accompagné d'un rapport contenant une évaluation de l'allégation de santé et exposant les motifs de son avis ainsi que les informations sur lesquelles l'avis est fondé.

6. Conformément à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n°178/2002, l'Autorité rend son avis public.

8 Des exemples de demande récente d'autorisation d'allégation

8.1 Produits mis sur le marché

La capacité des produits alimentaires notamment ceux dérivés des plantes à réduire le risque de maladies chroniques a été attribuée pour une grande part à des métabolites secondaires « non nutritifs » auxquels ont été souvent associés un spectre large d'activités biologiques. Ces composés phytochimiques ont des effets beaucoup plus faibles que ceux des composés pharmaceutiques mais, du fait de leur ingestion régulière sur un grand nombre d'années, ils peuvent être à l'origine d'effets physiopathologiques. Parmi ces composés, les plus connus sont les terpènes (caroténoïdes, mono terpènes, phytostérols), divers groupes de polyphénols (anthocyanines, flavones, stilbènes...), des dérivés sulfurés de la famille des alliacées, et les glucosinolates. Les effets physiopathologiques de ces composés ont été souvent associés à leur propriété anti-oxydante, les radicaux libres étant largement impliqués dans les maladies dégénératives par exemple.

D'autres types de produits ont également vus le jour comme des produits enrichis en fibres,

8.1.1 Exemple de produits à base d'acides gras essentiels

8.1.1.1 Rappel sur les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels (AGE) ne peuvent pas être synthétisés dans le corps, par conséquent ils doivent être fournis par le régime alimentaire ou comme supplément. Les deux AGE établis sont l'acide linoléique (C18 :2) et l'acide alpha-linolénique (C18 :3).

Il existe deux sous-catégories d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI) :

- Acides gras oméga-3 (n-3) : acide alpha-linolénique (AAL), l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH). L'AAL est le précurseur de l'AEP et de l'ADH.
- Acides gras oméga-6 (n-6) : l'acide linoléique (AL), l'acide gamma-linoléique (AGL) et l'acide arachidonique (ARA). (3) ;

Les sources d'acides gras oméga-3 et oméga-6 :

AGPI à longue chaîne	Nom	Abréviation	Structure	Source alimentaire
Oméga-3	Acide alpha-linolénique	AAL	18 :3n-3	Noix, huiles de lin, chanvre, canola
	Acide eicosapentaénoïque	AEP	20 :5n-3	Poissons gras et huiles de poisson
	Acide docosahexaénoïque	ADH	22 :6n-3	Poissons gras, huiles de poisson

Oméga-6	Acide linoléique	AL	18 :2n-6	Huiles de chanvre, maïs, carthame, soja, coton, germe de blé et tournesol
	Acide linoléique conjugué	ALC	18 :2n-6	Huiles de carthame, tournesol et linola
	Acide gamma-linoléique	AGL	18 :3n-6	Huiles de bourrache, chanvre et cassis
	Acide arachidonique	ARA	20 :4n-6	Viande, volaille et œufs

Tableau X : Les sources d'acides gras oméga 3 et oméga 6. (3).

Le manque d'AGE entraîne des symptômes cliniques comme une croissance déficiente, des lésions cutanées et des anomalies neurologiques.

Les AGPI n-3 (AAL et AEP) réduisent les niveaux de triglycérides, les occlusions artérielles cardiaques, le risque d'épaississement anormal des artères en raison de dépôts de graisses sur leurs parois internes (athérosclérose). (3).

8.1.1.2 Produits à base d'AGE au Canada

Les huiles végétales :

- huile de lin : 53 à 55% d'AAL, apport recommandé 3 à 8 g par jour

- huile de chanvre : 15 à 20% d'AAL et 3 à 4% d'AGL
- huile de bourrache : 22 à 24% d'AGL, apport recommandé 1 à 2 g par jour
- huile d'onagre : 9 à 10% d'AGL, apport recommandé 1 à 4 g par jour
- huile de cassis : 15 à 17% d'AGL

Les huiles animales :

- mélanges d'huiles de poisson : 18 à 30% d'AEP et 20% d'ADH
- huile de saumon pure : 6% d'AEP et 12% d'ADH
- mélange d'huile de saumon : 18% d'AEP et 12% d'ADH

Ces huiles sont obtenues par différents types d'extraction : mécanique ou par des solvants organiques (comme l'alcool).

Les huiles végétales et animales sont vendues sous forme de capsules molles gélatineuses ayant une capacité de remplissage allant de 500 mg à 1200 mg. Des tocophérols mixtes (vitamine E) sont ajoutés comme antioxydants afin d'améliorer la stabilité. (37).

8.1.1.3 Produits à base d'AGE en France

L'exemple d'Elancyl Global Silhouette ® est intéressant.

Ce produit est destiné au contrôle de la constitution corporelle chez les personnes en surpoids léger à modéré. Il est commercialisé par Pierre Fabre Dermo Cosmétique.

Il se présente sous forme d'un stick contenant des composés actifs : 1 g d'acides linoléiques conjugués (ALC) et 1 g de polyols, ainsi qu'une solution contenant un extrait de plantes hétérogènes et un extrait de cacao.

L'effet allégué, décrit par le laboratoire, est présenté comme un changement de silhouette grâce à une réduction de la masse graisseuse, en particulier la graisse abdominale, et une réduction de l'eau dans l'organisme, ceci permettant une amélioration des variables métaboliques associées à la graisse abdominale telles que les lipides plasmatiques, la régulation du glucose dans le sang ou la tension artérielle. Il est précisé que la posologie en ALC doit être de 3 g par jour pendant au moins 12 semaines afin d'obtenir de tels résultats.

L'AFSSA a soumis cette demande d'allégation à l'AESA selon le règlement (CE) n°1924/2006. L'avis du groupe scientifique est négatif en raison :

- du manque d'information concernant le mécanisme d'action des composants actifs et la composition de l'extrait de plantes « hétérogènes »
- de la diminution temporaire des tours de taille, d'abdomen, de pelvis ou encore de cuisse de moins d'un centimètre : elle est d'une pertinence biologique limitée
- de la faiblesse des études scientifiques, (11).

8.1.2 Femarelle ®

L'autorité compétente Autrichienne, selon le règlement (CE) 1924/2006, a soumis à l'AESA une demande d'allégation de santé faisant référence à la réduction d'un risque de maladie, ici l'ostéoporose. Elle souhaite que l'AESA rende un avis sur la justification scientifique concernant l'allégation suivante : « Femarelle ® favorise la formation osseuse et augmente la densité minérale osseuse, réduisant ainsi le risque d'ostéoporose et d'autres troubles osseux ».

Femarelle ® est un mélange de dérivés de soja DT56a et de grains de lin cultivés, dans un rapport de 3 :1. Chaque gélule contient 344 mg de dérivés de soja et 108 mg de graines de lin, soit 430 mg de poudre par gélule.

Le laboratoire Se-Cure Pharmaceuticals Ltd, qui commercialise Femarelle ®, affirme que le composant actif est le dérivé de soja DT56a. La posologie efficace est de 644 mg par jour soit deux gélules par jour sur une période de 12 mois. Cependant, avec cette posologie, on observe une augmentation de la densité minérale osseuse uniquement au niveau de la colonne vertébrale et non au col du fémur.

Le groupe scientifique constate qu'il y a plusieurs points faibles concernant les études effectuées, il n'y a pas assez de preuves permettant d'affirmer l'induction de la formation osseuse par le DT56a. L'avis de l'AESA est donc négatif. (9)

8.1.3 NeOpuntia ®

L'AFFSA a soumis à l'AESA une demande de la part du laboratoire Bio Serae concernant le produit NeOpuntia ®. Le laboratoire souhaite obtenir l'allégation relative à la réduction d'un risque de maladie : « amélioration des paramètres lipidiques sanguins associés au risque cardiovasculaires, notamment le cholestérol HDL ».

NeOpuntia ® est composée de feuilles déshydratées de nopal ou figuier de Barbarie (*Opuntia ficus-indica*). Le composant principal de NeOpuntia ® est une fibre diététique (>35%), les autres composants sont des sucres solubles, des protéines, des lipides et des minéraux (principalement calcium, potassium, magnésium).

Le groupe scientifique considère que le produit est suffisamment caractérisé mais que l'étude effectuée ne peut pas à elle seule confirmer la relation entre la consommation de NeOpuntia et l'effet décrit précédemment puisque le contrôle d'autres paramètres n'a pas

été fait : ingestion de graisses alimentaires, activité physique chez la population cible de l'étude (femmes atteintes d'un syndrome métabolique, et/ou âgées de plus de 45 ans, et/ou présentant un taux de cholestérol élevé, et/ou une tension artérielle élevée, et/ou ne recevant aucun traitement hypolipémiant, et/ou présentant un indice de masse corporelle élevé).(10)

8.2 Produits en cours de développement

8.2.1 Acide lipoïque et maladie d'Alzheimer

L'acide lipoïque comporte deux atomes de soufre. Il est présent dans toutes les cellules. C'est un puissant antioxydant, capable de régénérer les vitamines C et E, le coenzyme Q10 et le glutathion. Il est directement impliqué dans le métabolisme cellulaire, c'est le coenzyme des déshydrogénases : pyruvate déshydrogénase et l'alpha-cétoglutarate déshydrogénase. Il intervient dans la néo glyco-génèse, le métabolisme de la glycine et de certaines prostaglandines. (5).

Les deux principales caractéristiques neuro-pathologiques de la maladie d'Alzheimer sont :

- la formation de plaques séniles à partir du peptide amyloïde β au niveau de diverses régions cérébrales comme l'hippocampe
- la pathologie neurofibrillaire : des fibrilles anormales sont visibles dans le corps cellulaire du neurone et constituent la dégénérescence neurofibrillaire.

A cela s'ajoute des caractéristiques physiologiques qui sont :

- une diminution de la production d'acétylcholine
- une chélation des ions cuivre, zinc et fer avec le peptide amyloïde β
- une activation de la microglie
- une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6, TNF-alpha

- une insulino-résistance augmentant l'apparition des symptômes cliniques et physiopathologiques. (5).

Le traitement idéal doit agir à différents niveaux :

- augmenter la production d'acétylcholine en activant la choline acétyl transférase
- augmenter la consommation de glucose pour obtenir plus d'acétyl Coenzyme A nécessaire à la production d'acétylcholine
- chélater les métaux responsables de réactions oxydo-réductrices pour empêcher la formation de peroxyde d'hydrogène et de radicaux libres
- piéger les espèces réactives de l'oxygène en augmentant le taux de glutathion sous forme réduite
- piéger les espèces réactives de l'oxygène en régulant les processus inflammatoires
- piéger les produits issus de la peroxydation lipidique
- augmenter la production d'enzymes responsables de la synthèse du glutathion et d'autres antioxydants. (5).

Des études effectuées en administrant l'acide lipoïque à des rats ou chez l'homme dans le cadre d'études cliniques (en Allemagne) ont permis d'aboutir à plusieurs résultats :

- une réduction des taux de fer, zinc et cuivre au niveau du cortex cérébral et par conséquent du stress oxydatif avec amélioration de la mémoire
- une diminution de la production de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires
- un ralentissement de l'apparition du stress oxydant lié à l'âge
- une augmentation de la consommation de glucose chez des neurones insulino-résistants et une augmentation de la production de métabolites glycolytiques comme l'acétyl Coenzyme A par ces neurones. (5).

Ainsi, l'acide lipoïque n'a pas d'action directe sur le peptide amyloïde β mais sur les facteurs responsables de son activation et par conséquent de son agrégation sous forme de plaques.

Il permet la stabilisation des fonctions cognitives et leur amélioration en diminuant les dommages liés au stress oxydant et en améliorant les fonctions mitochondriales. (5).

D'autres composés ont des propriétés permettant de potentialiser les effets de l'acide lipoïque :

- les polyphénols contenus dans le thé vert et le curcuma :
 - ▶ Epigallocatechine gallate (thé vert) : diminue le taux de peptide amyloïde β
 - ▶ Curcumine (curcuma), piègeuse de radicaux libres : diminue l'agrégation du peptide amyloïde β , le taux de protéines oxydées, le taux de peptide soluble et insoluble, le taux de GFAP et induit la phagocytose des plaques
- l'acide docosahexanoïque : il protège les neurones de l'accumulation et de la toxicité du peptide amyloïde β et améliore les fonctions cognitives. (5).

Pour prévenir les déficits cognitifs de façon optimale, il est nécessaire d'associer : acide lipoïque, polyphénols du thé vert et du curcuma et acide docosahexanoïque afin de diminuer le stress oxydant, l'inflammation, le taux de peptide amyloïde β et la formation de plaques. (5).

8.2.2 Les stérols végétaux

Les laboratoires Unilever PLC (Royaume Uni) et Unilever N.V (Pays Bas) ont soumis à l'AESA, par l'intermédiaire de l'Autorité compétente de Suède, la demande d'une allégation de santé faisant référence à la réduction du risque d'une maladie : « les stérols végétaux et la réduction du taux sanguin de cholestérol et du risque de maladie cardiaque coronaire ».

Les stérols sont sous forme libres ou estérifiés.

Le groupe scientifique a estimé que les stérols végétaux étaient suffisamment caractérisés. Les laboratoires ont présenté des résultats expérimentaux pour justifier l'allégation qu'ils désirent obtenir. Les études effectuées ont montré une diminution de 9% du cholestérol LDL grâce à la consommation de 2 à 2,4g de stérols végétaux par jour (sous forme d'adjonction à des denrées alimentaires à base de corps gras comme la mayonnaise ou d'aliments pauvres en graisses comme le lait ou le yaourt).

Ainsi, le groupe scientifique rend un avis positif, il considère qu'il y a une relation entre la consommation de stérols végétaux et la réduction dose dépendante du taux de cholestérol LDL et par conséquent du risque de maladie cardiaque coronaire. Les résultats obtenus sont issus de la mise en place de stratégie d'intervention diététique. (8).

9 Castase ®

Castase® est né des recherches d'un docteur en médecine de la faculté de Rennes, Jacques Philippe Moulinoux. Il est membre fondateur du réseau Nutrition Alimentation Cancer Recherches (NACRe), créée en 2001 et impliqué dans le Programme National de Nutrition Santé (PNNS). Il dirige également les travaux du Groupe de Recherche en Thérapeutique Anti cancéreuse (GRETAC). Ses travaux de recherche se sont orientés dans un premier temps sur l'histamine qui est une amine proche des polyamines, stockées dans les cellules. Puis il s'est avéré que les polyamines avaient plus d'intérêt étant donné leur participation dans le processus de prolifération cellulaire. (45).

9.1 Les polyamines

Elles sont mises en évidence la première fois au XVIIème siècle, dans le liquide séminal humain. Leur structure est déterminée en 1924. Ce sont des composants basiques de la cellule dont les cibles fonctionnelles vont des acides nucléiques aux lipides constitutifs des membranes. Il y a deux sources de polyamines :

- source endogène : synthèse par des enzymes spécifiques
 - source exogène : alimentation et production par la flore bactérienne intestinale.
- (1, 2,4).

9.1.1 Structures des principales polyamines

Dénominations usuelles (dénominations chimiques)	Structures
Putrescine 1,4-butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$
Spermidine N- [3-aminopropyl] -1,4 butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$
Spermine N,N'-bis [3-aminopropyl]-1,4-butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$
Cadavérine 1,5-pentanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH}_2$

Figure 1 : Structure des principales polyamines (1).

9.1.2 Métabolisme des polyamines

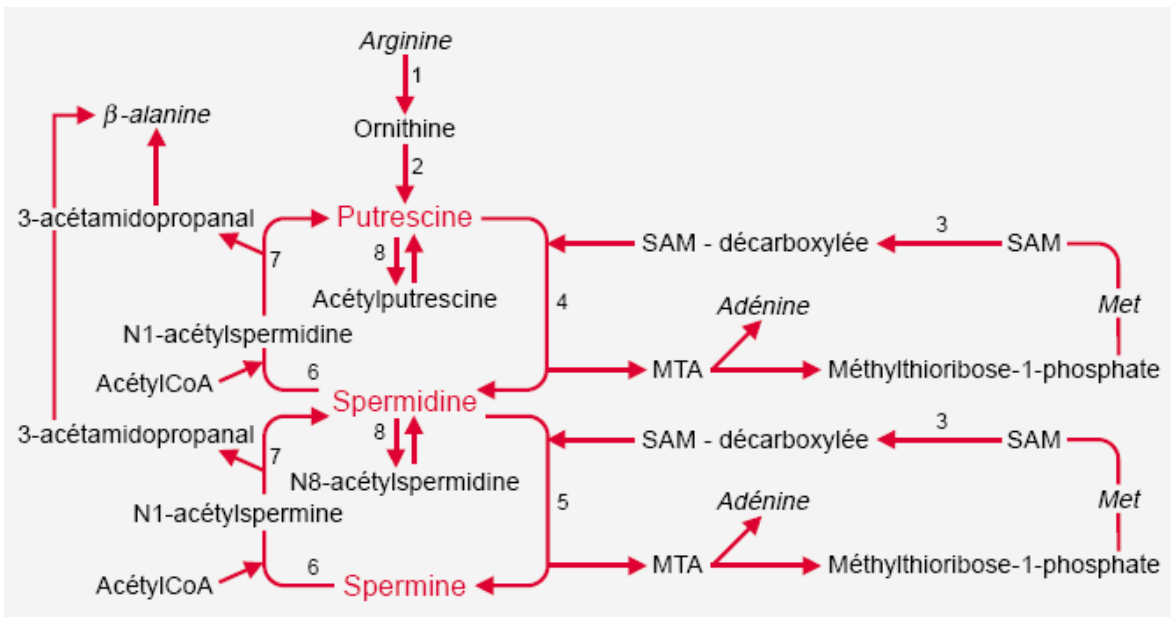


Figure 2 : Cycle des polyamines. 1: arginase. 2: ornithine décarboxylase. 3: S-adenosylméthionine décarboxylase. 4: spermidine synthétase. 5: spermine synthétase. 6: acétylCoA: spermidine/spermine- N1-acétyltransférase (cSAT). 7: polyamine oxydase. 8: acétylCoA: spermidine-N8-acétyltransférase (nSAT). Met : méthionine ; SAM : S-adenosylméthionine ; MTA : méthylthioadénosine. (1).

Deux acides aminés, l'ornithine et la méthionine, sont impliqués dans la synthèse des polyamines ainsi que quatre enzymes : l'ornithine décarboxylase (ODC), la S-adenosylméthionine décarboxylase (SAMDC), la spermidine et la spermine synthétase.

L'ODC transforme l'ornithine, provenant du cycle de l'urée, en putrescine. La S-adénosylméthionine est un intermédiaire de la synthèse des polyamines, jouant un rôle de donneur de groupement méthyle dans les réactions de méthylation de l'ADN. La spermidine et la spermine peuvent redonner respectivement de la putrescine et de la spermine : on parle de rétro conversion des polyamines, assurée par la polyamine oxydase (PO). Le métabolisme des polyamines est en équilibre avec les métabolismes essentiels de la cellule : synthèse protéique, cycle de l'urée, modifications des acides nucléiques et protéines associées. (1, 2,4).

9.1.3 Cibles et fonctions des polyamines

Les fonctions amine primaire et secondaire des polyamines sont protonées à pH physiologique, entraînant ainsi la formation de paires d'ions avec diverses structures de la cellule : les acides nucléiques, certaines protéines, certains lipides chargés négativement. Il existe de nombreux sites d'interaction des polyamines. Leurs fonctions sont souvent liées à une modification conformationnelle de leur cible.

Du fait de sa charge, de sa longueur, de la flexibilité de sa chaîne et de sa symétrie, la spermine joue un rôle spécifique dans l'organisation structurale et la réactivité de la chromatine. *In vitro*, la présence de spermine induit la condensation de l'ADN en particules sphéroïdes. Cette propriété est à l'origine de l'utilisation de lipo-polyamines comme vecteur synthétique dans des méthodes de transfert de gènes. Elle peut également protéger l'ADN de l'action des endonucléases responsables de la fragmentation de l'ADN. La spermidine favorise l'association des sous-unités ribosomiques et intervient dans différentes étapes de la synthèse protéique.

Les polyamines peuvent également interagir avec des structures protéiques. Elles jouent un rôle particulier dans la polymérisation de l'actine au cours de la cytodivision. (1, 2, 4).

9.1.4 Polyamines et prolifération

Le gène codant pour l'ODC (enzyme de synthèse de la putrescine) est un proto-oncogène. En effet, il est présent dans toutes les cellules mais il est surexprimé dans les cellules tumorales et son produit est impliqué dans la prolifération et la transformation maligne. Des augmentations de l'activité de l'ODC sont spécifiquement associées à certaines phases

du cycle cellulaire : G1-S et G2-M, qui sont des points essentiels du contrôle du cycle cellulaire. Ces deux pics d'activité sont suivis de l'apparition de concentrations élevées en putrescine et spermidine dans la cellule. Les stimuli de croissance induisent un accroissement très important de l'activité de l'ODC et entraînent une augmentation des concentrations de putrescine dans la cellule. La putrescine est une molécule qui joue un rôle de facteur de croissance tant au cours de l'embryogénèse que dans la prolifération cellulaire normale ou cancéreuse. L'activité de l'ODC est régulée par l'antizyme, protéine de demi-vie très courte. Elle va inactiver l'ODC en formant avec elle un complexe constituant une réserve rapidement utilisable de ces protéines. L'antizyme est un candidat potentiel au titre d'anti-oncogène et cette protéine a une localisation préférentielle dans la mitochondrie. (1, 2, 4).

9.1.5 Intérêt diagnostique des polyamines en cancérologie

Du fait que les cellules tumorales synthétisent des quantités importantes de polyamines, l'idée de rechercher la présence de ces molécules dans les liquides biologiques est vite apparue. Les polyamines libres sanguines, principalement la spermidine et la spermine, sont concentrées dans les hématies. Seules 2% des polyamines libres sont dans le plasma, où on les retrouve en partie associées aux lipoprotéines. Les hématies captent les polyamines synthétisées par les cellules en prolifération et les concentrations érythrocytaires de polyamines reflètent l'importance de la prolifération cellulaire. Dans tous les modèles de tumeurs expérimentales, chez la souris, de même que dans certains types de cancers chez l'homme, les concentrations érythrocytaires de polyamines représentent un index de l'état prolifératif intra tumoral. Cet index présente un intérêt dans le cas des tumeurs de doublement rapide comme le cancer de la prostate et les leucémies aiguës lymphoblastiques. En effet, la concentration érythrocytaire de polyamines est corrélée au stade de la maladie dès le moment du diagnostic. Elle va également se révéler être un critère de réponse aux thérapeutiques administrées ainsi qu'un moyen de surveillance. (1, 2, 4).

9.1.6 De nouvelles cibles thérapeutiques anticancéreuses

L'implication des polyamines dans le déroulement même du processus de prolifération cellulaire amène à chercher de nouvelles cibles thérapeutiques anticancéreuses. On sait que dans les cellules cancéreuses, le métabolisme des polyamines est dérégulé : il est anormalement amplifié et ses molécules participent à l'auto-entretien de la croissance tumorale. (1, 2, 4).

9.1.6.1 Synthèse de molécules thérapeutiques

Pour tenter de bloquer la synthèse des polyamines dans les cellules tumorales, les chimistes ont d'abord conçu des molécules capables d'inhiber l'ODC, enzyme clé de la synthèse de putrescine. Ils vont alors créer l'alpha-difluorométhylornithine (α -DFMO), qui *in vitro*, diminue les concentrations de putrescine et spermidine et inhibe considérablement la prolifération des cellules tumorales. Il est commercialisé sous le nom d'Eflornithine®, médicament pouvant être administré *per os* ou par voie générale. Suite aux essais expérimentaux et cliniques, on constate que son efficacité est augmentée lorsqu'il est associé à d'autres inhibiteurs des voies d'apport de polyamines comme le méthyl glyoxal biguanylhydrazone (MGBG), inhibant la SAMDC. C'est l'un des plus puissant produit, il est utilisé depuis longtemps dans le traitement des leucémies. Il existe également un inhibiteur de la PO : le MDL 75527.

Les chimistes ont également conçu des analogues structuraux des polyamines tétra méthylés et des dérivés d'amidines tétracycliques de la putrescine. (1, 2, 4).

9.1.6.2 Le transport des polyamines

Une cellule peut capter des polyamines dans le milieu extracellulaire grâce à un système de transport spécifique. Ce système est connu chez *Escherichia coli*, pour laquelle les protéines membranaires impliquées dans le transport de la putrescine ou de la spermidine ont été caractérisées mais ceci n'est pas encore élucidé chez les cellules de mammifères dans lesquelles le système semble plus complexe. Les connaissances actuelles n'éliminent

en rien l'hypothèse d'une internalisation des polyamines par endocytose. Dans le cas des cellules tumorales, le mécanisme est amplifié.

Au niveau de la muqueuse intestinale normale, le transport des polyamines se fait, à la fois du côté apical, les polyamines provenant de la lumière intestinale, et du côté basal, les polyamines provenant alors du sang. Comme les cellules intestinales se régénèrent de façon permanente, elles prélèvent les quantités de polyamines dont elles ont besoin dans le milieu extracellulaire. Cependant, le développement d'une tumeur s'accompagne de modifications importantes au niveau de la muqueuse intestinale et d'une augmentation du transport intestinal des polyamines. Ainsi la tumeur utilise les polyamines d'origine digestive pour entretenir son état prolifératif.

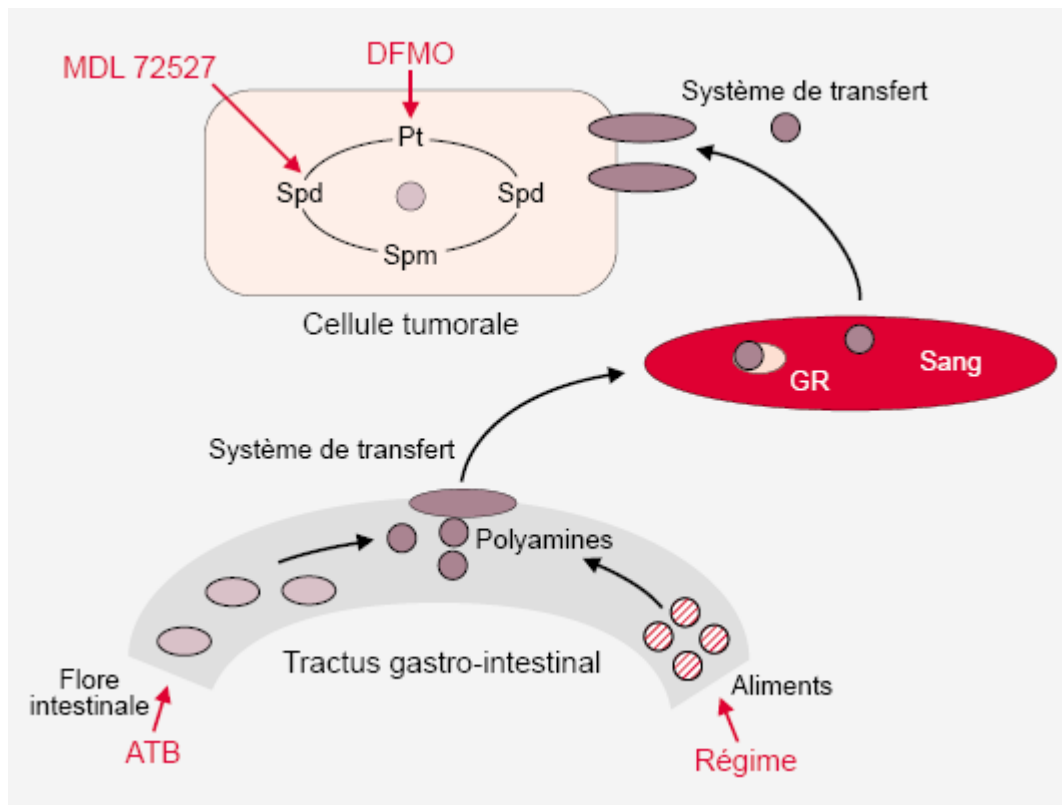


Figure 3 : Sources endogènes et exogènes de polyamines accessibles aux cellules tumorales (1).

Ceci explique l'incapacité de l' α -DFMO à réduire la prolifération maligne puisque les cellules tumorales sont capables de restaurer leur pool intracellulaire de putrescine et de spermidine en captant les polyamines dans le milieu extracellulaire. Les polyamines extracellulaires sont véhiculées jusqu'aux cellules tumorales par les liquides biologiques. Elles s'accumulent dans les érythrocytes au cours du développement tumoral et entraînent

une modification de la membrane érythrocytaire. Ceci participe à l'installation d'anémie hémolytique favorable au développement tumoral. (1, 2, 4).

9.1.6.3 Carence en polyamines

Cette approche thérapeutique considère le rôle des polyamines à l'échelle de l'organisme au sein duquel se développe un processus cancéreux. Afin de réduire l'utilisation des polyamines extracellulaires par les cellules tumorales, plusieurs approches ont été envisagées parmi lesquelles la réduction *in vivo* de toutes sources de polyamines. On supprime, d'une part, les sources endogènes avec les inhibiteurs de l'ODC (α -DFMO) et de la PO (MDL 72527), et d'autre part, les deux sources exogènes en utilisant une alimentation carencée en polyamines et un antibiotique efficace contre la flore bactérienne intestinale. La néomycine, initialement choisie, s'est révélée être un inhibiteur du captage intestinal des polyamines.

Grâce à une alimentation carencée contenant 50 fois moins de polyamines qu'une alimentation normale, et l' α -DFMO, les effets antiprolifératifs de l' α -DFMO ont été potentialisés. Ce traitement a permis une inhibition de 90% de la progression tumorale dans plusieurs types de tumeurs greffées chez l'animal.

De plus, une carence en polyamines, c'est-à-dire une alimentation contenant moins de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de polyamines, associée à un traitement par chimiothérapie potentialise les effets de la chimiothérapie en terme de croissance volumétrique tumorale et augmente la survie des animaux. (1, 2, 4).

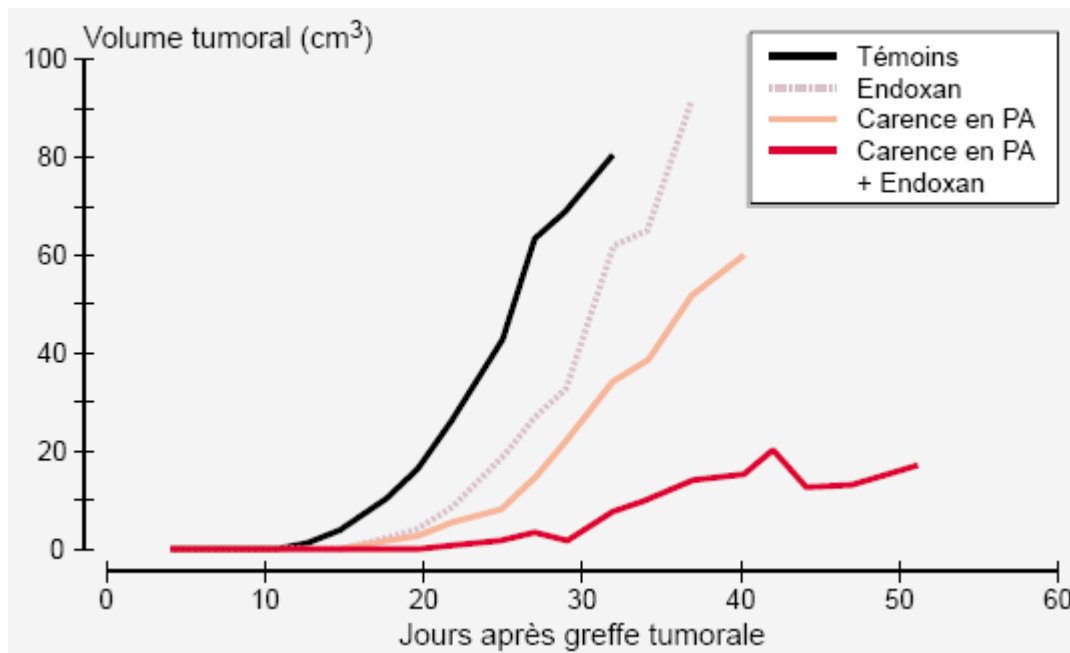


Figure 4: Inhibition du développement tumoral par un traitement de carence en polyamines associé à une chimiothérapie par faibles doses d'Endoxan®. Le volume tumoral est mesuré chez des rats greffés avec le carcinome prostatique Mat Lylu. La carence en polyamines est administrée 5 jours par semaine et l'Endoxan® est utilisé à la dose de 20 mg/kg/semaine. PA : polyamines. (1).

Les cibles de ces molécules sont connues *in vitro* mais il n'en va pas de même *in vivo*.

Des travaux antérieurs ont montré que la combinaison d'une carence en polyamines et d'une chimiothérapie a pour effet de potentialiser les effets de la chimiothérapie, de rétablir une numération de la formule sanguine normale et de renforcer l'immunité anti tumorale par :

- diminution de la splénomégalie
 - augmentation des cellules NK
 - augmentation des populations de lymphocytes LT CD4 et LT CD8
 - augmentation du taux d'interleukine splénique IL-2
 - stimulation de la phagocytose des macrophages
 - augmentation de la production macrophagique de monoxyde d'azote et de TNF
- (1).

9.2 Conception de Castase®

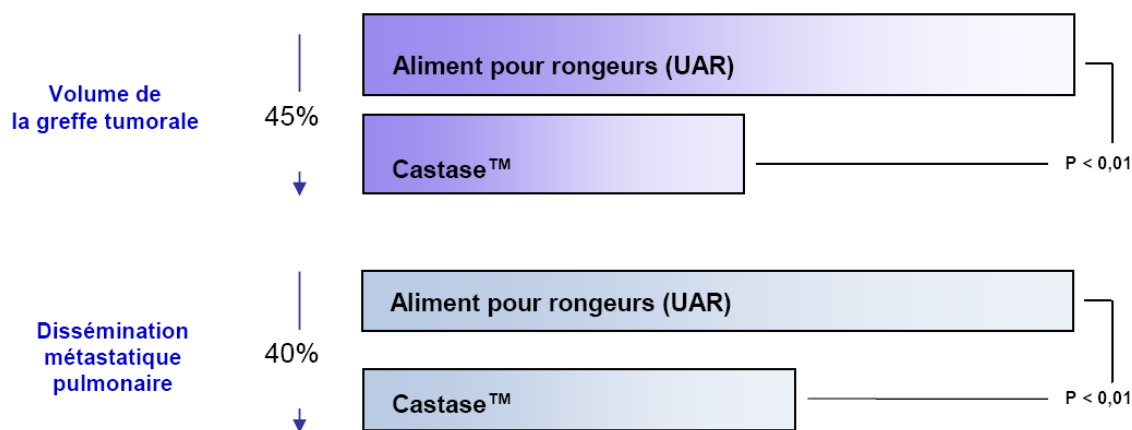
Le groupe de recherche en thérapeutique anticancéreuse (GRETAC) a réalisé des études précliniques pour démontrer l'intérêt thérapeutique des premières recherches sur les polyamines. Elles ont consisté à inhiber l'ornithine décarboxylase grâce au difluorométhylornithine (DFMO) afin de bloquer la synthèse des polyamines, cependant la prolifération tumorale continuait. Ceci a mis en évidence l'apport intestinal des polyamines. Ainsi il a été démontré *in vivo* que la prolifération des cellules cancéreuses était surtout dépendante des polyamines apportées par l'alimentation.

Deux stratégies ont été mises en place :

- conception de molécules capables de modifier le métabolisme des polyamines dans les cellules cancéreuses : élaboration de drogues silylées
- réduction des apports exogènes de polyamines grâce à une alimentation pauvre en polyamines (soluté « Castase® ») : utilisation de rats « Copenhague » ayant subi une greffe tumorale sous cutanée de cellules d'adénocarcinome (Dunning MAT-Lyly). Ils étaient nourris *ad libitum* durant trois semaines par une alimentation pour rongeur (UAR) ou par du soluté « Castase® »

Ces deux stratégies ont démontré que la réduction de la consommation de polyamines entraîne une réduction de la progression tumorale. (45).

Dans le cadre de la seconde stratégie, une réduction de la croissance tumorale primitive et de sa dissémination métastatique a été observée :



La consommation d'une alimentation à très faible teneur en polyamines réduit en moyenne
- de 45 % la croissance de la greffe tumorale, et
- de 40 % la dissémination métastatique pulmonaire.

(Brevets WO 95/00041 et WO 95/00042).

(Cancer Res., 1990, 50, 5077-5083 ; J. Urology, 1991, 146, 1408-1412 ; Urol. Res., 1996, 24, 93-99 ; Brit. J. Cancer, 1997, 76, 365-370).

Figure 5 : Impact de Castase® sur la croissance tumorale et la dissémination métastatique pulmonaire (45).

9.3 Intérêt d'un régime pauvre en polyamines sur différents types de douleur

9.3.1 Sur la douleur inflammatoire et l'association d'analgésiques

Cette étude est menée par le GRETAC de Rennes.

Des rats Sprague Dowley mâles sont utilisés et scindés en deux groupes :

- le premier est nourri avec une alimentation normale (avec polyamines : putrescine : 54mg/kg, spermidine : 27 mg/kg, spermine : 7 mg/kg, cadavérine : 37 mg/kg)
- le second est nourri avec une alimentation contenant moins de 10 µg/kg, durant 4 jours. (4).

Ainsi, seul l'apport exogène de polyamines est contrôlé.

Le but de cette étude est d'évaluer la douleur dans des modèles expérimentaux classiques reposant sur l'injection de carragénine.

Quatre lots d'animaux sont étudiés :

- injection de carragénine (mélanges de polysaccharides sulfatés extraits d'algues rouges) provoquant une douleur inflammatoire
- injection de carragénine et injection de bupivacaïne (1,25 mg) bloquant le nerf sciatique
- injection de carragénine et injection de Naloxone (1mg/kg)
- injection de carragénine et injection de kétamine (10 mg/kg)

Une mesure du rythme cardiaque est effectuée lors de l'injection de carragénine et de bupivacaïne. (4).

L'intensité de la douleur est évaluée grâce au test de pression de Randall Sellito.

Une pression est exercée au niveau des pattes arrières de façon progressive sur une patte prise entre une surface et une pointe émoussée. L'instrument exerce une force croissante et régulière (16g par seconde, maximum 400g dans cette étude) sur la patte arrière du rat jusqu'à ce que celui-ci ait une réaction de tressaillement. L'opérateur relâche alors la commande pour stopper la pression. L'électronique mesure l'intervalle de temps écoulé entre le début de l'expérience et l'interruption par l'opérateur, et convertit le temps en force *via* le taux d'augmentation constant.

Dans le cas de l'injection seule de carragénine, les résultats montrent une hypoalgésie bilatérale chez les rats sous régime, de la 2^{ème} à la 25^{ème} heure :

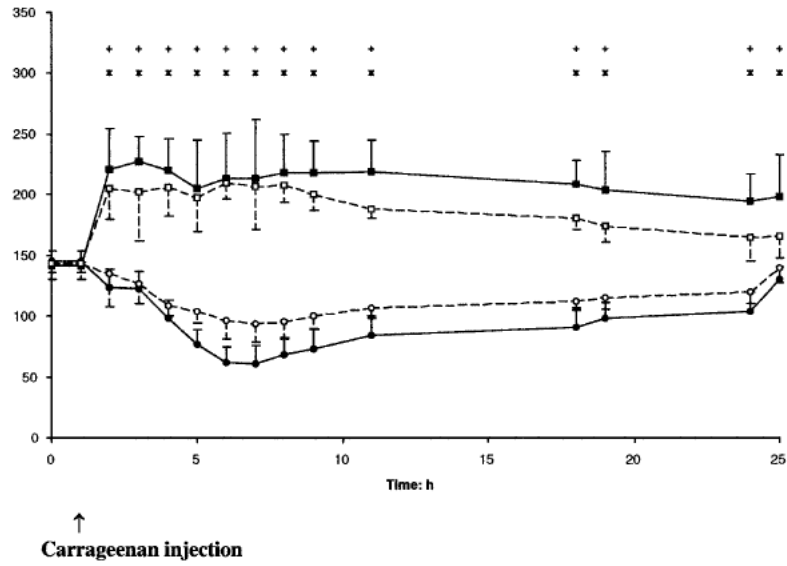


Figure 1. Time course of mean (\pm sd) withdrawal thresholds to pressure tests before (h 0 and h 1) and after (h 2 to h 25) carrageenan (Car) injection on the ipsilateral paw to Car injection and on the contralateral paw. For the control group receiving a normal synthetic diet (group Car): right paw (ipsilateral to carrageenan injection: ● and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection: ○ and discontinuous line) were evaluated. For the group receiving a synthetic polyamine-deficient diet (group Car-Def): right paw (ipsilateral to Car injection; ■ and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection; □ and discontinuous line) were evaluated. $n = 15$ in each group. * $P < 0.01$ control vs deficient for ipsilateral paw; + $P < 0.01$ control vs deficient for contralateral paw.

Figure 6 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection seule de carragénine. (4).

Cependant, le régime n'a aucun effet sur l'œdème provoqué par l'injection.

Dans le cas de l'injection de carragénine couplée à l'injection de bupivacaïne, une hypoalgésie équivalente est observée chez les rats sous régime est observée. (4).

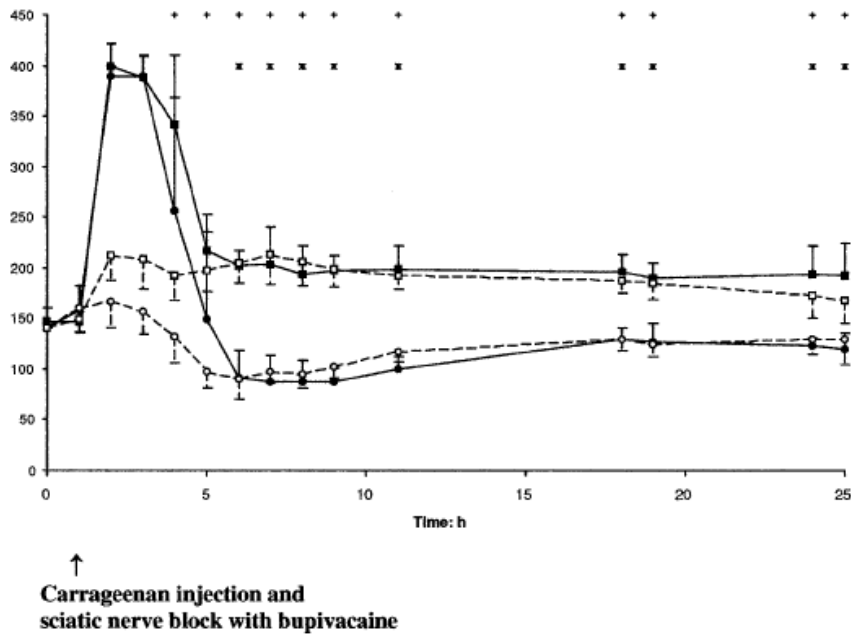


Figure 3. Effect of sciatic nerve block. Time course of mean (\pm SD) withdrawal thresholds to pressure tests before (h 0 and h 1) and after (h 2 to h 25) carrageenan (Car) injection and sciatic nerve block with bupivacaine on the ipsilateral paw to Car injection and on the contralateral paw. For the control group receiving a normal synthetic diet (group CarB): right paw (ipsilateral to Car injection: ● and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection: ○ and discontinuous line) were evaluated. For the group receiving a synthetic polyamine-deficient diet (group CarB-Def): right paw (ipsilateral to Car injection: ■ and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection: □ and discontinuous line) were evaluated. $n = 15$ in each group. * $P < 0.01$ control vs deficient for ipsilateral paw; + $P < 0.01$ control vs deficient for contralateral paw.

Figure 7 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine et de bupivacaine. (4).

Le blocage du nerf sciatique n'altère en rien l'effet hypoalgésique chez les rats sous régime.

Une mesure du rythme cardiaque est effectuée dans ce cas :

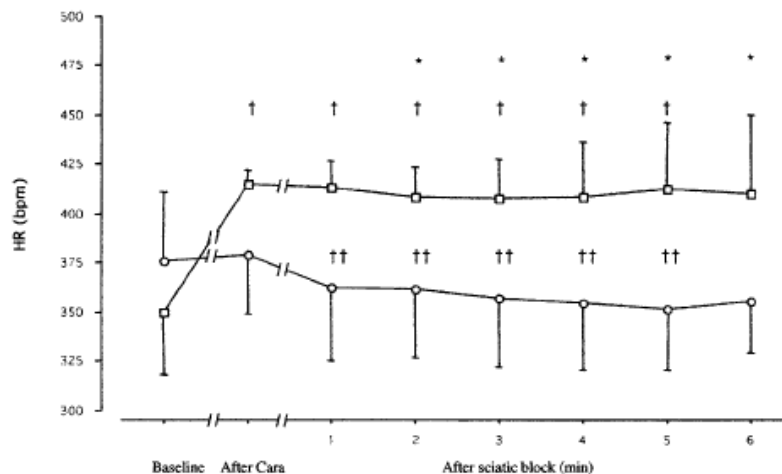


Figure 2. Time course of mean heart rate (\pm SD) before and after carrageenan injection for the control group receiving a normal synthetic diet (□) and deficient group receiving a synthetic polyamine-deficient diet (○). †Before and after carrageenan injection in control group: $P < 0.05$; ††before and after carrageenan injection in deficient group: $P < 0.05$; *control group vs deficient group: $P < 0.05$.

Figure 8 : Mesure du rythme cardiaque dans le cas d'une injection de carragénine et de bupivacaine. (4).

Le rythme cardiaque n'est pas modifié par rapport à la valeur de base avant l'injection de carragénine. Il reste stable après l'injection de carragénine chez les rats sous régime alors que celui des rats témoins augmente. Le blocage du nerf sciatique entraîne une diminution du rythme chez les rats sous régime. Ceci suggère une action centrale du régime car le blocage du nerf sciatique ne peut pas à lui seul expliquer l'augmentation du rythme cardiaque chez les rats témoins et la diminution du rythme cardiaque chez les rats sous régime.(4).

Dans le cas de l'injection de carragénine couplée à l'injection de naloxone, une diminution de l'hypoalgésie beaucoup plus importante est mesurée chez les rats sous régime par rapport aux rats témoins.

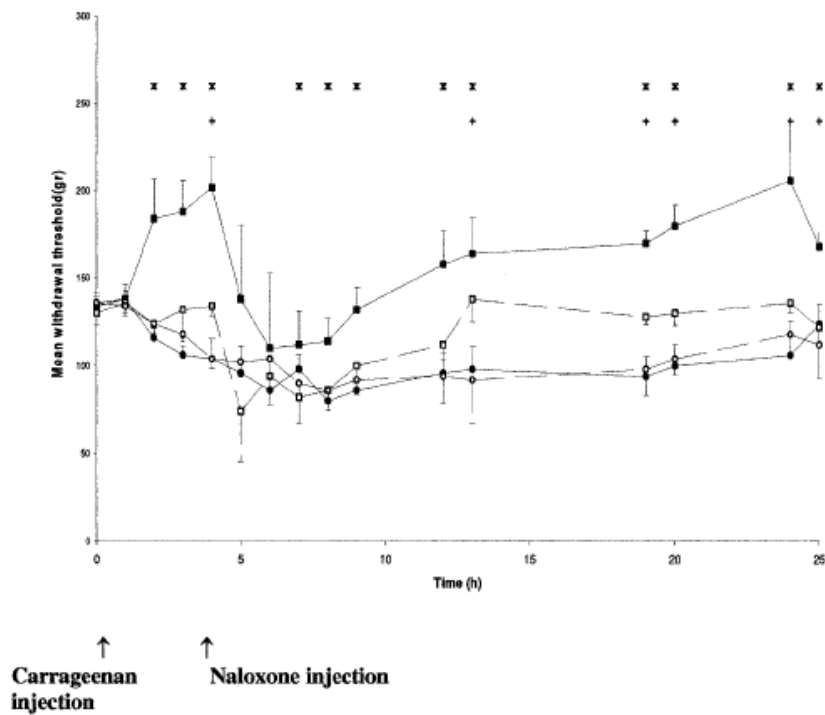


Figure 4. Effect of naloxone. Time course of mean (\pm sd) withdrawal thresholds to pressure tests before (h 0 and h 1) and after (h 2 to h 25) carrageenan (Car) injection and after subcutaneous injection of naloxone (h 4) on the ipsilateral paw to Car injection and on the contralateral paw. For the control group receiving a normal synthetic diet (group CarN): right paw (ipsilateral to Car injection: ● and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection: ○ and discontinuous line) were evaluated. For the group receiving a synthetic polyamine-deficient diet (group CarN-Def): right paw (ipsilateral to Car injection; ■ and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection; □ and discontinuous line) were evaluated. $n = 15$ in each group. * $P < 0.01$ control vs deficient for ipsilateral paw; + $P < 0.01$ control vs deficient for contralateral paw (carrageenan injection).

Figure 9 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine couplée à une injection de Naloxone. (4).

L'effet analgésique du régime est inversé de la 3^{ème} à la 12^{ème} heure puis l'hypoalgésie réapparaît de la 13^{ème} à la 25^{ème} heure. Ainsi, le régime potentialise les effets de la naloxone. (4).

Les observations, dans le cas de l'injection de carragénine couplée à celle de la kétamine, sont identiques.

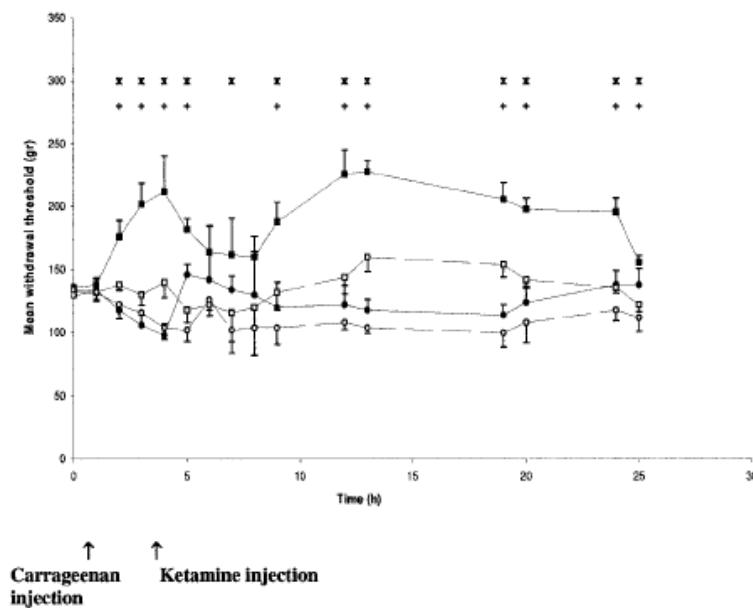


Figure 5. Effect of ketamine. Time course of mean (\pm SD) withdrawal thresholds to pressure tests before (h 0 and h 1) and after (h 3 to h 25) carrageenan (Car) injection and after subcutaneous injection of ketamine (h 4) on the paw ipsilateral to Car injection and on the contralateral paw. For the control group receiving a normal synthetic diet (group CarK): right paw (ipsilateral to Car injection: ● and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection: ○ and discontinuous line) were evaluated. For the group receiving a synthetic polyamine-deficient diet (group CarK-Def): right paw (ipsilateral to Car injection; ■ and continuous line) and left paw (contralateral to Car injection; □ and discontinuous line) were evaluated. $n = 15$ in each group. * $P < 0.01$ control vs deficient for ipsilateral paw; + $P < 0.01$ control vs deficient for contralateral paw (carrageenan injection).

Figure 10 : Evaluation de la douleur dans le cas d'une injection de carragénine couplée à une injection de kétamine. (4).

D'autres études montrent que l'hypoalgésie induite par le régime semble s'expliquer par son action sur les récepteurs aux opiacés et au NMDA. Le récepteur au NMDA est activé et inhibé par les polyamines. En effet, le récepteur est composé de deux sous-unités NRB1 et NR2B. Les polyamines, en se fixant sur leur site, vont induire la phosphorylation de la sous-unité NR2B et par conséquent activer le récepteur. Il est impliqué dans les phénomènes algiques. Son inhibition provoque une analgésie. (4).

Ainsi, le régime a un réel effet analgésique sur la douleur inflammatoire. Les résultats concordent avec ceux obtenus lors de la combinaison d'un régime et d'une décontamination totale en polyamines (décontamination gastro-intestinale et inhibition de l'ornithine décarboxylase).

L'hyperalgésie postopératoire peut être traitée par la mise en place d'un régime. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'élucider le mécanisme d'action du régime sur la douleur. (4).

9.3.2 Sur différentes types de douleur et l'association d'analgésiques :

Une autre étude (7) menée par le GRETAC, traitant de l'influence du régime sur différents modèles de douleur : neuropathique, inflammatoire, non nociceptive, chirurgicale, et sur l'effet pharmacologique de différents analgésiques a mis en évidence la relation entre l'augmentation de la phosphorylation de la sous-unité NR2B du récepteur au NMDA et l'hyperalgésie inflammatoire après injection de carragénine. Le régime a un effet préventif sur ce type de douleur. De plus, le régime restaure l'effet analgésique de la morphine sur les douleurs neuropathiques et arthritiques à de faibles doses.

Le régime va moduler négativement le récepteur au NMDA en présence d'un stimulus nociceptif.

Ceci confirme l'intérêt du régime en postopératoire. (4).

9.4 Essai clinique en phase I : Intérêt d'un régime pauvre en polyamines chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses et échappant à tout traitement

Des patients, âgés de 68+/- 10 ans, atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses échappant à tout traitement, sont choisis pour cette étude. Un régime alimentaire leur est imposé durant 6 mois, 5 jours par semaine, ainsi qu'un traitement de décontamination partielle du tractus intestinal afin d'éliminer les bactéries produisant des polyamines. Le traitement est composé de 750 mg de Néomycine et de 600 mg de Nifuroxazide. (2).

Pour établir un régime pauvre en polyamines, il est nécessaire d'analyser chaque aliment afin d'évaluer sa teneur en polyamines. Grâce aux méthodes d'analyse telles que la chromatographie liquide haute pression, la spectrométrie de masse, on obtient des tableaux de ce type :

Table 1. Polyamine contents in meats ($n = 14$)

	Putrescine (1)	Cadaverine (2)	Spermidine (3)	Spermine (4)	Total (1 + 2 + 3 + 4)
Diced bacon	3	12.1 ± 0.1	7.0 ± 0.1	26.3 ± 0.1	48.3
Toulouse sausage	3	1	16.3 ± 0.2	46.2 ± 0.3	66.5
Spicy sausage (merguez)	8.1 ± 0.1	1	12.2 ± 0.1	48.3 ± 0.4	69.6
Chipolata	3	1	24.2 ± 0.2	50.3 ± 0.5	78.5
Frankfurter sausage	11.1 ± 0.1	14.2 ± 0.2	27.0 ± 0.2	31.1 ± 0.2	83.4
Pork (roast)	4	3	9.3 ± 0.1	72.3 ± 0.2	88.6
Turkey (wing)	14.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	10.1 ± 0.1	68.3 ± 0.4	94.5
Ox tongue	12.1 ± 0.1	1	45.2 ± 0.3	43.2 ± 0.2	101.5
Chicken (leg)	12.2 ± 0.1	bdl	92.1 ± 0.3	8.1 ± 0.1	112.1
Rabbit (leg)	5.1 ± 0.1	1	52.2 ± 0.3	76.3 ± 0.5	134.6
Veal	41.5 ± 2.1	1	27.4 ± 0.7	100.6 ± 0.7	169.4
Lamb	8.2 ± 0.1	bdl	39.7 ± 0.7	131.3 ± 2.1	178.3
Chicken (wing)	8.0 ± 0.2	bdl	64.3 ± 0.9	114.7 ± 2.2	186.9
Beef	30.5 ± 0.1	bdl	17.5 ± 0.4	140.8 ± 2.1	187.7

Values expressed in nmol/g ± SD. *Bdl* Below detection limits

Tableau XI : Dosage des polyamines dans différentes viandes. (2).

Les aliments sont classés en trois groupes :

- groupe I : aliments contenant moins de 100 nmol/g de polyamines
- groupe II : aliments contenant entre 101 et 200 nmol/g de polyamines
- groupe III : aliments contenant plus de 201 nmol/g de polyamines

Les aliments du groupe I sont autorisés tous les jours, ceux du groupe II quatre fois par jour et ceux du groupe III sont interdits.

Durant cette étude, les patients poursuivent leur traitement habituel : radiothérapie, chimiothérapie (cyclophosphamide, mitoxantrone, docetaxel).

Plusieurs paramètres sont évalués :

- le poids
- 60 paramètres biologiques dont : taux de PSA, hémoglobine, globules blancs, plaquettes, protéines du sérum
- 26 paramètres immunologiques
- Le score de douleur selon les critères de l'EORTC : grade 0 : pas d'antalgique, grade 1 : antalgique non morphinique occasionnellement, grade 2 : antalgique

non morphinique régulièrement, grade 3 : antalgique morphinique occasionnellement, grade 4 : antalgique morphinique régulièrement

- La qualité de vie, selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) : grade 0 : activité normale sans restriction, grade 1 : effort physique restreint mais capable d'accomplir un travail peu fatiguant, grade 2 : capable de s'occuper de soi mais incapable de faire un travail quelconque, grade 3 : capable de s'occuper de soi de manière limitée et alitement plus de la moitié du temps, grade 4 : incapable de prendre soin de soi et alitement toute la journée. (2).

Table 14. Body weight (kg), performance WHO status, pain EORTC status, serum hemoglobin (g/dl), white blood cell count (/ml), serum protein (g/l), Alkaline phosphatases (U.I), erythrocyte spermidine (Sd), spermine (Sm) (nmol/8.10⁹ erythrocytes) and PSA (ng/ml) level results. Mean values \pm SD

	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M36	M42
<i>n</i>	33	33	27	20	14	11	8	4
Weight	71 \pm 12	74 \pm 12	76 \pm 12	80 \pm 10	80 \pm 11	77 \pm 12	78 \pm 10	77 \pm 11
WHO	0.5 \pm 0.7	0.3 \pm 0.6	0.5 \pm 0.8	0.8 \pm 1*	0.4 \pm 0.8	0.3 \pm 0.5	0.5 \pm 0.8	1.5 \pm 2
EORTC	0.8 \pm 1.2	0.8 \pm 1.2	0.4 \pm 0.8*	1.3 \pm 1.4*	0.6 \pm 1	0.6 \pm 0.8	1 \pm 1.4	0.25 \pm 0.5
Hb	11.8 \pm 1.6	11.6 \pm 2	11.8 \pm 2	11.7 \pm 2	12.3 \pm 2	13 \pm 1.5	12.5 \pm 2	12.6 \pm 2
WBC	6850	6560	6842	5730	6519	5667	5528	5600
Proteins	66 \pm 6	65 \pm 8	66 \pm 8	65 \pm 7	66 \pm 9	70 \pm 8	70 \pm 3	70 \pm 3
A.P	220 \pm 222	328 \pm 200	377 \pm 600	118 \pm 151	79 \pm 27	93 \pm 55	192 \pm 319	80 \pm 20
Sd	8.7 \pm 5	7.4 \pm 4	7.2 \pm 3	7 \pm 3	7 \pm 2	8 \pm 2.6	8.4 \pm 3	9 \pm 2
Sm	4.3 \pm 3	4.4 \pm 5	3.7 \pm 2	2.4 \pm 1.5	2.3 \pm 1	3.1 \pm 1	2.8 \pm 0.7	2.8 \pm 0.5
PSA	260 \pm 790	500 \pm 1500	374 \pm 1360	443 \pm 1660	69 \pm 89	31 \pm 60	30 \pm 32	36 \pm 39
median	30	51*	29*	34*	28*	14*	10	60

* $p < 0.05$ for paired values compared with M0 values

Tableau XII : Evaluation de l'impact du régime pauvre en polyamines sur différents paramètres. (2) ;

Les résultats montrent que les valeurs biologiques ne varient pas, sauf le taux de PSA qui a chuté. La qualité de vie et le score de douleur sont améliorés. Les scores de l'OMS diminuent lentement car des patients ayant un taux de PSA élevé mais non symptomatique ont été inclus.

Les effets indésirables observés au cours de l'étude sont liés au traitement de décontamination partielle intermittente. Certains patients ont du arrêter le traitement et par conséquent ont été exclu de l'étude.

A l'issu de cette étude, on a pu constater un ralentissement de la croissance tumorale en complément d'une chimiothérapie.

L'observance des patients a été améliorée au cours de l'étude et certains patients ont désiré prolonger la durée du régime. (2).

9.5 Essai clinique en phase II

Il a été lancé fin 2008 et a ciblé des patients atteints de cancers digestifs et gynécologiques. Le soluté Castase® est couplé à un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Les résultats sont attendus pour fin 2010. L'objectif est de constater un ralentissement de la croissance tumorale, d'observer la tolérance et l'efficacité induites par l'association du programme nutritionnel à très faible teneur en polyamines et d'une chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie avec amélioration au niveau de la qualité de vie, des douleurs et le suivi des modifications nutritionnelles et immunologiques.

Ce nouveau principe thérapeutique limite la progression de la maladie en vue d'augmenter l'espérance de vie. (39).

9.6 Fondation de Nutrialys Medical Nutrition

Cette société a été créée en 2006, elle commercialise l'ADDFMS Castase®, destiné à couvrir les besoins nutritionnels de patients atteints de cancer et à réduire la consommation de polyamines, facteur de croissance tumorale.

La législation n'impose pas aux ADDFMS une autorisation de mise sur le marché (AMM) de type médicament. Les essais cliniques sont réalisés dans le but d'informer au mieux le corps médical.

Castase® se présente sous forme de solutés normocaloriques et hypercaloriques. Ils ont une faible teneur en polyamines, sont riches en oméga 3 et sont sans gluten ni lactose. (45).



Composition du soluté normocalorique :

Boisson Normocalorique Normoprotéiné	Par canette de 250 ml
<i>Energie</i>	265 Kcal
<i>Concentration énergétique</i>	1,06 Kcal/ml
<i>Protéines</i>	10 g
<i>Lipides</i>	11,25 g
<i>Glucides</i>	30 g
<i>Fibres</i>	4,5 g
<i>Arômes</i>	Biscuit, Fraise, Café, Légumes du Soleil

Tableau XIII : Informations sur le soluté Castase® normocalorique. (45).

Composition du soluté hypercalorique :

Boisson Hypercalorique Hyperprotéiné	Par canette de 250 ml
<i>Energie</i>	400 Kcal
<i>Concentration énergétique</i>	1,51 Kcal/ml
<i>Protéines</i>	20 g
<i>Lipides</i>	17 g
<i>Glucides</i>	45 g
<i>Fibres</i>	4,5 g
<i>Arômes</i>	Vanille, Chocolat

Tableau XIV : Informations sur le soluté Castase® hypercalorique. (45).

Le programme nutritionnel se déroule en deux phases sur une période de trois semaines :

- Première phase : elle dure 14 jours : le patient doit consommer uniquement des solutés, seul le petit déjeuner peut varier : thé, café, pain blanc, biscotte, beurre,

pétales de maïs, riz soufflé. Cette phase est destinée à baisser le taux de polyamines dans l'organisme.

- Seconde phase : elle dure 21 jours : le patient consomme des solutés et des aliments pauvres en polyamines selon le guide nutritionnel de Nutrialys. Cette phase est destinée à maintenir un taux faible de polyamines et reprendre une alimentation solide. (45).

Extrait du guide nutritionnel de Nutrialys :

	<u>EXEMPLES D'ALIMENTS PAUVRES EN POLYAMINES</u>	<u>EXEMPLES D'ALIMENTS RICHES EN POLYAMINES</u>
Poissons, coquillages et crustacés	Cabillaud, Colin, Crevettes, Filet de hareng fumé, Languoustine, Sardine, Thon.	Caviar, Crabe (pince), Huître, Moule, Noix Saint-Jacques
Viandes, volailles	Porc, Lardons, Saucisse de Toulouse.	Rognons (veau)
Charcuterie	Rillettes de porc, Potrine de lard, Roti de porc, Jambon blanc.	Pâté de foie de canard, Rosette, Terrine de foie de porc
Légumes	Olive noire, Carotte, Asperge, Artichaud (cœur), Haricots verts et rouges.	Aubergine, Brocolis, Champignon, Choux fleur, Courgette, Lentille verte, Petit pois, Pois chiche, Petit pois, Petit pois/carotte, Ratatouille
Fromages	Camembert pasteurisé, Emmental, Mozzarella, Brie pasteurisé.	Cantal doux avec croûte, Comté, Roquefort, Saint Nectaire.
Fruits	Ananas, Kiwi, Pêche, Poire, Prune, Raisin, Pomme, Abricot sec.	Banane, Orange, Pistache grillée, Reine Claude
Boissons	Café, Cidre, Eau minérale, Limonade, Champagne, Bière, Porto, Whisky.	Jus d'ananas, Mélange multifruit
Aliments en conserve	Thon, Cassoulet, Haricots verts, Compote de pomme.	Choucroute, Cornichon en conserve

Tableau XV : Classification des aliments pauvres et riches en polyamines. (45).

Les solutés sont délivrés uniquement sous stricte indication et surveillance médicales. La durée du programme est établie par le médecin. Ils sont pris en charge à 50% par la sécurité sociale.

Deux brevets français ont été déposés : FR2858281 et FR27064, avec extension en cours en Europe et au Canada. (45).

10 Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : GAY Pauline

TITRE : APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'ALIMENTATION : EXEMPLE D'UN NOUVEL ALIMENT DIETETIQUE DESTINE A DES FINS MEDICALES SPECIALES ET DEVELOPPEMENT DES ALIMENTS FONCTIONNELS

Il y a une trentaine d'années, si l'on avait dû traiter des rapports entre l'alimentation et la santé, on aurait probablement donné des conseils pour éviter quelques aliments comme le sel ou certaines graisses animales.

Traiter cette question aujourd'hui est infiniment plus complexe. Pour y parvenir, il conviendrait à la fois :

- d'aborder des problèmes de santé publique notamment ceux liés au vieillissement des populations,
- de décrire l'évolution des pratiques alimentaires,
- de faire état des données scientifiques récentes qui restent d'ailleurs dans certains domaines très limitées, certains scientifiques n'hésitant pas à affirmer que la nutrition en est à l'âge de pierre,
- et de donner les chiffres actuels et les prévisions de cette zone économique à forte valeur ajoutée qui dynamise depuis ces dernières années le marché de l'agroalimentaire traditionnellement décrit comme fermé et à faible marge.

Il n'est donc pas étonnant que dans un tel contexte, les grands industriels aient élargi leur offre dans le domaine nutritionnel en espérant ouvrir de nouveaux marchés aboutissant à l'émergence de produits tant dans le domaine alimentaire avec les aliments fonctionnels accessibles à toute la population sans condition particulière, que dans le domaine médical avec les ADDFMS dont l'accès est restreint.. Cette diversification de l'offre a vu le jour et s'est intensifiée avant même que l'environnement réglementaire permettant leur mise sur le marché n'ait lui-même évolué.

Ces produits nécessitent pourtant des réglementations spécifiques car ils se situent à la frontière de deux domaines distincts : l'aliment et le médicament. La législation actuelle ne

les considère pas comme des médicaments car ils n'ont pas de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies.

Pourtant l'arrivée des aliments fonctionnels est destinée à répondre aux attentes de la population désirant mieux s'alimenter afin de réduire l'incidence de maladies comme le cancer, le diabète, l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires...

Il convient de souligner que les traitements de ces maladies, bien que leur efficacité soit démontrée, sont diabolisés par la population. Les patients ne veulent pas voir leur quotidien bousculé par la prise d'un traitement et la mauvaise observance peut diminuer leur efficacité thérapeutique.

L'alimentation seule ne peut pas prévenir ou guérir des maladies mais une alimentation adaptée à une pathologie particulière peut permettre une meilleure prise en charge de la pathologie en répondant à des besoins nutritionnels particuliers, en étant associée à un traitement médicamenteux.

Nous avons, dans ce travail décrit les réformes de la réglementation liée à la commercialisation de ces produits. Nous devons nous interroger sur la pertinence de cette réglementation. Les exemples que nous avons développé tendent à démontrer qu'elle doit encore considérablement évoluer pour répondre d'une part à des besoins de validation scientifique des allégations proposées par les industriels et à des besoins évidents de données sur la sécurité qui ne semble que très peu prise en compte dans les études aujourd'hui. Des questions comme celle de la quantification de l'effet, la notion de dose efficace fondamentale dans le secteur pharmaceutique semble très absente des études menées sur ces produits. Les mélanges commercialisés ont d'ailleurs souvent des teneurs en produit potentiellement actif très variables. Plus grave peut être, l'évaluation de l'effet à long terme d'une consommation excessive de produits enrichis est au mieux peu étudiée et n'est souvent pas présentée dans les dossiers. Sur ces points au moins, la rédaction de lignes directrices sur les tests à effectuer devrait, à l'image de celles qui existent dans le domaine pharmaceutique, être initiée.

Nous avons par ailleurs décrit comment l'ADDFMS Castase® permettait d'améliorer la qualité de vie et d'augmenter l'espérance de vie des patients cancéreux, en plus de son apport nutritionnel adapté à cette pathologie.

Avec ce type de résultats et des études menées très proches de celles mises en œuvre pour la commercialisation d'un médicament, les ADDFMS s'éloignent du ressort de l'AFSSA

pour se rapprocher de ceux de l'AFSSAPS. Il est donc nécessaire que l'AFSSAPS retrouve ses compétences d'autrefois.


Il est aujourd'hui acquis que l'avenir sera florissant pour ce type de produits. L'industrie tant agroalimentaire que pharmaceutique, les nutritionnistes, les scientifiques devront unir leur force pour démontrer leur efficacité et leur innocuité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

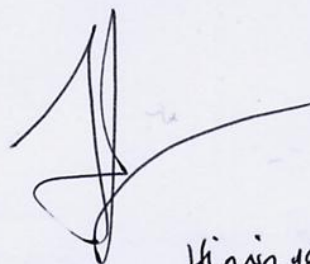
Grenoble, le 27 Nov 2009

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE


Pr. Rénée GRILLOT
Directeur UFR Pharmacie
UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER





Hervé Favre

11 Bibliographie

Articles de périodiques:

1- Catros-Quemener V, Chamaillard L, Bouet F. Les polyamines : rôle diagnostique et cibles thérapeutiques en cancérologie. *Medecine/Sciences*, 1999, 15 : 1078-85.

2- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux J.-P. 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 : 203-212.

3- Cuvelier C, Cabaraux J.-F, Dufrasne I, Hornick J.-L, Istasse L. Acides gras : nomenclature et sources alimentaires. *Ann.Méd.Vét*, 2004, 148 : 133-140.

4- Estebe JPCH, Legay F, Gertili M, Wodey E, Leduc C, Ecoffey C, Moulinoux JP. An evaluation of a polyamine deficient diet for the treatment of inflammatory pain. *The International Anesthesia Researched Society*, 2006, 102: 1781-8.

5- Maczurek A, Hager K, Kenklies M *et al.* Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Elsevier*, 2008, 1464.

6- Ridinger M. Nutraceuticals: miracle or meme. *Nature*, 2007, vol 82, n°4.

7- Rivat C, Richebé P, Laboureyras E, *et al.* Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity. *Pain*, 2008, 125-137

8- Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on plant sterols and lower/reduced blood cholesterol reduced the risk of heart disease. *The EFSA Journal*. 2008, 781, 1-2.

9- Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from SeCure Pharmaceuticals Ltd on Femarelle® and bone mineral density. *The EFSA Journal*. 2008, 785, 1-10.

10- Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Bioserae on NeoPuntia® and improvement of blood lipid parameters associated with cardiovascular risks, especially HDL-cholesterol. *The EFSA Journal*. 2008, 788, 1-2.

11- Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition, and Allergies on a request from Pierre Fabre Dermo Cosmétique on Elancyl Global Silhouette® and the regulation of body composition from people with light to moderate overweight. *The EFSA Journal*. 2008, 789, 1-2.

12- Van der Voet GB, Sarafanov A, Todorov T, *et al.* Clinical and analytical toxicology of dietary supplements: a case of study and a review of the literature. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 125: 1-12.

Ouvrages :

13- SEIGNELET Jean. *L'alimentation ou la troisième médecine*. 5^{ème} édition. Paris : François Xavier de Guilbert, 2009, 660 p.

Textes officiels :

14- Directive 79/112/CEE du 18 décembre 1978, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard, au Journal Officiel du 8 février 1979.

15- Directive 89/398/CEE du 3 mai 1989, modifiée en 99/48/CEE, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière, au Journal Officiel le 8 juillet 1999.

16- Directive 92/59/CEE du 29 juin 1992, relative à la sécurité générale des produits, au Journal Officiel le 11 août 1992.

17- Directive 99/21/CEE du 25 mars 1999 relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, au Journal Officiel le 7 avril 1999.

- 18- Directive 2001/95/CEE du 3 décembre 2001, relative à la sécurité générale des produits, au Journal Officiel le 15 janvier 2002.
- 19- Article D-322-1 du 10 avril 2004 du Code de la sécurité sociale
- 20- Article L-793-1 du 1^{er} janvier 2002 du Code de Santé Publique
- 21- Article L-5000-1 du 1^{er} novembre 2005 du Code de Santé Publique
- 22- Article L-5111-1 du 27 février 2007 du Code de Santé Publique.
- 23- Article L-5137-1 du 27 avril 2007 du Code de Santé Publique.
- 24- Article L-5137-2 du 27 avril 2007 du Code de Santé Publique.
- 25- Article L-5311-1 du 21 juillet 2009 du Code de Santé Publique.
- 26- Article R-5104-5 du 27 juillet 1995 du Code de Santé Publique.
- 27- Décret n°91-827 du 29 août 1991, modifié le 17 novembre 2001, relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (Journal Officiel 20 décembre 2001).
- 28- Décret n°2006/352 du 20 mars 2006, relatif aux compléments alimentaires (Journal Officiel 25 mars 2006).
- 29- Règlement n°1924/2006 du 20 décembre 2006, concernant les allégations nutritionnelles de santé portant sur les denrées alimentaires (Journal Officiel 30 décembre 2006).

Sites internet :

- 30- ADDFMS, www.has-sante.fr, consulté le 10 octobre 2009.
- 31- ADDFMS, www.afssa.fr, consulté le 10 octobre 2009.
- 32- ADDFMS, www.afssaps.fr, consulté le 10 octobre 2009.
- 33- ADDFMS: www.ressources.ensp.fr/2003, consulté le 10 octobre
- 34- ADDFMS du laboratoire Abbott : www.pharmaxie.com/Abbott.france, consulté le 27 novembre
- 35- ADDFMS du laboratoire Fresenius Kabi: www.fresenius-kabi.fr, consulté le 27 novembre
- 36- ADDFMS du laboratoire Nestlé : www.pharmaxie.com/Nestle.clinical.nutrition, consulté le 27 novembre
- 37- ADDFMS du laboratoire Novartis : www.novartis.fr, consulté le 27 novembre
- 38- ADDFMS du laboratoire Nutricia : www.nutriciaclinical.be/product , consulté le 27 novembre
- 39- ANC, www.afssa.fr, consulté le 5 octobre.

- 40- Aliments fonctionnels : www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nhp_at_a_glance_f.html, consulté le 20 août 2009.
- 41- Aliments fonctionnels : www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/mono, consulté le 20 août 2009.
- 42- Aliments fonctionnels : www.hc-sc.ca/food-aliment/ns-sc/ne-en/health_claims_allegations_santé/f_nutra_func_foods.html, consulté le 20 août 2009.
- 43- Catégories d'ADDFMS : www.partenairemedical.fr, consulté le 27 novembre
- 44- Codex alimentarius : www.codexalimentarius.net, consulté le 10 octobre.
- 45- Dossier de présentation Nutrialys : www.bretagne-valorisation.fr, consulté le 4 octobre
- 46- Législation des ADDFMS : www.legifrance.gouv.fr, consulté le 9 octobre 2009
- 47- Office des produits nutritionnels. www.cfsan.fda.gov/dms/onplds.html, consulté le 25 août 2009.
- 48- Phénylcétonurie : www.club-metabolique.fr, consulté le 18 novembre.
- 49- Produits de santé : www.has.fr, consulté le 9 octobre
- 50- Vitamines, minéraux, oligoéléments : www.e-sante.fr, consulté le 6 octobre.
- 51- Vitamines et minéraux : www.vitamines-info.nl, consulté le 6 octobre.

12 Annexes

Population /vitamines	C en mg	B1 en mg	B2 en mg	B3 en mg	B5 en mg	B6 en mg	B8 en µg	B9 en µg	B12 en µg	A en µg	E en mg	D en µg	K en µg
Nourrisson	50	0,2	0,4	3	2	0,3	6	70	0,5	350	4	20-25	5-10
1 à 3 ans	60	0,4	0,8	6	2,5	0,6	12	100	0,8	400	6	10	15
4 à 6 ans	75	0,6	1	8	3	0,8	20	150	1,1	450	7,5	5	20
7 à 9 ans	90	0,8	1,3	9	3,5	1	25	200	1,4	500	9	5	30
10 à 12 ans	100	1	1,4 G, 1,3 F	10	4	1,3	35	250	1,9	550	11	5	40
13 à 15 ans garçon	110	1,3	1,6	13	4,5	1,6	45	300	2,3	700	12	5	45
13 à 15 ans fille	110	1,1	1,4	11	4,5	1,5	45	300	2,3	600	12	5	45
16 à 19 ans garçon	110	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	800	12	5	65
16 à 19 ans fille	110	1,1	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	600	12	5	65
Homme adulte	110	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	800	12	5	45
Femme adulte	110	1,2	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	600	12	5	45
Personne âgée	120	1,2	1,6	14 H, 11 F	5	2,2	60	330-400	3	700 H, 600 F	20-50	10-15	70
Femmes enceintes	120	1,8	1,6	16	5	2	50	400	2,6	700 au 3 ^{ème} trim estr e	12	10	45
Femmes allaitantes	130	1,8	1,8	15	7	2	55	400	2,8	950	12	10	45

Tableau XVI: Les ANC en vitamines dans la population. (34).

13 Serment des apothicaires



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.