



AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

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

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 21 décembre 2010 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour les besoins nutritionnels de patients adultes dénutris atteints de cancer : boisson hypercalorique et hyperprotéique à faible teneur en polyamines.

Ces justificatifs, transmis à la Dgccrf par le pétitionnaire, font suite à différentes remarques formulées dans un avis de l'AFSSA (2010) concernant le produit. Ils sont soumis à l'Anses par la Dgccrf pour avis.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit se présente sous la forme d'une boisson hyperprotéique et hypercalorique à faible teneur en polyamines. Il est destiné exclusivement à l'adulte dénutri en oncologie. Sa consommation s'inscrit dans le cadre d'un programme alimentaire préconisé par le pétitionnaire, associant la consommation du produit à des aliments à faible teneur en polyamines. Il est soumis aux dispositions du décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms.

Les polyamines sont des molécules constituées d'une chaîne carbonée aliphatique possédant au moins deux fonctions amine. Elles sont présentes dans tous les organismes vivants étudiés et en particulier dans tous les phénotypes cellulaires étudiés chez les mammifères. Les trois polyamines

principales (et les plus étudiées) sont la putrescine, la spermidine et la spermine. Elles ont plusieurs origines :

- synthèse endogène par les cellules, notamment à partir de la L-ornithine, un acide aminé précurseur direct pour la synthèse séquentielle de la putrescine, puis de la spermidine, puis de la spermine ;
- synthèse par le microbiote intestinal bactérien ;
- apports alimentaires.

Les polyamines interviennent dans de nombreux phénomènes biologiques comme la stabilisation et la conformation de l'ADN, la transcription et la traduction, ainsi que dans de nombreuses fonctions membranaires. D'autre part, le catabolisme intracellulaire des polyamines peut favoriser l'apoptose cellulaire.

Dans son avis du 14 avril 2010, l'Afssa formulait plusieurs remarques, notamment relatives :

1. *A la définition de la population cible et aux besoins nutritionnels des patients ;*
2. *A la teneur en polyamines du produit ;*
3. *Aux justifications des teneurs en certaines vitamines et en fer du produit ;*
4. *A l'absence de données permettant d'évaluer les apports nutritionnels pour le programme alimentaire préconisé (apports via le produit et les aliments recommandés) ;*
5. *Aux besoins en polyamines des patients et aux conséquences physiologiques d'une déplétion du régime en polyamines ;*
6. *A l'intérêt spécifique d'une alimentation à teneur réduite en polyamines pour les patients atteints de cancer ;*

En conclusion générale, l'Afssa estimait ainsi que :

- *« Les données expérimentales et cliniques à l'appui de l'approche développée par le pétitionnaire sont insuffisantes pour établir les rôles respectifs (i) du produit évalué, (ii) du programme nutritionnel [associé], (iii) de la décontamination du microbiote intestinal et (iv) de l'inhibition de la synthèse endogène, dans la réduction de la disponibilité en polyamines au niveau des cellules cancéreuses ;*

- *L'effet de la réduction de la disponibilité en polyamines constitue un domaine de recherche encore peu documenté en cancérologie ;*

- *Les résultats observés dans certaines études in vitro et chez l'animal, présentées par le pétitionnaire, peuvent constituer des bases préliminaires encourageantes pour le développement d'essais cliniques robustes étudiant les effets et les risques potentiels d'une déplétion du régime en polyamines.*

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

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

Les compléments d'information transmis par le pétitionnaire suite à cet avis font l'objet de la présente évaluation.

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 24 février 2011, sur la base de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs.

4. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES

4.1. En ce qui concerne la définition de la population cible et des besoins nutritionnels des patients

Dans le dossier initial soumis par le pétitionnaire, le produit était présenté comme formulé pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse, en cours de traitement anti-cancer et fortement dénutries. Dans son précédent avis, l'Afssa estimait que le cancer ne pouvait pas être considéré comme une maladie homogène et que les besoins des patients différaient en fonction des pathologies cancéreuses et de leur stade d'évolution. L'Afssa estimait ainsi que les besoins nutritionnels des différents patients ciblés par le produit n'étaient pas définis avec précision.

Dans le dossier complémentaire, le pétitionnaire indique que le produit est destiné aux patients dénutris, en particulier atteints d'une pathologie cancéreuse. Il rappelle la définition de la dénutrition proposée par la Haute autorité de santé (HAS) et ses recommandations pour la prise en charge nutritionnelle des personnes dénutries. Le pétitionnaire souligne que les préconisations de la HAS en cas de dénutrition concernent également les patients dénutris atteints de cancer.

Le CES estime que le produit, du fait de sa nature hyperénergétique et hyperprotidique, répond aux besoins énergétiques et protéiques spécifiques des patients dénutris, y compris les patients dénutris atteints de cancer.

4.2. En ce qui concerne la comparaison de la teneur du produit en polyamines aux autres produits du marché

Dans son précédent avis, l'Afssa souhaitait que la teneur en polyamines du produit soit comparée à celle des autres compléments nutritionnels oraux existant sur le marché.

Le pétitionnaire présente une comparaison des teneurs en polyamines de son produit et d'autres produits hypercaloriques et hyperprotéiques disponibles sur le marché.

Le CES estime que les compléments d'information apportés par le pétitionnaire sont satisfaisants. Il ressort de l'analyse des données de dosage que la teneur en polyamines du produit est en moyenne 10 fois plus basse que celle d'autres compléments nutritionnels oraux destinés aux patients dénutris disponibles sur le marché.

4.3. En ce qui concerne l'évaluation des apports nutritionnels via le produit et le programme alimentaire préconisé

Dans son précédent avis, l'Afssa regrettait l'absence de données permettant d'évaluer les apports nutritionnels du programme alimentaire dans son ensemble (apports via le produit et les aliments préconisés).

Dans les compléments d'information qu'il soumet, le pétitionnaire propose des simulations de menus intégrant le produit et les aliments recommandés. Les apports nutritionnels quotidiens moyens pour deux semaines de ce programme alimentaire sont calculés.

Le CES estime que les données de simulation présentées par le pétitionnaire permettent d'estimer les apports nutritionnels du programme alimentaire dans son ensemble et sont satisfaisantes. Les simulations effectuées montrent que le programme alimentaire préconisé, s'il est suivi, permet un apport en protéines compris entre 17 et 19 % de l'apport énergétique total, un apport en glucides de 46 à 48 %, et un apport en lipides de 32 à 33 % (pour un apport énergétique de 2100 à 2800 kcal soit 30 à 40 kcal/kg/j pour un patient de 70 kg). Les apports en micronutriments représentent de 70 à plus de 100 % des ANC, sauf pour le fer, pour lequel les simulations indiquent un apport moindre (à partir de 56 % des ANC) ; les justificatifs concernant la teneur en fer du produit sont examinés dans le paragraphe suivant (4.4.).

4.4. En ce qui concerne les justifications des dépassements et insuffisances des teneurs en certains minéraux et vitamines du produit

Dans son précédent avis, l'Afssa estimait que les justifications des dépassements des teneurs en vitamines C, B6 et B8 d'une part, de l'insuffisance de la teneur en fer du produit d'autre part, par rapport aux valeurs définies dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms n'étaient pas recevables.

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire indique que la formulation du produit est en cours de révision : les teneurs en vitamines C, B6 et B8 seront diminuées (teneurs respectivement égales à 6,65 mg, 0,08 mg et 1 µg pour 100 kcal), et la teneur en fer sera augmentée (0,5 mg/100 kcal).

Le CES note que les nouvelles teneurs proposées par le pétitionnaire sont conformes aux valeurs fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000.

4.5. En ce qui concerne l'innocuité d'une alimentation à faible teneur en polyamines

Dans son précédent avis, l'Afssa s'interrogeait sur les besoins en polyamines des patients, les polyamines étant impliquées dans de nombreux mécanismes physiologiques (renouvellement de l'épithélium intestinal, contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, fonctions mitochondriales des entérocytes, etc.). Elle soulignait que les conséquences d'un apport très réduit en polyamines alimentaires sur les fonctions physiologiques dans lesquelles elles sont impliquées ne sont pas connues.

Dans les compléments d'informations transmis, le pétitionnaire souligne que peu de données sont disponibles dans la littérature pour quantifier la production endogène de polyamines, la production par la flore microbienne intestinale, l'apport alimentaire et l'utilisation par l'organisme des polyamines provenant de l'alimentation et de la flore intestinale. Il présente des données permettant d'apporter quelques précisions quant aux trois sources d'apports en polyamines. L'apport alimentaire a pu être estimé dans différentes populations : de 350 à 500 $\mu\text{mol/j}$ pour la population britannique (Bardocz et al., 1995) et 200 $\mu\text{mol/j}$ pour la population japonaise (Nishibori et al., 2007). Une étude chez le rat (Bardocz et al., 1990) montre par ailleurs que 23 à 47 % des polyamines d'origine alimentaire sont absorbées par l'organisme. Les niveaux de synthèse de polyamines par le microbiote intestinal et de leur utilisation par l'organisme ne sont pas connus chez l'homme. En ce qui concerne la synthèse endogène, le pétitionnaire propose une estimation de la synthèse de putrescine entre 139 et 278 $\mu\text{mol/j}$, basée sur les capacités de synthèse des organes les plus actifs (Bardocz et al., 1995). Il souligne que les résultats de cette estimation doivent être considérés avec précaution.

Par ailleurs, le pétitionnaire a considéré le taux érythrocytaire de polyamines comme marqueur potentiel des besoins en polyamines. Les données présentées indiquent que les taux érythrocytaires de spermine et de spermidine ne sont pas modifiés en cas d'apports alimentaires diminués en polyamines, ni chez le rat et la souris sains (Soda et al., 2009), ni chez l'Homme sain (Soda et al., 2009), ni chez des patients atteints de cancers. Une seule étude, réalisée chez le rat porteur d'une greffe cancéreuse, chez qui le pétitionnaire indique que les taux de polyamines sont significativement augmentés par rapport aux taux mesurés chez des rats sains, montre une diminution significative des taux érythrocytaires de putrescine (mais pas de spermidine ni de spermine) en cas d'apports alimentaires diminués en polyamines. Le pétitionnaire indique que l'augmentation des taux érythrocytaires de polyamines qu'il observe chez le rat porteur d'une greffe tumorale peut refléter le besoin accru de l'organisme en polyamines en cas de cancer, en particulier le besoin des cellules cancéreuses.

Au final, le pétitionnaire indique que la teneur en polyamines de l'alimentation ne semble pas avoir d'influence sur les taux circulants de polyamines dans un organisme sain, suggérant que l'organisme assure ses besoins *via* d'autres sources. En cas de présence de tumeur, il indique qu'une alimentation à faible teneur en polyamines permettrait de réduire les taux circulants de polyamines, qui resteraient toutefois supérieurs ou égaux aux taux circulants de base.

Pour démontrer l'innocuité d'une déplétion du régime alimentaire en polyamines, le pétitionnaire présente par ailleurs les résultats d'études précliniques et cliniques non publiées. Il indique que ces études ont été réalisées avec une variante normoénergétique et normoprotéique du produit évalué, la teneur en polyamines de ces deux produits étant toutefois similaire.

– En ce qui concerne les études réalisées chez l'animal : deux études ont été réalisées respectivement chez le rat sain et le rat porteur d'une greffe tumorale recevant pendant trois semaines le produit ou un régime standard témoin. Les résultats montrent l'absence de différence significative entre les groupes expérimentaux et les groupes témoins en ce qui concerne le poids corporel, le poids de différents organes et leur évolution¹.

– En ce qui concerne les études cliniques : deux essais cliniques de tolérance non publiés sont présentés. Ils ont porté sur des effectifs de 10 à 30 patients atteints de cancer de la prostate en échappement hormonal, qui ont reçu le produit pendant des durées de 12 à 18 semaines, dans le cadre du programme nutritionnel préconisé par le pétitionnaire (associant la consommation du produit à la consommation d'aliments à faible teneur en polyamines). La plupart des paramètres sanguins mesurés ne sont pas modifiés au cours des essais (à l'exception du taux de lymphocytes, augmenté dans un essai). Le poids des patients reste stable.

Le pétitionnaire présente en outre les résultats publiés d'une étude de tolérance d'un régime à teneur réduite en polyamines (*via* la consommation d'aliments en contenant peu) couplé à une décontamination partielle du tube digestif (entraînant une diminution de la synthèse microbienne

¹ A l'exception du poids de la rate des rats porteurs d'une greffe tumorale recevant le produit, qui n'est pas augmenté par rapport à celui des animaux sains, alors que le poids de la rate des rats porteurs d'une greffe tumorale recevant le régime témoin est augmenté par rapport à celui des animaux sains.

intestinale de polyamines) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en échappement hormonal (Cipolla et al., 2010). Les auteurs indiquent qu'aucun effet indésirable lié au régime alimentaire n'a été observé. Les résultats montrent, par ailleurs, un temps médian de survie significativement plus élevé chez les patients recevant un régime à teneur réduite en polyamines par rapport aux patients du groupe témoin (26 patients contre 16 patients dans le groupe témoin ; temps de survie médian = 36 contre 17 mois, $p = 0,004$).

En conclusion, le pétitionnaire estime que ces résultats démontrent qu'une alimentation à teneur réduite en polyamines ne présente pas d'effets délétères sur les plans clinique et physiologique, tant chez l'animal que chez l'Homme.

En accord avec le pétitionnaire, le CES estime que les données disponibles ne permettent pas de quantifier précisément les contributions respectives des différentes sources à l'apport en polyamines.

Par ailleurs, le CES s'interroge quant à l'interprétation de la teneur érythrocytaire en polyamines et note que les données actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de considérer cette teneur comme un marqueur du statut ou du besoin de l'organisme en polyamines, dans des conditions physiologiques ou pathologiques.

Le CES estime en outre que les données présentées (issues en partie d'études de tolérance) ne font pas apparaître de risques liés à une déplétion du régime alimentaire en polyamines pendant des durées de plusieurs semaines à plusieurs mois.

4.6. En ce qui concerne l'intérêt d'une alimentation à teneur réduite en polyamines pour des patients atteints de cancer

Dans son précédent avis, l'Afssa estimait que des données supplémentaires étaient nécessaires pour déterminer si la réduction de l'apport en polyamines alimentaires, sans décontamination du microbiote intestinal et sans inhibition de la synthèse endogène, pouvait être suffisante pour réduire la disponibilité des polyamines à des quantités inférieures aux quantités minimales nécessaires à la prolifération cellulaire. En outre, elle notait qu'il était nécessaire de disposer de données permettant de déterminer si une réduction de la disponibilité en polyamines des cellules cancéreuses est susceptible de jouer un rôle en clinique humaine.

Par ailleurs, l'Afssa estimait que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à un effet du produit sur la prolifération tumorale et ne permettaient pas d'établir que le produit « aide à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse diagnostiquée et sous traitement anticancéreux ».

Le pétitionnaire indique que le rôle premier du produit est de répondre aux besoins nutritionnels des patients dénutris (dont les patients dénutris atteints de cancer) et que son rôle secondaire est de limiter l'apport alimentaire en polyamines des patients atteints de cancer. Les compléments d'information transmis visent à démontrer l'intérêt d'un régime alimentaire à faible teneur en polyamines dans la prise en charge du cancer.

Le pétitionnaire note qu'il est justifié de s'interroger sur l'intérêt de contrôler une seule des trois sources d'apports en polyamines. Il rapporte à ce sujet des résultats obtenus sur modèles animaux montrant que si les meilleurs résultats sont obtenus en contrôlant les trois sources de polyamines, des résultats intéressants sont également obtenus en contrôlant l'une ou l'autre des sources, en particulier la production endogène ou l'apport alimentaire (Seiler et al., 1991 ; Sarhan et al., 1989).

Le pétitionnaire présente ensuite des études relatives à l'intérêt d'une alimentation à faible teneur en polyamines, sans contrôle de la production endogène ni de la production microbienne intestinale. Comme indiqué précédemment, ces études ont été réalisées avec une variante normoénergétique et normoprotéique du produit évalué, la teneur en polyamines de ces deux produits étant toutefois similaire.

– En ce qui concerne les études chez l'animal : la première étude réalisée chez le rat montre que les animaux porteurs d'une greffe tumorale nourris avec le produit présentent une réduction de la croissance tumorale par rapport aux animaux nourris avec un régime standard, sans modification du temps de survie et sans modification de la teneur en polyamines des tumeurs prélevées. Une seconde expérience chez le rat ne montre pas d'effet supplémentaire sur la réduction du volume tumoral lors de l'association de la consommation du produit et de l'administration de néomycine (décontamination partielle du tractus intestinal) par rapport à la consommation seule du produit. Le niveau de décontamination intestinale n'est toutefois pas précisé. Dans une troisième étude chez le rat, la consommation du produit associée à une chimiothérapie (cyclophosphamide) entraîne une diminution du volume tumoral. La cyclophosphamide administrée à 9 mg/kg/semaine entraîne une diminution du volume tumoral de 20 %. Lorsque ce traitement est associé à la consommation du produit, on observe une diminution de 50 % du volume tumoral. La significativité statistique des résultats n'est pas indiquée.

– En ce qui concerne les études cliniques : le pétitionnaire rapporte les résultats d'un essai clinique de phase 1 et d'un essai clinique de phase 2 réalisés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en échappement hormonal qui ont reçu le produit dans le cadre du programme alimentaire préconisé par le pétitionnaire. Dans le premier essai, la qualité de vie de 9 patients a été mesurée par une échelle mise au point par Oken et al. (1982). On observe une évolution favorable significative du score de qualité de vie des patients au début de leur prise en charge. Cette première phase est suivie d'évolutions (dégradation puis amélioration) dont la significativité n'est pas précisée. Les analyses individuelles rapportées sont difficilement interprétables compte tenu du nombre très limité de patients. Par ailleurs, il n'y a pas de groupe témoin dans cette étude. Dans l'essai clinique de phase 2, les résultats présentés suggèrent une diminution marquée de l'incidence des effets secondaires d'une chimiothérapie par docétaxel (nausées, vomissements, diarrhées, œdèmes, asthénie sévère) chez les patients consommant le produit par rapport à l'incidence habituellement observée sous Docétaxel² seul. Cette diminution est associée à une amélioration significative de 3 scores de qualité de vie. Toutefois, il n'y a pas de groupe témoin. Enfin, le pétitionnaire rapporte les résultats d'une étude présentée au congrès américain d'oncologie digestive ASCO-GI 2010. Elle montre que les effets de l'administration conjointe de sulindac³ et d'un inhibiteur de la synthèse endogène de polyamines⁴ sur la réduction du risque d'adénomes colorectaux dépend de l'apport alimentaire en polyamines, les effets n'étant pas observés dans le quartile de consommation de polyamines le plus élevé.

Le CES estime que les résultats des études réalisées chez l'animal présentés par le pétitionnaire apportent quelques éléments de réponse quant aux rôles respectifs d'une alimentation à teneur réduite en polyamines, de la décontamination du microbiote intestinal et de l'inhibition de la synthèse endogène sur l'évolution du volume tumoral dans des modèles animaux de tumeurs induites.

Le CES estime que les données cliniques disponibles, parcellaires, provenant pour la plupart d'études non publiées sans groupe témoin, sont insuffisantes pour démontrer que le produit, du fait de sa faible teneur en polyamines, et consommé dans le cadre d'un régime alimentaire à faible teneur en polyamines, présente un intérêt spécifique pour les patients atteints de cancer.

² Source indiquée dans le dossier : commission de transparence de la HAS

³ Anti-inflammatoire non stéroïdien

⁴ Difluorométhylornithine (DFMO)

Les conclusions du CES sont les suivantes :

Du fait de sa nature hyperénergétique et hyperprotidique, le produit est de nature à répondre aux besoins énergétiques et protéiques spécifiques des patients dénutris, y compris les patients dénutris atteints de cancer.

Par ailleurs, les données présentées ne font pas apparaître de risque lié à une déplétion du régime alimentaire en polyamines pendant des durées de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les données complémentaires fournies concernant la teneur en polyamines du produit par rapport aux autres compléments nutritionnels oraux, les teneurs en vitamines et minéraux, les simulations d'apports nutritionnels pour le programme alimentaire dans son ensemble sont satisfaisantes et n'appellent pas de remarques particulières.

Toutefois, les données cliniques actuellement disponibles restent insuffisantes pour démontrer que le produit, du fait de sa faible teneur en polyamines, consommé dans le cadre d'un régime alimentaire à faible teneur en polyamines, présente un intérêt spécifique pour les patients atteints de cancer.

Le CES rappelle que les effets de la réduction de la disponibilité en polyamines constituent un domaine de recherche encore peu documenté en cancérologie. Les résultats observés dans certaines études présentées par le pétitionnaire, concernant en particulier la qualité de vie des patients, constituent des bases préliminaires encourageantes pour le développement d'essais cliniques robustes étudiant les effets d'une déplétion du régime en polyamines chez les patients atteints de cancer.

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine ».

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Addfms, hyperénergétique, hyperprotéiné, tumeur, polyamines, spermidine, spermine, putrescine

BIBLIOGRAPHIE

Afssa, 2010. Avis relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels de patients adultes dénutris atteints de cancer : boisson hypercalorique et hyperprotéique à faible teneur en polyamines.
<http://www.anses.fr/Documents/NUT2009sa0227.pdf>

Bardócz S, Brown DS, Grant G, Pusztai A. Luminal and basolateral polyamine uptake by rat small intestine stimulated to grow by Phaseolus vulgaris lectin phytohaemagglutinin in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 46-52.

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

Bardócz S Polyamines in food and their consequences for food quality and human health. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 341-6.

Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine reduced diet (PRD) nutrition therapy in hormone refractory prostate cancer patients. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 363-8.

Nishibori N, Fujihara S, Akatuki T. Amounts of polyamines in foods in Japan and intake by Japanese. *Food Chem* 2007; 100: 491-7.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.

Raj KP, Zell JA, Rock CL, McLaren CE, Zoumas-Morse C, Gerner EW, Meyskens FL. Role of dietary polyamines in a phase III clinical trial of DFMO and sulindac for prevention of metachronous colorectal adenomas; 2010 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 28 (suppl; abstract 1523).

Sarhan S, Knodgen B, Seiler N. The gastrointestinal tract as polyamine source for tumor growth. *Anticancer Res* 1989; 9: 215-23.

Seiler N. "Le tractus gastro-intestinal comme source de polyamines dans la croissance tumorale". *Les polyamines, aspects chimiques, rôle biologique et applications médicales* ; 1991 ; Médecine-Sciences Flammarion pp 221-236.

Soda K, Kano Y, Sakuragi M, Takao K, Lefor A, Konishi F. Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2009; 55: 361-6.