



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 14 avril 2010

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales  
spéciales pour les besoins nutritionnels de patients adultes atteints de cancer  
ou souffrant de douleur chronique : boisson à faible teneur en polyamines.**

### VERSION POUR PUBLICATION

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

#### 1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 août 2009 par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (Addfms) pour les besoins nutritionnels de patients atteints de cancer ou souffrant de douleur chronique.

#### 2. CONTEXTE

Le produit évalué est soumis aux dispositions du décret n°91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. Le produit est une boisson à faible teneur en polyamines. Il est commercialisé sous deux noms différents, l'un destiné aux patients souffrant de douleur chronique, l'autre destiné aux patients atteints de cancer. Le produit est destiné exclusivement aux adultes, à l'exception des femmes enceintes et allaitantes. Il est conditionné en canettes de 250 mL. La consommation recommandée est de 4 à 6 canettes par jour, en fonction des besoins nutritionnels des patients et de la phase du programme nutritionnel conseillé par le pétitionnaire.

#### 3. METHODE D'EXPERTISE

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

#### 4. ARGUMENTAIRE

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

##### 4.1. Composition nutritionnelle du produit

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

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

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

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

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

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

Le pétitionnaire prévoit l'utilisation du produit dans le cadre d'un programme nutritionnel spécifique, associant une consommation de produit allant de 4 à 6 canettes par jour à la consommation d'aliments à faible teneur en polyamines.

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

Pour une consommation quotidienne de 6 canettes, l'apport en protéines est de 60 g (soit 15% de l'apport énergétique). L'aminogramme des protéines indique que le contenu en acides aminés indispensables est satisfaisant par rapport aux valeurs de référence établies par la FAO (2007). L'apport en lipides est de 67,5 g (soit 40% de l'apport énergétique), dont 18 g d'acides gras saturés, 19,5 g d'acides gras monoinsaturés et 15 g d'acides gras polyinsaturés. L'apport en glucides est de 180 g (soit 45% de l'apport énergétique) et l'apport en fibres de 5,55 g. L'apport calorique est de 1590 kcal.

En ce qui concerne les minéraux, le produit contient du potassium, du calcium, du sodium, du phosphore, des chlorures, du magnésium, du zinc, du manganèse, du cuivre, du fer, de l'iode, du molybdène, du sélénium et du chrome. On note une teneur en fer (0,05 mg/100 kcal) dix fois inférieure à la valeur minimale définie par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Addfms. La justification du pétitionnaire pour cette très faible teneur en fer repose sur le fait que le programme nutritionnel qui est associé à la consommation du produit ne prévoit pas l'exclusion totale des viandes (celles-ci figurant parmi les aliments à consommer « de préférence » ou « avec modération » dans le guide nutritionnel remis au patient). Pour justifier par ailleurs de la faible teneur en fer du produit, le pétitionnaire souligne que le fer est un facteur favorisant la peroxydation des acides gras polyinsaturés, pouvant conduire à des altérations du produit.

Le produit contient les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, et K1. On observe de faibles dépassements des valeurs définies dans l'arrêté du 20 septembre 2000 pour les vitamines C, E, et B6 (33 contre 22 mg/100 kcal pour la vitamine C, 3,3 contre 3 mg/100 kcal pour la vitamine E et 0,8 contre 0,5 mg/100 kcal pour la vitamine B6). Le dépassement est plus important pour la vitamine B8 (biotine) dont la teneur représente 2,2 fois la valeur maximale autorisée.

Le pétitionnaire justifie la teneur élevée en vitamine E par son action protectrice vis-à-vis de l'oxydation des acides gras polyinsaturés présents dans le produit. En ce qui concerne les dépassements en vitamines C, B6 et B8, le pétitionnaire explique que les aliments proscrits du régime alimentaire du patient (notamment en phase 2), du fait de leur teneur élevée en polyamines, constituent également de bonnes sources de ces différentes vitamines. Le produit permettrait ainsi de pallier les déficits éventuels consécutifs au programme nutritionnel.

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

## 4.2. Intérêt nutritionnel du produit

Le produit est caractérisé par sa faible teneur en polyamines. Il est commercialisé sous deux noms différents, s'adressant à deux populations :

- les patients souffrant de douleur chronique ;
- les patients atteints de cancer.

### 4.2.1. Présentation des polyamines

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

Les polyamines peuvent provenir de plusieurs voies de synthèse. Elles peuvent être synthétisées à partir de la L-ornithine, un acide aminé précurseur direct pour la synthèse séquentielle de la putrescine, puis de la spermidine, puis de la spermine. De nombreux phénotypes cellulaires ont également la capacité de « remonter » la voie de biosynthèse des polyamines à partir de la spermine et de la spermidine. La L-ornithine peut provenir de l'alimentation (en faible quantité). Les polyamines peuvent aussi être générées à partir de la L-arginine et, dans une moindre mesure, de la L-glutamine et du L-glutamate (Blachier *et al.*, 1992).

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

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

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

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

### 4.2.2. En ce qui concerne l'effet du produit sur la douleur chronique

La sémiologie de la douleur est clairement définie chez l'Homme par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) (Merskey, 1994). Elle est qualifiée de « chronique » lorsqu'elle perdure au-delà de 3 à 6 mois. Il existe un spectre extrêmement large de douleurs chroniques (douleurs rhumatologiques, migraines et céphalées, fibromyalgie, douleurs neuropathiques, douleurs cancéreuses, etc.), différant par leur étiologie, les mécanismes d'actions et les facteurs psycho-sociaux intriqués. Il n'est donc pas possible d'envisager la douleur chronique comme une entité relevant d'un traitement ou d'une approche unique.

**a. Rôle des polyamines dans les mécanismes cellulaires responsables de signaux douloureux chroniques**

Certaines approches intégratives (dont l'utilisation de l'imagerie pour le cerveau humain ainsi que l'utilisation de souris génétiquement modifiées) montrent de manière convaincante que la douleur chronique est due à des changements à long terme au niveau des voies sensorielles (Wu & Zhuo, 2009). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le système nerveux central. Le récepteur NMDA est un des récepteurs au L-glutamate. Il constitue une cible pour le traitement des douleurs chroniques et a fait l'objet de nombreuses études (Childers & Baudry, 2007 ; Petrenko *et al.*, 2003). Les récepteurs NMDA sont des assemblages hétérotétramériques des différentes sous-unités NR1, NR2 et NR3. Dans des modèles animaux de douleur provoquée, les bloquants de canaux calciques liés aux récepteurs NMDA atténuent l'hyperalgésie induite thermiquement ou mécaniquement (Burton *et al.*, 1999). Le rôle potentiel du sous-type NR2B dans la genèse des douleurs chroniques est suggéré par les effets antinociceptifs d'antagonistes du NR2B dans les modèles animaux de douleurs expérimentales (Qu *et al.*, 2009). Des arguments génétiques d'un rôle du NR2B dans les douleurs chroniques sont apportés par l'augmentation des douleurs inflammatoires dans des modèles de souris transgéniques surexprimant ce sous-type des récepteurs NMDA (Wei *et al.*, 2001).

Dans le système nerveux central, il existe des données expérimentales en faveur de la présence de polyamines dans le milieu extracellulaire. Ces molécules jouent un rôle de modulateurs de l'excitabilité neuronale (Mony *et al.*, 2009). Les polyamines extracellulaires (spermine et spermidine) interagissent notamment avec les canaux calciques et les récepteurs NMDA (Rock & MacDonald, 1995). Ces interactions, selon un mécanisme encore débattu, pourraient augmenter l'activité des récepteurs NMDA contenant le sous-type NR2B et donc favoriser la transmission nociceptive. Cependant, comme souligné par Chizh *et al.* (2001) et par Mony *et al.* (2009), la signalisation de la modulation des récepteurs NMDA par les polyamines et leur rôle dans la sensibilisation nécessitent d'être mieux établis, ce qui permettrait de définir de nouvelles stratégies visant à contrecarrer les effets d'une activité dérégulée des récepteurs NMDA.

**b. Effet d'une déplétion du régime en polyamines sur la douleur**

**i. Données bibliographiques**

Une étude réalisée chez le rat (Rivat *et al.*, 2008) montre qu'un régime déficient en polyamines (moins de 10 µg/kg) pendant 7 jours, associé à une décontamination partielle du tractus intestinal par la néomycine, empêche l'augmentation de la phosphorylation d'un résidu tyrosine sur la sous-unité NR2B du récepteur NMDA associée aux douleurs produites par une inflammation expérimentale. Cela se traduit par une réduction de l'hyperactivité des récepteurs NMDA médiée par les stimulus nociceptifs. En accord avec cet argument mécanistique, le régime déficient en polyamines diminue l'hyperalgésie induite par une deuxième inflammation expérimentale pratiquée 7 jours après la première. Les auteurs ont ainsi proposé qu'un tel régime pourrait représenter une stratégie pour réduire la transition d'une douleur aiguë en douleur chronique dans plusieurs syndromes douloureux où il existe une hyperalgésie. Par ailleurs, le régime déficient en polyamines est capable dans cette étude de restaurer l'efficacité des effets de la morphine dans des modèles de rats subissant des douleurs neuropathiques (modèle de ligature du nerf sciatique).

Ces éléments sont en faveur d'une action antihyperalgésique d'un régime déplété en polyamines, couplé à une réduction du pool microbien intestinal, ainsi que d'une limitation de la diminution de l'efficacité des opiacés et de l'hyperalgésie qu'ils sont susceptibles d'induire. Bien qu'il existe de l'hyperalgésie dans certaines douleurs chroniques, ces résultats ne permettent pas de conclure que bloquer ces mécanismes hyperalgésiques soit la clé de la prévention de la douleur chronique.

Une étude clinique (Cipolla *et al.*, 2003) a été menée chez 13 volontaires atteints de cancer de la prostate hormono-résistant. Ces patients ont reçu un régime déficient en polyamines et ont subi une décontamination intestinale par administration orale de 0,75 g de néomycine par semaine, de manière à réduire l'apport en polyamines alimentaires ainsi que le pool des polyamines d'origine bactérienne. Le niveau de performance (« *performance status* ») du

patient, mesuré par une échelle de l'OMS<sup>1</sup>, a été amélioré significativement pendant la durée du régime déficient en polyamines (2 à 26 mois) et détérioré de nouveau 3 mois après la fin du régime. Cette observation coïncide avec une diminution du contenu en spermidine et en spermine dans les érythrocytes 3 mois après le début de la consommation du régime à teneur réduite en polyamines. Toutefois, ce score ne représente pas une mesure de la douleur. Par ailleurs, la mesure du niveau de consommation et du type d'antalgiques utilisés (selon les paliers de l'OMS) ne constitue pas une évaluation valide d'une douleur chronique cancéreuse. En effet, pour que la diminution du traitement antalgique soit un indicateur pertinent de la diminution de la douleur, de nombreux éléments d'appréciation sont nécessaires. Il faut être en mesure de vérifier que les patients sont correctement suivis et traités (données d'évaluation des intensités douloureuses, description de la stratégie d'adaptation des traitements antalgiques, etc.) et que le biais du traitement d'une douleur neuropathique n'est pas présent. L'ajout des traitements de ce type de douleur ne modifie pas la classification du traitement reçu par le patient (selon les paliers OMS), mais le soulagement dû à ces médicaments peut amener à diminuer les traitements identifiés selon ces paliers. Il faut également être en mesure de préciser si des facteurs liés à la réponse à certains traitements anti-tumoraux (chimiothérapie, radiothérapie antalgique, techniques interventionnelles à visée antalgique, etc.) ont été ou non susceptibles de modifier la douleur cancéreuse. Par conséquent, en l'absence de précisions sur les méthodologies utilisées et les données de suivi des patients, il n'est pas possible de conclure à un effet positif d'un régime déplété en polyamines sur la douleur chronique.

Une seconde étude clinique de Cipolla *et al.* (2007) prolonge celle de 2003. Elle porte sur un effectif plus important (30 patients) mais comporte les mêmes faiblesses méthodologiques, rendant impossible l'exploitation des données relatives à la douleur.

Enfin, compte tenu des protocoles utilisés dans les trois études décrites ci-dessus, il n'est pas possible d'attribuer les effets observés à la diminution des apports alimentaires en polyamines *per se* (sans réduction du pool bactérien intestinal). La diminution du contenu des érythrocytes en polyamines observée dans l'étude de Cipolla *et al.* (2003) ne préjuge pas de la diminution du niveau de polyamines à proximité des récepteurs NMDA impliqués dans la nociception. Il est à noter que le pétitionnaire ne prévoit pas de coupler l'utilisation du produit à la prise d'antibiotiques destinée à abaisser la synthèse de polyamines par le microbiote intestinal.

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

Le pétitionnaire présente les résultats préliminaires d'études cliniques confidentielles non publiées réalisées avec le produit. L'Afssa note que ni les méthodologies, ni les résultats détaillés ne sont présentés dans le dossier, ce qui ne permet pas d'évaluer précisément la portée de ces études. Le pétitionnaire présente par ailleurs les protocoles de deux autres études cliniques en cours. L'Afssa note que les méthodologies décrites dans le dossier ne permettront pas de tirer des conclusions solides en termes de preuve d'efficacité du produit.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire relatives aux études réalisées avec le produit ne permettent pas de conclure à un effet du produit sur la douleur chronique.

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

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

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

<sup>1</sup> Grade 0 : activité normale ; grade 1 : déplacement et activité mineure possibles ; grade 2 : déplacement et autonomie possible mais activité réduite ; grade 3 : autonomie limitée, 50 % du temps alité, grade 4 : aucune autonomie, 100 % du temps alité.

L'addition de polyamines dans le milieu de culture permet de bloquer l'effet anti-proliférant de l'inhibiteur de synthèse des polyamines.

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

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

Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la réduction de l'apport en polyamines alimentaires, sans décontamination du microbiote intestinal et sans inhibition de la synthèse endogène, peut être suffisante pour réduire la disponibilité des polyamines à des quantités inférieures aux quantités minimales nécessaires à la multiplication cellulaire.

En outre, il est nécessaire de disposer de données permettant de déterminer si une réduction de la disponibilité en polyamines des cellules cancéreuses est susceptible de jouer un rôle en clinique humaine.

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

Les données fournies par le pétitionnaire proviennent d'études confidentielles non publiées réalisées chez l'Homme et chez l'animal.

L'Afssa note et regrette l'absence de données détaillées dans le dossier du pétitionnaire. Elle estime que les données disponibles relatives aux études réalisées avec le produit ne permettent pas de conclure à un effet du produit sur la prolifération tumorale.

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

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

Les besoins nutritionnels des patients sont très différents en fonction de la pathologie à l'origine de la douleur chronique. De même, le cancer ne peut pas être considéré comme une maladie homogène et les besoins des patients diffèrent en fonction des pathologies cancéreuses (cancers hormono-dépendants ou non hormono-dépendants, cancers épithéliaux, etc.) et de leur stade d'évolution.

Ainsi, l'Afssa estime que les besoins nutritionnels des populations ciblées par le produit ne sont pas définis avec précision.

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

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

alimentaires sur les fonctions physiologiques dans lesquelles elles sont impliquées ne sont toutefois pas connues.

Compte tenu des différents éléments soulevés précédemment, à savoir :

- l'étendue de la population cible du produit et l'extrême diversité des situations pathologiques et par conséquent des besoins nutritionnels des patients ;
- l'absence de données relatives aux conséquences d'une déplétion du régime en polyamines sur les fonctions physiologiques dans lesquelles elles sont impliquées ;
- la très faible teneur en fer du produit ;

l'Afssa estime qu'il ne peut être affirmé que le produit répond aux besoins nutritionnels de l'ensemble des patients souffrant de douleur chronique ou atteints de cancer.

### 4.3. Etiquetage du produit

Compte tenu des argumentaires scientifiques développés précédemment et des données cliniques présentées, l'Afssa estime qu'il n'est pas établi que le produit « aide à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de douleur chronique » ou « des personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse diagnostiquée et sous traitement anticancéreux ». Il n'est pas non plus possible d'affirmer que le produit répond aux « besoins nutritionnels des patients en cas de douleur chronique » ou « en cas de cancer ».

### 4.4. Acceptabilité du produit

Le produit est disponible en quatre saveurs : biscuit, fraise, café, légumes. Le pétitionnaire mentionne une étude d'acceptabilité réalisée sur 42 patients, 80% d'entre eux estimant que le produit est « bon » ou « très bon ».

## 5. CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- les données expérimentales et cliniques à l'appui de l'approche développée par le pétitionnaire sont insuffisantes pour établir les rôles respectifs (i) du produit évalué, (ii) du programme nutritionnel, (iii) de la décontamination du microbiote intestinal et (iv) de l'inhibition de la synthèse endogène, dans la réduction de la disponibilité en polyamines au niveau des cellules cancéreuses et des récepteurs NMDA impliqués dans la nociception ;
- l'effet de la réduction de la disponibilité en polyamines constitue un domaine de recherche encore peu documenté en cancérologie, et *a fortiori* en ce qui concerne l'hyperalgésie ;
- 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'hétérogénéité et de l'extrême diversité des situations pathologiques de la population cible, l'Afssa estime que les besoins nutritionnels des différents patients ne sont pas suffisamment définis. En outre, elle souligne les incertitudes scientifiques relatives aux risques liés à l'effet d'une déplétion du régime alimentaire en polyamines. L'Afssa estime par ailleurs que les besoins en fer des patients pourraient ne pas être couverts. Ainsi, il ne peut être affirmé que le produit est de nature à répondre aux besoins de tous les patients ciblés par le produit.

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

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

#### **MOTS-CLES**

**ADDFMS, HYPERALGESIE, TUMEUR, PROLIFERATION CELLULAIRE, SPERMIDINE, SPERMINE, PUTRESCINE.**

#### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

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

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

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

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

Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24 :208-13.

Childers WE Jr, Baudy RB. N-methyl-D-aspartate antagonists and neuropathic pain: the search for relief. *J Med Chem* 2007; 50: 2557-62.

Chizh BA, Headley PM, Tzschentke TM. NMDA receptor antagonists as analgesics: focus on the NR2B subtype. *Trends Pharmacol Sci* 2001 ;22: 636-42.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Merskey H, Bogduk N. IASP task force on taxonomy. Classification of Chronic Pain. 2nd edition 1994; IASP publications; 240 pages

Löser C, Eisel A, Harms D, Fölsch UR. Dietary polyamines are essential luminal growth factors for small intestinal and colonic mucosal growth and development. *Gut* 1999; 44: 12-6.  
Madsen KL, Brockway PD, Johnson LR, Hardin JA, Gall DG. Role of ornithine decarboxylase in enterocyte mitochondrial function and integrity. *Am J Physiol* 1996; 270: G789-97.

McCormack SA, Johnson LR. Role of polyamines in gastrointestinal mucosal growth. *Am J Physiol* 1991; 260: G795-806.

Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1301-17.

Mouillé B, Delpal S, Mayeur C, Blachier F. Inhibition of human colon carcinoma cell growth by ammonia: a non-cytotoxic process associated with polyamine synthesis reduction. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1624: 88-97.

Moulinoux JP, Darcel F, Quemener V, Havouis R, Seiler N (a). Inhibition of the growth of U-251 human glioblastoma in nude mice by polyamine deprivation. *Anticancer Res* 1991; 11: 175-9.

Moulinoux JP, Quemener V, Cipolla B, Guillé F, Havouis R, Martin C, Lobel B, Seiler N (b). The growth of MAT-LyLu rat prostatic adenocarcinoma can be prevented in vivo by polyamine deprivation. *J Urol* 1991; 146: 1408-12.

Noack J, Kleessen B, Proll J, Dongowski G, Blaut M. Dietary guar gum and pectin stimulate intestinal microbial polyamine synthesis in rats. *J Nutr* 1998; 128: 1385-91.

Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy. *Cancer Res* 1988; 48: 759-74.

Petrenko, AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-16.

Poulin R, Pelletier G, Pegg AE. Induction of apoptosis by excessive polyamine accumulation in ornithine decarboxylase-overproducing L1210 cells. *Biochem J* 1995; 311: 723-7.

Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Liu FY, Wan Y, Han JS, Xing GG. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2009; 215: 298-307.

Rivat C, Richebé P, Laboureyras E, Laulin JP, Havouis R, Noble F, Moulinoux JP, Simonnet G. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity. *Pain* 2008; 137: 125-37.

Rock DM, Macdonald RL. Polyamine regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 463-82.

Schuber F. Influence of polyamines on membrane functions. *Biochem J* 1989; 260: 1-10.

Seiler N, Sarhan S, Grauffel C, Jones R, Knödgen B, Moulinoux JP. Endogenous and exogenous polyamines in support of tumor growth. *Cancer Res* 1990; 50: 5077-83.

Thomas T, Thomas TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 244-58.

WHO/FAO/UNU Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Technical report series N°935. Protein and amino acid requirements in human nutrition. 2007  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf)

Wei F, Wang GD, Kerchner GA, Kim SJ, Xu HM, Chen ZF, Zhuo M. Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression. *Nat Neurosci* 2001; 4: 164-9.

Wu LJ, Zhuo M. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 693-702.