

Maisons-Alfort, le 14 octobre 2005

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'emploi d'arabinogalactane extrait de bois mélèze dans des compléments alimentaires et l'apposition d'une allégation de type « fibre prébiotique »**

Par courrier reçu le 14 avril 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 12 avril 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant l'emploi d'arabinogalactane extrait de bois mélèze dans des compléments alimentaires et l'apposition d'une allégation de type « fibre prébiotique ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 23 juin 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que l'arabinogalactane (AG) est un polysaccharide constitué d'unités galactose reliées par des liaisons bêta 1-3, sur lesquelles viennent se greffer des chaînes latérales composées d'unités galactose et arabinose, reliées par des différentes liaisons bêta ; que ces polysaccharides sont totalement solubles dans l'eau et forment des solutions faiblement visqueuses ; que l'AG est dosé par la méthode AOAC 985.29 ; que l'AG est retrouvé dans la plupart des végétaux consommés par l'homme (carotte, tomate, maïs, poire, blé, café, gomme d'acacia...) et que la consommation moyenne des Français serait comprise entre 1 et 2 g/j ; que le pétitionnaire envisage l'utilisation de l'AG comme ingrédient alimentaire à incorporer dans des boissons ou des produits pouvant être cuits au four ; que la consommation journalière d'AG serait alors d'environ 7 g ;

Considérant que le produit du pétitionnaire est présenté sous différentes dénominations ; que le pétitionnaire ne précise pas s'il s'agit dans chaque cas du même produit ; que le procédé de fabrication, insuffisamment détaillé, ne permet pas de connaître le degré de purification de l'AG ; qu'en outre, le pétitionnaire ne précise pas comment l'élimination des composés potentiellement bioactifs du mélèze susceptibles d'être extraits conjointement à l'AG est prise en compte dans le procédé d'extraction ; que l'on a considéré, dans cette évaluation, l'AG purifié ;

Considérant que l'une des quatre études de toxicité menées chez l'animal a permis de définir une LD50 chez le rat de 12,9 g/kg de poids corporel ; que des régimes comprenant 0 à 25 % d'AG chez le rat (2 études) et chez le chien (1 étude) n'ont entraîné qu'une moindre prise de poids chez les animaux testés, sans aucune altération fonctionnelle ; que l'AG a obtenu le statut GRAS (Generally Recognised As Safe) en 2000 et qu'il a reçu une autorisation d'emploi par la Food and Drug Administration en tant qu'additif alimentaire à but technologique sur la base du *quantum satis* ; qu'il est conforme aux spécifications de l'OMS, en particulier pour les teneurs en plomb ; qu'en revanche, trois études ont montré que la consommation d'AG pouvait entraîner une augmentation des signes d'inconfort digestif (flatulences et ballonnements) chez des sujets sains : flatulences pour 8,4 g/j, flatulences et ballonnements pour 30 g/j mais pas pour 15 g/j, flatulences pour 3 % des sujets (dose non précisée) et que des cas de diarrhée ont été observés à des doses très élevées chez l'animal (17 % de la ration journalière) ; qu'hormis des signes

d'inconfort digestif, l'emploi d'AG dans des compléments alimentaires ne semble pas de nature à présenter un risque pour le consommateur ;

Considérant le caractère indigestible et non absorbable de l'AG ; que l'AG est fermenté au moins de façon partielle par la flore intestinale ; que la consommation d'AG de mélèze (15 g ou 30 g.j-1) n'affecte ni le temps de transit orofécal, ni la fréquence d'excrétion fécale, ni le poids des selles chez des sujets sains (n=20) ; que la consommation de 8,4 g, 15 g ou 30 g d'AG par jour est sans effet sur la cholestérolémie, la triglycéridémie et les teneurs plasmatiques en cholestérol HDL et LDL mesurées à jeun chez des sujets sains (n=18) ; que l'impact de la consommation d'AG de mélèze sur la glycémie et l'insulinémie postprandiales chez l'homme n'est pas connu ; que chez l'homme, la consommation de 8,4 g, 15 g ou 30 g d'AG par jour est sans effet sur l'insulinémie mesurée à jeun ; que la glycémie mesurée à jeun n'est pas modifiée par la consommation de 8,4 g, ou 15 g d'AG par jour mais est augmentée chez des sujets sains consommant 30 g d'arabinogalactanes pendant 3 semaines ; qu'ainsi, selon la définition<sup>1</sup> des fibres alimentaires proposée dans le rapport Afssa intitulé « Les fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage et allégations » et publié en 2002, l'arabinogalactane peut être considéré comme une fibre alimentaire ;

Considérant que le rapport Afssa intitulé « Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte »<sup>2</sup>, indique que pour démontrer un effet prébiotique, il faut montrer que la substance a un effet bifidogène et que « A ce jour, on retient comme définition « pratique » d'un effet bifidogène une augmentation du niveau de population de bifidobactéries au sein de la flore colique et/ou fécale. D'autres critères pourraient également être utilisés, tels la prévalence de ces bactéries ou la stimulation d'une ou plusieurs fonctions qui leur sont spécifiques » ;

Considérant que des études menées in vitro montrent que les souches appartenant au genre *Bacteroides* (97 souches positives sur 188 testées) apparaissent plus aptes à fermenter ces polysaccharides que les souches appartenant au genre *Bifidobacterium* (28 souches de *Bifidobacterium* positives, principalement appartenant à l'espèce *B. longum*, sur 290 testées) ; que les études chez l'animal montrent que la consommation de 0,55 ou 1,65 g.j-1 de différents produits contenant des AG de mélèze par des chiens n'induit aucune modification des teneurs fécales en bactéries anaérobies totales, aérobies totales, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* ; que de façon occasionnelle (trois types d'AG testés), des augmentations significatives ( $p < 0,01$ ) des teneurs fécales en bifidobactéries (0,55 g.j-1) ou en lactobacilles (0,55 g.j-1 et 1,65 g.j-1) sont observées ;

Considérant que trois études menées chez l'homme se sont intéressées aux effets de l'AG sur la composition de la flore intestinale ; que l'intérêt se porte sur la démonstration de l'effet bifidogène de l'AG ;

Considérant que selon l'étude de Robinson *et al.* (2001), la consommation de 15 ou 30 g.j-1 d'AG de mélèze induirait une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) des teneurs fécales en bactéries anaérobies totales et en lactobacilles alors que les teneurs fécales en bifidobactéries, bactéries du genre *Clostridium spp.*, et entérobactéries resteraient inchangées ; que ces effets ne sont pas retrouvés pour des doses inférieures d'AG ; que les doses utilisées dans cette étude ne correspondent pas aux doses recommandées par le pétitionnaire (5 à 7 g.j-1) alors que le rapport Afssa<sup>2</sup> indique que « Les doses du produit administrées doivent être identiques ou proches de celles qu'il est recommandé de consommer et les plus proches des conditions usuelles de consommation. » ; qu'enfin l'étude montre que la consommation d'AG n'a pas d'effet

<sup>1</sup> "Les fibres alimentaires sont:

- des polymères glucidiques (DP > ou = 3) d'origine végétale, associés ou non dans la plante à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, cires, saponines, cutine, phytates, phytostérols...)
- des polymères glucidiques transformés (physiquement, enzymatiquement ou chimiquement) ou synthétiques (DP > ou = 3) consignés dans une liste jointe au document.

En outre, les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle. Elles présentent l'une au moins des propriétés suivantes:

- 1) augmentation de la production de selles
- 2) stimulation de la fermentation colique
- 3) diminution de la cholestérolémie à jeun
- 4) diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie postprandiale(s)"

<sup>2</sup> Rapport Afssa « Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte », publié en février 2005.

sur les populations de bifidobactéries ; que les analyses bactériologiques ont été réalisées dans les 24 h qui suivaient l'émission de la selle ; que cette longue attente dans des conditions de température non précisée a pu altérer la composition de la flore ; qu'en outre, le rapport Afssa<sup>2</sup> précise que « La méthode utilisée pour le dénombrement des bifidobactéries peut être indifféremment la culture, l'hybridation *in situ* [...], sous réserve d'une application correcte (selles fraîches et stockées pendant moins d'une heure en conditions anaérobies... » ;

Considérant que selon l'étude de Kim et al. (2002), la consommation, à raison de 1,5 ou 4,5g.j-1, de 3 types de produits contenant des AG de mélèze, par des volontaires sains masculins, n'induirait aucune augmentation des teneurs fécales en *Lactobacillus acidophilus*, entérobactéries et bactéries totales anaérobies, comparativement à un placebo ; que le descriptif méthodologique relatif aux analyses microbiologiques est incomplet et semble incohérent : le dénombrement d'une seule espèce de lactobacilles (*L. acidophilus*) à l'aide d'un milieu sélectif semble irréaliste ; que le regroupement des entérobactéries (bactéries Gram-négatif) parmi les bactéries Gram-positif est incorrect ; qu'en outre les valeurs de dénombrement (globales ou pour chacun des groupes) ne sont pas communiquées ;

Considérant que selon la thèse de Causey (2002), la consommation de 1,4 ou 4,4 g.j-1 d'AG de mélèze (obtenus par extraction alcaline) mélangés à de l'amidon de riz (qsp 8,4 g.j-1) n'induirait aucune modification des teneurs fécales en entérobactéries, bactéries du genre *Bacteroides spp.*, bactéries lactiques totales, bifidobactéries et lactobacilles (dénombrés sur milieu LAMVAB) comparativement à la consommation d'un placebo uniquement constitué par de l'amidon de riz (8,4 g.j-1) ; que la consommation du régime supplémenté par 1,4 g d'AG pendant 3 mois induirait, comparativement à la consommation du régime placebo, une diminution ( $p < 0,05$ ) des teneurs en bactéries du genre *Clostridium spp.* non retrouvée ni pour les autres durées de suppléments (1 et 6 mois), ni pour la dose supérieure d'arabinogalactanes (4,4 g.j-1) ; que la consommation des 2 régimes supplémentés en AG pendant 1 mois induirait, comparativement à la consommation du régime placebo, une diminution significative des teneurs fécales en lactobacilles (dénombrés sur milieu ROGOSA), cette différence n'étant plus observée lorsque la durée de supplémentation des régimes était prolongée (3 et 6 mois) ; que de nombreuses critiques peuvent être faites sur cette étude :

- Il aurait été intéressant que le pétitionnaire fournisse les éventuelles publications scientifiques résultant du travail de thèse.
- Les modalités du protocole d'étude sur volontaires sains et de l'analyse statistique ne sont pas précisées : critères d'inclusion, régimes alimentaires suivis pendant l'étude, caractère randomisé, contrôlé, en double-aveugle de l'étude.
- Les groupes que les concepteurs de l'étude souhaitent comparer ne sont pas clairement définis au début de l'étude : comparaison intragroupe Ligne de base/Mois 1, 3 et 6 ou comparaison intergroupes ou comparaison entre groupes testés et placebo. Le rapport Afssa<sup>2</sup> précise que « la démonstration d'un effet bifidogène [...] requiert une ou des études contrôlées chez l'homme (études randomisées, menées idéalement en double aveugle sur un nombre suffisant d'individus, incluant un contrôle du régime alimentaire et un « placebo » adapté) ... ».
- Les analyses ont été effectuées sur selles congelées, alors que le rapport Afssa rejette les numérations réalisées à partir de selles congelées (Cf. supra).
- Les unités utilisées pour le dénombrement des bactéries : les  $\log_{10} \pm$  écart-type des Unités Formant Colonie (UFC), sont imprécises : s'agit-il de  $\log_{10}$  UFC par mL de selles ? par g de selles ? Les valeurs de dénombrement obtenues ne sont pas comparables à celles existant dans la littérature, fait qui pourrait s'expliquer par l'influence de la congélation ou par le choix de l'unité d'expression des résultats.
- Les différents groupes expérimentaux n'étaient pas systématiquement comparables au début de l'étude (« Ligne de base »), c'est le cas des *Clostridium spp.* (entre placebo et groupe recevant 1,4 d'AG par jour).
- L'utilisation d'un mélange Amidon/AG contre placebo (amidon) est problématique en raison, d'une part, de l'objectif de l'étude censé rechercher les effets de l'AG « purifié » et d'autre part, de l'interprétation des données : en effet, l'exploitation des données par comparaison à la période précédant la supplémentation (Ligne de base) est abusive puisque le supplément consiste en un mélange « Amidon/Arabinogalactanes ». Dans ce cas, seule une comparaison à l'amidon (placebo) peut permettre de dégager un effet imputable aux arabinogalactanes. Cette comparaison ne montre pas d'effets sur les flores bactériennes,

hormis la diminution significative des lactobacilles au 1er mois pour une consommation de 1,4 et 4,4 g.j-1 contre placebo. Il est rappelé que « L'étude doit être réalisée avec le produit pour lequel une allégation est revendiquée afin de prendre en compte et l'effet souche ou structure-dépendant et l'effet de la matrice alimentaire. »<sup>2</sup>,

Le Comité estime que :

- La consommation d'arabinogalactanes ne comporte pas de risques pour la sécurité du consommateur. Cependant, le risque d'inconfort digestif (flatulences, ballonnements) lié à la consommation d'arabinogalactanes devrait être mentionné sur l'étiquetage des produits contenant de l'arabinogalactane.
- L'arabinogalactane peut être considéré comme une fibre alimentaire fermentescible.
- Les études présentées par le pétitionnaire ne permettent pas de démontrer que l'arabinogalactane a une action prébiotique. Ainsi, l'allégation « fibre prébiotique » n'est pas scientifiquement justifiée et est susceptible d'induire le consommateur en erreur.

**Pascale BRIAND**