

Maisons-Alfort, le 22 février 2005

AVIS¹

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi d'un extrait d'écorce de pin maritime français dans les compléments alimentaires

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 22 juillet 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 15 juillet 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation concernant l'emploi d'un extrait d'écorce de pin maritime français dans les compléments alimentaires.

La demande concerne un extrait d'écorce de pins maritimes des Landes (*Pinus pinaster* ou *Pinus maritima*). ~~Cet extrait contient des procyanidines ainsi que, en proportions plus faibles, d'autres composés phénoliques : catéchine, taxifoline et divers acides phénoliques (acides benzoïque ou cinnamique). Il s'agit d'un mélange de composés phénoliques et polyphénoliques naturels et de leurs dérivés glycosylés. Le produit contient également des bioflavonoïdes comme la catéchine, la taxifoline et divers acides phénoliques (dérivés des acides benzoïque et cinnamique) dans des proportions constantes au regard de son contenu en procyanidines oligomériques.~~ Des substances inorganiques, notamment des minéraux et oligoéléments, sont également présentes : calcium (900 µg/g), potassium (500 µg/g), fer (60-80 µg/g), manganèse, zinc et cuivre (traces). Le produit est une poudre fine de couleur rose à rouge brun, hydrosoluble et modérément acide (pH 2,5-4,4). Le produit est utilisé depuis plus de 10 ans comme ingrédient dans les compléments alimentaires aux Etats-Unis et est commercialisé dans différents pays européens (Royaume Uni, Finlande, Italie, Belgique, Pologne, République Tchèque) et ne peut donc être considéré comme un Novel food (Règlement CE 258/97). La consommation journalière préconisée est estimée à 40-100 mg, en fonction du but recherché. Le produit est présenté comme contenant « les constituants naturellement présents dans les fruits et légumes ». Le produit serait l'un des plus puissants anti-oxydants naturels de source végétale : il protège de nombreux systèmes cellulaires contre le stress oxydatif *via* une stimulation de la synthèse intracellulaire d'enzymes anti-oxydantes et un piégeage des radicaux libres ; selon le pétitionnaire, le produit « aide à maintenir l'organisme en bonne santé, principalement en bloquant l'action néfaste des radicaux libres ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 18 novembre 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant les aspects relatifs à la production, à la composition et à la sécurité d'emploi du produit

Considérant que les principales étapes de la fabrication du produit sont présentées ; que la procédure d'extraction est standardisée et validée, et permet l'obtention d'un produit contenant en moyenne 72 % de procyanidines ; que la pureté du produit, contrôlée par chromatographie, n'appelle pas de commentaires particuliers ;

Considérant que la composition du produit est essentiellement qualitative dans la mesure où aucune information quantitative n'est fournie sur sa partie phénolique/polyphénolique ; qu'il aurait été souhaitable de disposer de données sur la composition des substances identifiées et sur la part de celles non identifiées ;

¹ attention, cet avis est annulé et remplacé par l'avis du 1^{er} avril 2005

Considérant que les études toxicologiques fournies par le pétitionnaire montrent une faible toxicité du produit :

- absence d'irritation cutanée et oculaire chez le lapin, conformément à la classification européenne fixée par la directive 93/21/CEE²,
- absence de réaction allergique chez le cobaye mâle albinos, selon les résultats de tests de sensibilisation intradermique conduits suivant les recommandations de l'OCDE³ et la directive 92/69/CEE⁴,
- en ce qui concerne la toxicité aiguë par voie orale, la DL50 (Dose létale 50 : dose d'exposition conduisant à la mort de 50 % des individus) toutes espèces confondues (rat, souris, cobaye) est comprise entre 1 et 4,8 g/kg,
- en ce qui concerne la toxicité sub-chronique, cinq études réalisées dans plusieurs espèces, pour des durées de 3 à 6 mois, permettent de déterminer une NOAEL (No observable adverse effect level : dose maximale sans effet) de 100 mg/kg/j chez le rat. Au-delà de cette dose, on observe une réduction des prises alimentaire et hydrique, une réduction de la croissance pondérale, une augmentation de la glycémie chez les femelles et une modification du poids de certains organes,
- absence de toxicité sur la fonction de reproduction démontrée aux doses testées chez la souris et le lapin (3,6 à 8,5 mg/kg/jour) et chez le rat (jusqu'à 750 mg/kg/jour),
- absence de mutagénicité dans le test de Ames, absence d'effet sur la fréquence des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains et absence d'effet clastogène *in vivo* (test du micronoyau sur lymphocytes de souris) ;

Considérant que le produit a obtenu le statut GRAS (« Generally recognized as safe ») en 2003 aux USA et qu'il est utilisé dans des produits de consommation courante divers (pâtisseries, fruits et légumes préparés, céréales, matières grasses, etc.) depuis une quinzaine d'années ;

Considérant que la faible perte de procyanidines, 2 à 4,1 % en 3 ans, atteste d'une stabilité satisfaisante du produit sur cette période ;

Considérant que les critères de rejet des lots de produit défectueux sont clairement indiqués sur la base de contrôles effectués sur les teneurs en micro-constituants et substances indésirables : teneur en procyanidines inférieure à 65 %, teneur en fer supérieure à 200 ppm, teneur en métaux lourds totaux supérieure à 20 ppm (les taux spécifiques de Cu, Hg, Cd et As devant être inférieurs à 1 ppm), teneurs en pesticides (organochlorés) supérieures ou égales à 0,005 ppm ;

Considérant les aspects relatifs à l'intérêt nutritionnel du produit et à la justification des allégations en découlant

Considérant que les procyanidines, principaux constituants du produit, sont présentes dans de nombreux aliments d'origine végétale (thé vert, thé noir, vin, bière, chocolat, thé, aubépine, riz rouge, soja, canneberge, framboise, pommes, céréales...) ; que le produit ne peut donc être considéré comme un produit « unique » dans la mesure où d'autres extraits contenant des composés phénoliques et polyphénoliques, entrent dans la composition de médicaments, cosmétiques et compléments alimentaires ;

Considérant qu'il existe une grande diversité d'apports en flavonols, flavones, flavan-3-ols, anthocyanes et proanthocyanidols (comprenant notamment les procyanidines) dans les fruits et légumes ; que l'on ne peut donc pas prétendre compenser une consommation insuffisante de fruits et légumes par la seule consommation du produit ; que l'affirmation « le produit permet

² Directive 93/21/CEE de la Commission du 27 avril 1993 portant dix-huitième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

³ Ligne directrice N 406, «Sensibilisation de la peau», publiée le 12 mai 1981

⁴ Directive 92/69/CEE de la Commission, du 31 juillet 1992, portant dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

d'apporter les procyanidines nécessaires particulièrement en cas de consommation insuffisante de fruits et légumes » est, de ce fait, infondée ;

Considérant que les procyanidines ne peuvent être considérés comme des nutriments « essentiels » et qu'ils n'ont pas, de ce fait, fait l'objet d'apports nutritionnels conseillés ; que l'alimentation courante apporte quelques dizaines ou centaines de milligrammes de proanthocyanidines par jour et que la part des oligomères de procyanidines (OPC) n'est pas connue ;

Considérant que l'intérêt nutritionnel du produit repose essentiellement sur ses propriétés anti-oxydantes mesurées par des méthodes biochimiques et comparées à celles d'autres extraits naturels (extraits de *Ginkgo biloba* ou de thé vert) ; que la quasi totalité des études apportées à l'appui des supposées propriétés anti-oxydantes du produit sont effectuées *in vitro* à l'aide, soit de systèmes acellulaires, soit de cellules (cellules endothéliales, cellules nerveuses, macrophages) capables de générer un stress oxydant impliquant des espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote, soit enfin de dérivés de lipoperoxydation (malondialdéhyde) dont la réaction avec des protéines est testée ; que le pétitionnaire ne pose à aucun moment la question de la signification physiologique de ces études :

- les expériences ont été effectuées à des doses qui se révèlent efficaces de 25 à 100 µg/ml ; ces doses correspondent à une concentration d'environ 100 µM, en admettant que les OPC présents dans le produit sont totalement transformés en monomères, et à une concentration d'environ 10 µM en admettant que seulement 10 % de l'extrait est représenté par des flavan-3-ols ; dans ces deux cas extrêmes, les concentrations utilisées sont largement supérieures aux concentrations plasmatiques maximales chez l'homme après ingestion d'un extrait riche en OPC,
- chez le rat, les OPC sont généralement considérés comme des formes de polyphénols peu ou pas biodisponibles, les résultats sont contradictoires pour les dimères de procyanidines et il existe en revanche un consensus sur l'absence de biodisponibilité des OPC à nombre d'unités monomères supérieur à 3 ;

Considérant qu'une revue récente de la littérature montre que le produit présente essentiellement des propriétés à doses pharmacologiques chez l'homme :

- le pouvoir antioxydant du produit chez l'homme n'est pas établi dans la mesure où les données issues des 2 seules études cliniques disponibles sont contradictoires, à savoir une amélioration du statut anti-oxydant du plasma chez 25 jeunes sujets bien portants recevant 150 mg/j du produit pendant 45 jours⁵ et une absence d'effet du produit (statut anti-oxydant et concentration plasmatique de vitamine C non modifiés) chez 27 jeunes sujets bien portants ayant reçu 200 mg/jour⁶,
- l'efficacité du produit en tant qu'hypoglycémiant est observée par une étude multicentrique réalisée chez 77 patients atteints de diabète de type II et recevant 100 mg/j pendant 90 jours,
- des améliorations de la fertilité chez 19 hommes « sub-fertiles » et des fonctions endothéliales chez 58 patients hypertendus recevant 200 mg/j du produit pendant 90 jours ont été mises en évidence,
- l'efficacité du produit est observée dans la prévention et le traitement des rétinopathies liées au diabète ;

Considérant de ce fait qu'aucune preuve n'est fournie quant à l'action physiologique réelle chez l'homme de la fraction procyanidolique présente majoritairement dans le produit, fraction sur laquelle s'appuie clairement le pétitionnaire pour montrer l'intérêt nutritionnel et l'originalité du produit ; que l'affirmation « Ingrédient à visée physiologique » est dénuée de sens et que l'allégation « l'ingrédient aide à maintenir l'organisme en bonne santé, principalement en bloquant l'action néfaste des radicaux libres » n'est pas démontrée à des doses compatibles avec la consommation alimentaire chez l'homme ;

⁵ Devaraj et al. ; Lipids. 2002 ; 37 (10) :931-934

⁶ Silliman et al. J. Am. Diet. Assoc. 2003 ; 103 (1) :67-72

Considérant que la dose recommandée par le pétitionnaire, soit 40-100 mg/jour, serait « en accord avec les résultats d'études cliniques » qui ne sont ni référencées ni rapportées dans le dossier ;

Considérant que la mention « Produit non dangereux » ne peut être utilisée en l'absence de données sur la dose maximale journalière,

L'Afssa estime qu'aucune donnée actuelle d'ordre toxicologique ne permet de s'opposer à l'emploi de cet extrait d'écorce de pins maritimes des Landes, en tant qu'ingrédient alimentaire.

Toutefois, des données manquent pour :

- justifier le niveau de consommation final, à savoir 40 à 100 mg/jour, susceptible d'être atteint *via* la consommation de compléments alimentaires, et établir l'intérêt de cet ingrédient à ces doses nutritionnelles,
- justifier, par conséquent, l'utilisation d'allégations et de mentions diverses revendiquées par le produit, notamment « effet physiologique », « aide à maintenir l'organisme en bonne santé », « action contre les radicaux libres »,
- établir une dose maximale quotidienne.

Martin HIRSCH