

Maisons-Alfort, le 23 mars 2007

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un ingrédient à base d'acides linoléiques conjugués (CLA) dans les compléments alimentaires, produits laitiers et jus d'orange.

LA DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 18 mai 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 15 mai 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf), d'une demande d'évaluation de la sécurité d'emploi d'un ingrédient à base d'acides linoléiques conjugués (CLA) dans les compléments alimentaires, produits laitiers et jus d'orange.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », le 26 Octobre 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande porte sur l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un mélange équi pondéral de CLA (18 :2 9t, 11c et 18 :2 10c, 12t) dans des compléments alimentaires, produits laitiers et jus d'orange ; que cet ingrédient est actuellement utilisé dans des compléments alimentaires et produits laitiers commercialisés dans certains pays européens ;

Considérant que le rapport de l'Afssa (2005) sur « Risques et bénéfices pour la santé des Acides gras *trans* » a formulé la recommandation suivante concernant les CLA : « l'introduction spécifique du mélange des deux isoformes de l'acide linoléique (18 :2 9c, 11t et 18 :2 10t, 12c) dans l'alimentation humaine – quelle que soit la proportion de chacun de ces deux composés - n'est pas justifiée, que ce soit sous forme de compléments ou sous forme d'ingrédients alimentaires » ; que d'après le rapport Afssa, la consommation moyenne en France de CLA est de 180 mg/ j correspondant en majorité de l'isomère 18 :2 9c, 11t ; que le niveau de consommation de l'ingrédient (donc mélange équi pondéral de 18 :2 9c, 11t et 18 :2 10t, 12c) ou utilisé le plus couramment dans les protocoles par le pétitionnaire est de l'ordre de 3 g/ j ; que ceci correspond à un niveau de consommation de plus de 100 fois supérieures pour l'isomère 18 :2 10t, 12c ; que le rapport de l'Efsa (2003) précise que : « certaines preuves appuient l'existence d'effets indésirables sur le métabolisme des lipides et du glucose ainsi que sur la sensibilité à l'insuline causés par la supplémentation en CLA chez l'homme pour l'isomère 18 :2 10t, 12c » ; que ces effets ont été observés à un niveau de consommation une à deux fois supérieur à celui apporté par une alimentation normale ;

#### **En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur les marqueurs cardiovasculaires,**

Considérant que plusieurs études font état soit d'une diminution du HDL-cholestérol soit d'une augmentation du LDL-cholestérol ; que dans deux études (Smedman *et al.*, 2001, Moloney *et al.*, 2004), les CLA provoquent une diminution de l'ApoB qui est considéré comme un meilleur marqueur de risque cardiovasculaire ; que par conséquent, malgré l'existence d'étude ne montrant pas d'effet des CLA sur les marqueurs cardiovasculaires, les effets délétères précités doivent être considérés ;

#### **En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur les marqueurs du stress oxydatif,**

Considérant qu'il est clairement démontré dans six études sur six que les CLA augmentent les isoprostanes urinaires (8-isoPGF<sub>2</sub>α), d'un pourcentage variant de 50 à 400 % ; qu'une étude (Riserus *et al.*, 2002) comparant l'effet du mélange et de l'isomère 10t, 12c permet de montrer que l'augmentation de ce marqueur du stress oxydatif est due à l'isomère 10t, 12c ; que les CLA augmentent donc bien le stress oxydant systémique ;

**En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur l'inflammation,**

Considérant qu'une étude (Smedman *et al.*, 2005) montre que le niveau de la CRP est doublée avec le CLA 10*t*, 12*c* par rapport au placebo, conduisant ainsi à une valeur supérieure aux valeurs considérées comme normales ; que ce résultat est confirmé par une étude récente de cette même équipe de recherche qui met en évidence une augmentation de 50% de la CRP par rapport au groupe placebo chez des sujets normaux recevant pendant 12 semaines 4,2 g/j du mélange des isomères ; que par ailleurs, une autre étude rapporte une augmentation de la production de TNF $\alpha$  ; que chez la souris, une étude récente (Poirier *et al.*, 2006) montre que l'administration de l'isomère 10*t*, 12*c* provoque une forte induction de facteurs inflammatoires (IL6, TNF $\alpha$ ) dans le tissu adipeux ;

**En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur l'homéostasie glucidique,**

Considérant que l'examen de la littérature ne permet pas de dire que les CLA sont capables d'induire un diabète chez l'homme comme cela est avéré chez la souris ; que cependant la situation est différente quand on considère la sensibilité à l'insuline ; que sur une trentaine d'études, seulement quelques unes ont évalué de manière adéquate la sensibilité à l'insuline (en utilisant les marqueurs plasmatiques de l'insulino-résistance (OGTT, clamp euglycémique) et ont montré une diminution de la sensibilité à l'insuline par l'isomère 10*t*, 12*c* ; que par ailleurs, une étude récente (Chung *et al.*, 2005) montre, pour la première fois, que l'isomère 10*t*, 12*c* induit une insulino-résistance dans des adipocytes humains et des explants de tissu adipeux ; que cet effet s'accompagne d'une induction d'interleukine IL-6 dont on connaît le lien avec l'insulino-résistance ;

**En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur la matière grasse laitière,**

Considérant que des études permettent d'établir un lien entre la consommation des CLA et la diminution significative des teneurs en lipides du lait ; que cette diminution est liée à une inhibition de la lipogénèse *de novo* par l'isomère 10*t*, 12*c* ; qu'à ce jour et au vu des études, il est nécessaire de souligner que les effets des CLA, et de l'isomère 10*t*, 12*c* en particulier, ne sont pas suffisamment documentés chez la femme et dans des modèles adaptés à la nutrition périnatale humaine ; que par conséquent, rien ne permet d'appréhender les conséquences sur la qualité du lait et sur les effets à long terme d'une telle consommation sur le développement de l'enfant allaité ;

**En ce qui concerne l'effet de l'ingrédient sur la composition corporelle**

Considérant que le pétitionnaire ne fait pas état de l'effet de l'ingrédient sur la réduction de la masse grasse ; que l'analyse bibliographique montre que la réduction du poids corporel consécutive à la consommation du mélange des isomères n'est pas toujours observé chez l'homme ; qu'il en est de même pour différentes espèces animales, à l'exception de la souris pour laquelle le mélange conduit à une lipoatrophie, effet attribuable à l'isomère 10*t*, 12*c* ;

En conséquence, l'Afssa estime qu'un ensemble de résultats, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, montre des effets bénéfiques sur la composition corporelle qui sont de faible amplitude mais aussi des effets délétères, non seulement sur le métabolisme glucido-lipidique, mais aussi sur l'inflammation et le système cardiovasculaire. La prudence nécessite de les prendre en considération, d'autant que le dossier du pétitionnaire ne présente pas d'analyse statistique des données permettant de conclure sur l'innocuité de ce produit.

L'Afssa estime donc qu'il n'est pas possible d'affirmer l'innocuité de l'introduction de ce mélange de CLA dans l'alimentation humaine, quel que soit le vecteur alimentaire choisi.

*Références bibliographiques :*

Afssa (2005). Risques et bénéfices pour la santé des acides gras *trans* apportés par l'alimentation.

Chung S, Brown JM, Provo JN, Hopkins R, McIntosh MK. (2005). Conjugated Linoleic Acid Promotes Human Adipocyte Insulin Resistance through NF $\kappa$ B-dependent Cytokine Production. *J Biol Chem*, 280 : 38, 445-56.

Efsa (2003). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of *trans* fatty acids in food and the effect on human health of the consumption of *trans* fatty acids.

Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. (2004). Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*; 80:887-95.

Poirier H, Shapiro J-S, Kim R-J, Lazar M-A. (2006). Nutritional supplementation with *trans* 10, *cis* 12 conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes* 55 : 6 1634-41.

Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. (2002). Supplementation With Conjugated Linoleic Acid Causes Isomer-Dependent Oxidative Stress and Elevated C-Reactive Protein: A Potential Link to Fatty Acid-Induced Insulin Resistance. *Circulation*;106:1925-9.

Smedman A, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Vessby B. (2005). Conjugated linoleic acid increased C-reactive protein in human subjects. *Br.J Nutr.*;94:791-5.

Smedman A, Vessby B. (2001). Conjugated linoleic acid supplementation in humans--metabolic effects. *Lipids*;36:773-81.

**Mots-clé** : acide linoléique conjugué (CLA), complément alimentaire, ingrédient.

**Pascale BRIAND**