

Maisons-Alfort, le 22 décembre 2004

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux justificatifs concernant la composition d'un complément alimentaire à base d'extrait de papaye fermentée et les différentes allégations de santé mettant en avant l'action anti-âge**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 9 juin 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 7 juin 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant la composition d'un complément alimentaire à base d'extrait de papaye fermentée et les différentes allégations de santé revendiquant une action anti-âge.

La demande porte sur un complément alimentaire contenant de la papaye fermentée (Fermented papaya preparation : FPP). Le FPP est obtenu par fermentation alcoolique de longue durée (8 à 10 mois) de la pulpe de papaye (*Carica papaya L.*) non OGM après addition de dextrose et de *Saccharomyces rouxii* ATCC 14679. Le produit brut obtenu subit ensuite une dessiccation complète et le produit final consiste en une poudre blanche de granulométrie contrôlée et définie, dépourvue de papaïne. Il contient pour 100 g, 97,7 g de glucides, majoritairement des oligosides, 0,3 g de protéines (une liste d'acides aminés est fournie), 3 vitamines (B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et niacine) et 6 minéraux (calcium, magnésium, potassium, fer, cuivre, zinc). Le pétitionnaire indique que des principes actifs complexes concourant aux propriétés du FPP sont en cours d'étude pour une détermination de leur nature exacte et de leurs fonctions. Le pétitionnaire indique que si la pulpe de papaye présente, à l'état naturel, des propriétés anti-oxydantes, le processus de fermentation permet d'obtenir des propriétés immuno-stimulatrices et de potentialiser ses actions anti-oxydantes. Ainsi, le FPP revendique différentes allégations de santé notamment, une action anti-oxydante (lutte contre les effets des radicaux libres à l'origine de nombreuses pathologies : cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, dégénérescence cérébrale, sida...), une action dermatologique et anti-âge (prévention du vieillissement accéléré de la peau) et une action sur les défenses naturelles de l'organisme. Le produit est présenté sous forme de sachets de 3 g. Le niveau de consommation quotidienne préconisé par le pétitionnaire varie suivant l'effet revendiqué : 1 à 3 sachets pour l'action anti-oxydante, 1 sachet pour l'action dermatologique et 2 sachets pour l'action sur les défenses naturelles de l'organisme.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 21 octobre 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### En ce qui concerne le mode d'obtention et la composition du produit

Considérant que les quantités de matières premières, notamment pulpe de papaye, dextrose et *Saccharomyces rouxii*, mises en œuvre ne sont pas indiquées ; que le produit obtenu, le FPP, n'est pas un produit de fermentation mais un simple produit brut obtenu après fermentation et par conséquent de composition très complexe ; que pour répondre à la définition des produits de fermentation, il aurait dû subir des étapes de fractionnement et de purification selon, par exemple, les indications de la Pharmacopée européenne ;

Considérant que si la papaye verte et la levure *Saccharomyces rouxii* disposent d'un recul de consommation et d'utilisation dans les pays de l'Union européenne avant 1997, aucun élément du dossier ne permet de s'assurer que le procédé de fabrication utilisé est également courant et qu'il ne s'agit pas d'un procédé de biotechnologie ; que dans l'affirmative le produit devrait être considéré comme un nouvel aliment et évalué comme tel dans le cadre de la procédure fixée par le règlement européen (CE 258/97), d'autant plus que le recul de consommation dans les pays de l'Union européenne est réduit (2 ans) ;

Considérant que la composition initiale de la pulpe de papaye n'est pas mentionnée dans le dossier et qu'il n'apparaît pas de correspondances quantitatives et qualitatives entre la pulpe et la poudre sèche issue du processus de fermentation ; que par conséquent, la présence initiale de vitamines A, C et E dans la pulpe ne peut être attestée ;

Considérant que les composés majoritaires du FPP sont des oligosides ; que la part des hydrates de carbones et des fibres ne dépasserait pas 80 % des composés présents dans la papaye<sup>1</sup> ; que la présence de 97,7 % d'oligosides dans le FPP est donc sujette à caution et qu'il s'avère nécessaire d'identifier clairement leur provenance : sont-ils issus de la pulpe de papaye ou proviennent-ils de constituants particuliers des parois cellulaires de la levure, dont la biomasse s'accumule dans le milieu de fermentation ? ; que le profil moléculaire (taille moléculaire, principaux branchements des glycanes, etc.) de ces oligosides n'est pas non plus précisé ;

En ce qui concerne des remarques générales relatives aux informations fournies par le pétitionnaire

Considérant que le dossier présenté par le pétitionnaire semble être plus proche d'un document de vulgarisation en direction du grand public que d'un dossier scientifique étayé ; que de fait, les données scientifiques fournies par le pétitionnaire sont diluées dans un grand nombre de pages inutiles et de notions de base relatives au système anti-oxydant, au vieillissement ou au système immunitaire sans qu'aucune démonstration de l'implication du FPP ne soit apportée ;

Considérant qu'un grand nombre d'études fournies à l'appui des allégations est issu de journaux difficilement consultables ou de résumés de communication à des congrès et que ces travaux n'ont pas donné lieu à des publications scientifiques majeures ;

Considérant qu'en raison de la composition très complexe du FPP, il est possible que soient présents de nombreux métabolites dont les identités chimiques méritent d'être définies ; que les effets de ces composés ne peuvent que se superposer les uns aux autres, sans qu'aucun effet ne puisse être imputé de manière spécifique à un composé ;

Considérant que toutes les études présentées ne font pas clairement état des caractéristiques du produit utilisé puisque l'on ne sait pas s'il s'agit du FPP ou d'un autre produit résultant d'une autre méthode de fermentation de la papaye ; que les protocoles mis en œuvre ne sont pas décrits pour la plupart des études ; qu'aucun résultat chiffré n'est proposé, si ce n'est quelques valeurs provenant de tests statistiques ;

Considérant que les allégations proposées par le pétitionnaire sont regroupées sous le terme générique « recommandations » laissant penser qu'il s'agit de conseils d'ordre médical ; que cette situation est d'autant plus contestable que ces assertions sont attribuables à des personnalités scientifiques de réputation nationale et internationale ;

Considérant qu'aucun composé anti-oxydant connu n'a été mis en évidence dans le FPP et que par conséquent les actions anti-oxydantes et immuno-régulatrices revendiquées doivent être reliées à d'autres types de molécules ;

Considérant que le pétitionnaire ne fournit pas de données de vigilance concernant le produit, en particulier sur le niveau de FPP consommé en Europe et en France ; que des données sur le recul d'utilisation du FPP au Japon (10 ans) auraient pu être présentées afin de confirmer ou d'infirmer l'innocuité supposée du FPP ;

En ce qui concerne les aspects relatifs à la justification de l'allégation « action anti-oxydante »

Considérant que la démonstration de l'action anti-oxydante du FPP porte sur des études conduites chez des sujets alcooliques ; que si les données font état de quelques effets potentiels, ceux-ci ne sont pas suffisamment convaincants dans la mesure où les études sont conduites selon des protocoles très particuliers :

<sup>1</sup> Heimo Scherz et Friedrich Senser – Food Composition and Nutrition Tables ; Medpharm, Stuttgart 1994

- chez des sujets alcooliques consommant environ 150 g/jour d'alcool, la consommation de 18 g de FPP (soit le double de la dose recommandée par le pétitionnaire) conduit à une normalisation de la viscosité sanguine, une réduction de la glutathion plasmatique, mais est sans effet sur la réduction de l'agrégation plaquettaire observée,
- dans deux autres études, le FPP est capable de prévenir la réduction de la superoxyde dismutase et la réduction de l'absorption de la cobalamine consécutives à la consommation d'alcool ;

Considérant qu'un outil, la « Rosace du stress oxydant », permettant de réaliser un bilan complet du stress oxydant chez un patient est énoncé dans le dossier ; que cet outil permet la visualisation de la présence d'un stress oxydant sur la base d'un ensemble de critères nutritionnels (statut nutritionnel en différents minéraux et vitamines anti-oxydants) et de paramètres du système anti-oxydant (glutathion réduit, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase, etc.) ; que cet outil aurait pu être utilisé dans le cadre d'une étude clinique afin de tester l'efficacité revendiquée du FPP ;

En ce qui concerne les aspects relatifs à la justification de l'allégation « action dermatologique »

Considérant que l'action dermatologique du FPP n'est pas étayée et que cette action supposée ne constitue qu'une dérive des études *in vivo* et *in vitro* sur les effets anti-oxydants ; que des études convaincantes portant sur les effets du FPP sur le vieillissement cutané sont à apporter, d'autant plus qu'il s'agit d'une consommation par voie orale ;

En ce qui concerne les aspects relatifs à la justification de l'allégation « action sur les défenses naturelles de l'organisme »

Considérant que des fractionnements successifs par ultrafiltration ont été réalisés sur le FPP ; que les fractions obtenues, fraction de bas poids moléculaire (LBN) et fraction de poids moléculaire élevé (HBN), ont été testées afin de déterminer les éventuelles actions de chacune d'entre elles :

- les fractions LBN et HBN sont capables d'augmenter la quantité de NO, mais avec des cinétiques différentes et non explicitées par le pétitionnaire,
- la fraction HBN contient d'importantes quantités de lipo-polysaccharides constitutifs de la membrane bactérienne, composés connus pour leurs capacités à stimuler la prolifération des lymphocytes et à induire la sécrétion de TNF $\alpha$  *in vitro* ;

Considérant que le FPP est présenté comme capable de stimuler la synthèse d'interférons  $\alpha$  et  $\gamma$  ; que toutefois, aucune donnée n'est fournie sur le protocole d'étude mis en œuvre ni sur les résultats chiffrés ;

Considérant que l'effet du FPP a été testé sur la réponse à la vaccination anti-grippale chez des sujets sains de plus de 65 ans recrutés à Jérusalem et à New York ; que chez les sujets recrutés à Jérusalem, la production d'anticorps contre les virus de la grippe est supérieure chez les sujets recevant du FPP (6 g/jour pendant 3 semaines) à celle observée chez les témoins recevant du glucose ; qu'aucune différence n'est observée chez les sujets recrutés à New York ; que cette différence mise en évidence entre les deux populations serait liée à leur statut nutritionnel, notamment une consommation de compléments alimentaires à base d'anti-oxydants plus courante dans les populations New Yorkaises ; que ce paramètre aurait dû constituer un critère d'exclusion de l'étude ;

Considérant que chez des sujets atteints de Sida et recevant ou non une tri-thérapie anti-virale, la consommation de 18 g/jour de FPP conduit à une régression de l'apparition d'infections opportunistes (zona, pneumopathies, diarrhées, etc.), à une augmentation du contenu en hémoglobine des hématies et du nombre de CD4, et à une prise de poids ; que toutefois, le traitement anti-viral n'est pas clairement précisé et qu'un groupe témoin non consommateur de FPP n'a pas été pris en compte dans ces études ;

Considérant que les actions du FPP sur les systèmes anti-oxydant et immunitaire sont paradoxales : le FPP agirait comme un « éboueur de radicaux libres » capable de débarrasser l'organisme des espèces réactives de l'oxygène (O $_2^{\bullet}$ , OH $\bullet$  ou NO $\bullet$ ), mais agirait également comme un « régulateur » de la réponse immunitaire cellulaire en induisant une surproduction de

ces mêmes radicaux libres par les macrophages, dans le but de détruire les cellules et organismes indésirables ; qu'il est, en effet, très peu probable, sur le plan biologique, que le FPP ait la capacité de distinguer parmi des entités moléculaires de même nature celles qui sont prédestinées à être « mauvaises » et celles prédestinées à être « bonnes »,

L'Afssa indique que seuls quelques résultats obtenus *via* des études *in vitro* ou *in vivo* montrent des effets antioxydants et immuno-stimulants potentiels du FPP. De plus, en l'absence de données précises sur la composition et le ou les principe(s) actif(s) du produit, et surtout d'études cliniques consistantes, ces résultats sont difficilement interprétables. Les trois allégations revendiquées par le FPP ne peuvent donc être considérées comme fondées, d'autant plus qu'elles sont excessives et souvent orientées sur des pathologies nécessitant en premier lieu des traitements ayant fait la preuve d'une efficacité reconnue. L'allégation plus générale « action anti-âge » qui est supposée découler de la validation des 3 principales allégations n'est pas de ce fait étayée. De manière plus générale, aucune allégation ne saurait être acceptée pour un mélange aussi complexe, pour lequel aucun composé chimique constitutif pouvant exercer une propriété biologique n'est identifié ou dosé.

L'Afssa souligne également l'insuffisance du dossier soumis à l'évaluation eu égard à de nombreux points :

- le procédé de fabrication du FPP (standardisation, quantités de pulpe, de levures et de dextrose mises en œuvre),
- les compositions comparées de la pulpe de papaye fraîche et du FPP (quantité exacte d'osides) et la nature des composés à l'origine des effets revendiqués par le FPP, notamment le profil moléculaire et l'origine (pulpe de papaye ou biomasse de *Saccharomyces rouxii*) des osides présents dans le FPP,
- les données sur l'innocuité de la consommation de FPP au regard du recul d'utilisation au Japon.

Enfin, l'Afssa estime que l'exploitation de recommandations de personnalités scientifiques, décriée dans le cadre de la promotion de produits pharmaceutiques, n'est pas non plus acceptable pour les denrées alimentaires.

Martin HIRSCH