

Maisons-Alfort, le 25 février 2008

AVIS

relatif à l'évaluation de l'équivalence en substance de β -glucanes issus d'algues *Laminaria species* et de l'évaluation du fondement scientifique de l'allégation : les β -1,3 glucanes issus d'algues *Laminaria species* contribuent à renforcer l'immunité naturelle

Par courrier reçu le 23 août 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 21 août 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de l'équivalence en substance de β -glucanes issus d'algues *Laminaria species* et de l'évaluation du fondement scientifique de l'allégation : les β -1,3 glucanes issus d'algues *Laminaria species*, ou laminaranes, contribuent à renforcer l'immunité naturelle, en activant les cellules responsables de l'immunité, avec l'amélioration des marqueurs biologiques des fonctions immunitaires, par exemple lors d'activités physiques intenses, d'états de surmenage ou dans des situations physiologiques hostiles comme le risque d'infection bactérienne, virale ou fongique.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 17 janvier 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

Les laminaires sont des macro algues brunes récoltées à partir de populations naturelles marines. Le produit, un extrait d'algues du genre *Laminaria*, est considéré comme un nouvel ingrédient alimentaire en Europe ; la demande s'inscrit donc dans le cadre du règlement européen Novel Food n°258/97¹ (cet aliment n'a pas été consommé en quantité significative dans un Etat membre avant le 15 mai 1997). La procédure d'équivalence en substance de β -glucanes issus d'algues *Laminaria species* aux autres β -1,3 glucanes déjà commercialisés dans l'Union Européenne a pour objectif la comparaison de leurs compositions, de leurs valeurs nutritionnelles, de leurs métabolismes, de leurs utilisations envisagées, et de leurs teneurs en substances indésirables², et de vérifier que les différences observées n'entraînent pas de risques pour le consommateur.

Concernant la composition du nouvel aliment :

Le produit est extrait de diverses espèces d'algues du genre *Laminaria* (*L. species*). Dans le dossier de présentation, le pétitionnaire définit le produit comme appartenant aux espèces *digitata* ou *saccharina*. Or dans les matières premières apparaissent d'autres espèces comme *hyberborea*. Par ailleurs, les conditions de récolte ne permettent pas de garantir que seules les 2 espèces de *Laminaria* (*digitata* et *saccharina*), commercialisées en France après avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, seront collectées dans le cadre de ce produit.

Le produit (dont la substance active est la laminarine) est un β -1,3 glucane (= (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan). Le polysaccharide est donc un polymère de glucose, de degré de polymérisation compris entre 28 et 34 unités osidiques. La masse moléculaire du produit varie de 4500 g/mol à 5500 g/mol.

Le poly- β -1,3 glucane comprend occasionnellement des chaînons poly- β (1 \rightarrow 6) glucanes à l'origine des branchements sur la chaîne linéaire.

Les β -(1,3)-D-glucanes sont largement répandus dans les algues. La leucosine, la chrysolaminarane et le paramylon sont également décrits dans d'autres familles d'algues. Des β -(1,3)-D-glucanes extraits de *Saccharomyces cerevisiae*, de Shitaké (champignon *Lentinus edodes*), de Maïtaké et du champignon *Portabella* sont également décrits dans la littérature. Les β -glucanes issus de céréales se distinguent par la présence de liaisons β -(1,4) glucanes, β -(1,3)-D-glucanes mais également des chaînes latérales de xylanes. La solubilité et la viscosité des β -

¹ Règlement CE n°258/97 article 1^{er} catégorie d) « aliments et ingrédients alimentaires composés de micro-organismes, de champignons ou d'algues ou isolés à partir de ceux-ci »

² Règlement CE n°258/97 article 3 paragraphe 4

glucanes dépendent de leur linéarité et de leur degré de branchements latéraux. Le produit est obtenu à partir d'algues par extraction aqueuse en milieu acide suivie de phases de filtration et de concentration, avant purification par ultrafiltrations et atomisation pour obtenir une poudre de pureté supérieure à 90%. L'analyse de 4 lots montre des puretés supérieures à 94,9% avec des taux de cendres inférieurs à 5,2%.

Les β -1,3 glucanes déjà commercialisés sont obtenus par extraction à partir de levures d'avoine ou de champignons (tels Shitaké ou *Lentinus edodes*), et sont aussi constitués des mêmes entités moléculaires de glucose. Mais leurs degrés de polymérisation sont variables, en général beaucoup plus élevés que dans le cas des laminaranes.

Concernant le métabolisme du nouvel aliment :

La solubilité des β -glucanes dépend de leur degré de polymérisation et de leur degré de branchement, et cette propriété pourrait influencer leur devenir métabolique (avec ou sans translocation au niveau intestinal). Selon Hong *et al.* (2004) et Neyrinck *et al.* (2007), lors du transit digestif, les laminaranes sont internalisés dans les macrophages gastro-intestinaux qui les transportent vers les organes lymphoïdes et la moëlle osseuse, puis les dégradent en fragments biologiquement actifs. Ces métabolites actifs ne sont cependant pas précisés.

Il est donc impossible d'affirmer que le devenir métabolique de ces polymères est le même que celui des β -glucanes déjà commercialisés.

Concernant l'utilisation envisagée du nouvel aliment :

Les algues brunes *Laminaria saccharina et digitata* sont largement consommées en Asie et peuvent être utilisées en alimentation humaine aux Etats-Unis ainsi qu'en France.

D'origine céréalière ou provenant de champignons, les β -1,3 glucanes commercialisés en Europe ont été consommés en quantité significative avant le 15 mai 1997, et de fait ces produits n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation préalable à leur commercialisation.

Le produit est destiné à être utilisé comme ingrédient alimentaire, notamment dans des compléments alimentaires. Le pétitionnaire envisage sa commercialisation sous la forme de gélules de 200 mg de β -glucanes. L'étiquetage mentionne l'apport journalier recommandé par le pétitionnaire de 200 à 600 mg/jour.

Les apports testés se situent entre 50 et 200 mg/j. Les données de la littérature montrent les effets bénéfiques des β -glucanes pour des apports comparables à ceux d'une alimentation de type asiatique ou japonaise, estimées de l'ordre de 100 à 300 mg/j. Considérant qu'il peut y avoir un effet de matrice alimentaire susceptible de limiter l'efficacité des β -glucanes (en raison de la présence d'autres microconstituants), le pétitionnaire fixe empiriquement l'apport efficace pour l'allégation visée à 600 mg/j.

Ce choix de l'apport n'est étayé d'aucune donnée bibliographique démontrant des effets biologiques des β -glucanes chez l'homme. Concernant les populations ciblées, aucun élément scientifiquement fondé n'est donné quant aux critères de leur sélection (notamment la caractérisation du statut immunitaire) et quant au bénéfice attendu et aux critères d'efficacité du produit.

Concernant les risques de toxicité du nouvel aliment :

Les dosages de métaux (arsenic, plomb, mercure, cadmium, nickel, cuivre) et les contrôles microbiologiques sur 4 lots sont présentés. Il est noté que les teneurs en arsenic et en mercure sont supérieures aux normes du CSHPF du 14 octobre 1997 pour les algues « fraîches » (dosage inférieur à 20 ppm d'arsenic total versus 3 ppm ; dosage inférieur à 0,5 ppm de mercure versus 0,1 ppm).

Les études de toxicité sur modèles animaux concluent à l'absence de toxicité à des doses jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel.

La présence éventuelle de radio-nucléides n'a pas été recherchée.

Pour l'apport de 600 mg/j de β -glucanes proposé par le pétitionnaire, la quantité d'iode apportée (250 ppm) avec ce seul produit pourrait atteindre les apports nutritionnels conseillés chez l'adulte qui sont de 150 μ g/j (Afssa, 2005).

Concernant l'équivalence en substance :

Les β -glucanes décrits comportent tous une fraction dominante de β -1,3 glucanes, ils diffèrent entre eux par la présence d'autres liaisons β -1,4 ou β -1,6 liant des unités glucose, leur degré de polymérisation et leur degré de branchement. Ces 2 derniers facteurs influencent les propriétés physiologiques des glucanes et leur devenir métabolique puisque certains peuvent parvenir intacts jusqu'au côlon et y être fermentés tandis que d'autres peuvent être directement absorbés. Les laminaranes se distinguent de beaucoup d'autres β -1,3 glucanes et notamment de ceux d'origine céréalière par leur faible degré de polymérisation et leurs branchements en β -1,6 qui leur confèrent des propriétés importantes de solubilité et qui pourraient favoriser leur translocation dans l'intestin, comme cela a été décrit chez les rongeurs par Hong *et al.* (2004).

Concernant l'allégation revendiquée pour le nouvel aliment :

L'allégation « participe (ou « contribue » ou « aide ») à la stimulation des défenses naturelles de l'organisme » est actuellement revendiquée pour des β -1,3 glucanes d'origine naturelle déjà commercialisés dans l'Union Européenne. Toutefois l'analyse de la littérature disponible montre qu'il n'y a aucune étude réalisée chez l'Homme pour évaluer l'effet de stimulation des défenses naturelles, mais uniquement des études de supplémentation chez l'animal ou *in vitro* sur culture cellulaire, faisant état de résultats contradictoires.

Aucune allégation relative aux fonctions immunitaires n'est donc acceptable.

En conclusion, l'Afssa considère :

- **qu'en raison des caractéristiques physicochimiques particulières du polymère, l'équivalence en substance de β -glucanes issus d'algues *Laminaria species* aux autres β -1,3 glucanes déjà commercialisés dans l'Union Européenne n'est pas démontrée ;**
- **qu'en l'état actuel des connaissances et en l'absence de preuves scientifiques validées avec le produit chez l'homme, l'allégation « les beta-1,3 glucanes issus d'algues *Laminaria species* contribuent à renforcer l'immunité naturelle » n'est pas acceptable.**

Références bibliographiques :

Afssa. Rapport sur l'évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agro-alimentaires. 2005.

Awad EM, Osman OA. Laminarin enhanced immunological disorders of septicemic albino rats infected with *Aeromonas hydrophila*. *Egypt J Immunol* 2003; 10: 49-56.

Baran J, Allendorf DJ, Hong F, Ross GD. Oral β -glucan adjuvant therapy converts non protective Th2 response to protective Th1 cell-mediated immune response in mammary tumor-bearing mice. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007; 45: 107-14.

Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis du 14 octobre 1997 relatif aux algues en alimentaires.

Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, Xiang Xing P, Cheung NKV, Ross G.D. Mechanism by which orally administered β -1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *J Immunol* 2004; 173: 797-806.

Kim KH, Kim YW, Kim HB, Lee BJ, Lee DS. Anti-apoptotic activity of laminarin polysaccharides and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Laminaria japonica*. *Biotechnol Lett* 2006; 28: 439-46.

Neyrinck AM, Mouson A, Delzenne NM. Dietary supplementation with laminarin, a fermentable marine beta (1-3) glucan, protects against hepatotoxicity induced by LPS in rat by modulating immune response in the hepatic tissue. *Int Immunopharmacol*. 2007 ; 7: 1497-506.

Pang Z, Otaka K, Maoka T, Hidaka K, Ishijima S, Oda M, Ohnishi M. Structure of beta-glucan oligomer from laminarin and its effect on human monocytes to inhibit the proliferation of U937 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 553-8.

Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzalez AJ, Goldman MP, Lockhart BE, Barker LA, Breuel KF, De Ponti WK, Kalbfleisch JH, Ensley HE, Brown GD, Gordon S, Williams DL. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1079-86.

Vetvicka V, Yvin JC. Effects of marine beta-1,3 glucan on immune reactions. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 721-30.

Vetvicka V, Vetvickova J, Frank J, Yvin JC. Enhancing effects of new biological response modifier beta-1,3 glucan sulfate PS3 on immune reactions. *Biomed Pharmacother* 2007 ; [en cours de publication]

Zeković DB, Kwiatkowski S, Vrvic MM, Jakovljević D, Moran CA. Natural and modified (1-->3)-beta-D-glucans in health promotion and disease alleviation. *Crit Rev Biotechnol* 2005 ; 25: 205-30.

Mots clés :

Algues laminaires, polysaccharides, novel food, β-glucanes, immunité

La Directrice Générale

Pascale BRIAND