



Maisons-Alfort, le 15 avril 2009

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à la demande d'évaluation du rapport d'évaluation initiale établi  
par les autorités belges concernant la demande d'autorisation de mise  
sur le marché d'un nouvel aliment ou d'un nouvel ingrédient alimentaire :  
Glavonoid®**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

### Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 février 2009 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation du rapport d'évaluation initiale établi par les autorités belges concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : glavonoïd®.

### Contexte réglementaire

Cet avis s'inscrit dans le cadre du règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires. Ce nouvel ingrédient (NI) dénommé glavonoïd® est classé sous la catégorie E, soit les aliments et ingrédients alimentaires composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci et ingrédients alimentaires isolés à partir d'animaux, à l'exception des aliments et ingrédients alimentaires obtenus par des pratiques de multiplication ou de reproduction traditionnelles et dont les antécédents sont sûrs en ce qui concerne l'utilisation en tant qu'aliments, sous l'article 1, paragraphe 2. Les autorités belges considèrent que l'objet de cette demande appartient à la classe 2.1, correspondant au fait que la source du nouvel ingrédient a déjà été utilisée comme aliment dans la Communauté européenne.

### Précision concernant la source du nouvel ingrédient

Le pétitionnaire mentionne que la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), source du NI est consommée depuis plus de 6000 ans comme aromatisant édulcorant mais aussi adoucissant et expectorant. Au Japon et en Chine des extraits sont utilisés pour traiter les inflammations d'origine allergique. La glycyrrhizine et les extraits aqueux sont utilisés dans l'alimentation et dans des compléments alimentaires aux Etats-Unis et au Japon. En Europe, la consommation de glycyrrhizinate d'ammonium et d'acide glycyrrhizinique se fait sous forme de confiseries, et de boissons aromatisées.

Le SHC (Conseil Supérieur de la Santé belge) n'émet aucune réserve sur ces informations.

*L'Afssa considère que la source du NI devrait être mieux précisée, notamment la variété utilisée et son origine géographique. En effet, trois variétés de *Glycyrrhiza glabra* peuvent exister (var typical (réglisse d'Italie, d'Espagne), var glandulifera (réglisse de Russie), var violacea (réglisse d'Iran, de Turquie)), dont la composition en polyphénols prénylés varie. Le composant majoritaire peut être la glabridine (position 5 non substituée) ou bien des 5-hydroxy et 5-méthoxy flavonoïdes (Nomura et al., 2002).*

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
www.afssa.fr

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

### Concernant la spécification du nouvel ingrédient

Le NI est une huile brun foncé provenant de la racine de *Glycyrrhiza glabra* L. constitué de 30 % d'un extrait éthanolique et de 70 % d'un extrait à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

obtenu par synthèse à partir de glycérol avec des acides gras C8:C10 =99:1 provenant des huiles de palme et de coco additionnées de tocophérols).

Les spécifications du NI indiquent une quantité d'acide glycyrrhizinique toujours inférieure à 0,005 %.

Les analyses de 3 lots de NI permettent d'obtenir ses principales caractéristiques :

Paramètres	Qualification
Teneur en glabridine	3 % ± 0,5 %
Teneur en acide glycyrrhizinique	< 0,005 %
<b>Contaminants</b>	
Résidu d'éthanol	≤ 0,5 %
Résidu de cendres	≤ 0,5 %
Arsenic, Plomb	≤ 2 ppm ; ≤ 0,3 ppm
Indice de peroxyde	Non détecté
<b>Données microbiologiques</b>	
<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , moisissures	Absence
Germes aérobies	≤ 1000CFU/g
Germes coliformes	Absence

Le SHC valide l'affirmation selon laquelle le NI contient 24 % de polyphénols, sur la base du dosage de Folin-Ciocalteu. Un test de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) a été réalisé permettant de quantifier les teneurs de certains flavonoïdes prénylés, dont la glabridine (3 %), le glabrène (0,3 %), le glabrol (0,6 %) et la 4'-O-méthylglabridine (0,6 %).

Par ailleurs, le SHC a demandé des compléments d'information sur les autres polyphénols présents dans l'extrait. Le rapport précise que 45 composés phénoliques ont été identifiés dans l'extrait éthanolique de réglisse, sur la base de leur analyse spectrale après purification par chromatographie préparative. Enfin, une comparaison des profils CLHP d'un extrait éthanolique de racine de *Glycyrrhiza glabra* L. et du NI a été effectuée.

*Par ailleurs, l'Afssa considère que le dosage de Folin-Ciocalteu ne permet pas d'évaluer la teneur en polyphénols du NI, mais sa capacité réductrice globale, non spécifique (Huang et al., 2005). D'autres constituants comme les vitamines antioxydantes ou le cuivre peuvent contribuer à cette capacité réductrice mesurée. L'utilisation de ce type de dosage pour titrer un extrait en polyphénols n'est donc pas pertinente. L'Afssa estime que la méthode de mesure des teneurs en polyphénols adéquate est un dosage par CLHP avec référence à des standards purs.*

*L'Afssa regrette que parmi les quelques dizaines de composés présents dans la racine, seuls la glabridine, le glabrène, le glabrol et la 4'-O-méthylglabridine aient été dosés par méthode CLHP dans le NI, ce qui ne représente que 4,5 % du NI.*

*Concernant les informations complémentaires obtenues par le SHC, l'Afssa souligne que le manque de précision relative aux méthodes d'analyse utilisées ne permet pas de valider l'affirmation selon laquelle il n'y a pas de différence entre les profils CLHP de l'extrait éthanolique de réglisse et le NI. De plus, le SHC considère que la composition polyphénolique du NI est identique à celle de l'extrait éthanolique de *Glycyrrhiza glabra* L., sur la base de profils chromatographiques non joints au dossier. L'Afssa considère que l'équivalence de composition paraît peu probable puisque le procédé de fabrication du NI vise à éliminer les composés hydrophiles. Cette composition doit être clairement précisée, à l'aide de méthodes d'analyse adaptées.*

#### **Concernant les effets du procédé de production appliqué au nouvel ingrédient**

Le procédé de fabrication du NI utilise des rhizomes et racines de *Glycyrrhiza glabra* qui subissent une extraction par éthanol à 95 % à 45°C pendant 2 heures, suivie de filtration, concentration, traitement par le charbon, filtration, concentration puis extraction par TCM, élimination de l'éthanol, filtration. Le NI obtenu est titré à 3 % de glabridine. Les TCM fréquemment utilisés comme émulsionnants en alimentation ne dissolvent que les polyphénols hydrophobes, alors que l'acide

glycyrrhizinique est insoluble. Ceci permet de dire que le NI est un extrait de réglisse ne contenant pas d'acide glycyrrhizinique mais seulement des flavonoïdes.

Concernant la stabilité du NI, une étude est fournie par le pétitionnaire indiquant qu'après 3 ans de conservation du NI à -4°C et à +4°C, la perte en glabridine est inférieure à 5 %. Le pétitionnaire propose une durée de conservation de 2 ans après la date de fabrication, à condition que le NI soit conservé dans un récipient étanche, à l'abri de l'air et dans un local réfrigéré. Pour les gélules de NI, une période de conservation de 2 ans est proposée à une température inférieure à 25°C. Par ailleurs, les produits de dégradation du NI ont été étudiés après 4 mois de conservation à 40°C par le test des micronoyaux chez le rat aux doses de 625, 1250, 2500, et 5000 mg/kg/jour. L'étude révèle que les produits de dégradation du NI ne sont pas mutagènes, et ces résultats sont confirmés par une étude toxicologique de 2 semaines chez des rats avec du NI non dégradé et dégradé. Enfin, une autre étude des produits de dégradation du NI montre une diminution de 7 % de glabridine après 6 mois de conservation à 40°C. La diminution de 7 % de glabridine dans ces conditions indique que la glabridine transformée n'est pas détectable dans les conditions de la CLHP ou bien transformée en composés déjà présents dans le tracé CLHP. Le SHC mentionne que dans les pays tempérés, il est possible que les produits à base de NI ne soient pas toujours conservés au froid ou à une température inférieure à 25°C.

*L'Afssa considère que les éventuelles modifications de composition du NI par rapport aux produits traditionnels dérivés de *Glycyrrhiza glabra* L. doivent être prises en compte de manière approfondie. L'Afssa souligne que le procédé mis au point pour éliminer l'acide glycyrrhizinique de l'extrait de réglisse est susceptible de réduire la teneur d'autres phytomicronutriments peu lipophiles. Les effets biologiques de *Glycyrrhiza glabra* L. et de ses extraits résultent de la combinaison de l'ensemble de leurs constituants. Les interactions, positives ou négatives, entre différents phytomicronutriments d'un même produit végétal peuvent influencer leur absorption et leur métabolisme (Lila & Raskin, 2005). La modification de la composition en phytomicronutriments du NI pourrait éventuellement se traduire par une modification indésirable de la biodisponibilité d'autres phytomicronutriments du NI, voire de certains médicaments consommés de manière concomitante. De manière générale, le fait de modifier la composition en phytomicronutriments de l'extrait peut s'accompagner de nouveaux effets indésirables, différents de ceux associés à sa présence. Le NI, et plusieurs autres constituants de *Glycyrrhiza glabra* L, notamment la liquiritine et la glabridine, modulent par exemple l'activité de certains cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (Asl & Hosseinzadeh, 2008, Jeong et al., 2002 ; Paolini et al., 1998).*

*La matrice lipidique pourrait favoriser une augmentation de l'absorption intestinale et donc de la biodisponibilité de certains composés lipophiles de *Glycyrrhiza glabra* L. Ce point n'est pas négligeable car les composés actifs du NI ne sont pas tous connus.*

*Par ailleurs, le rapport du SHC fait état d'une analyse CLPH du NI stocké 6 mois à 40°C indiquant qu'aucune modification majeure du profil chromatographique n'a été notée. Les chromatogrammes correspondants ne sont pas présentés dans le dossier. La validité de ce test dépend fortement des conditions analytiques utilisées (sensibilité notamment), qui devraient donc être précisées.*

*Le SHC recommande que des tests de stabilité soient réalisés pour chaque matrice alimentaire susceptible de contenir le NI. Il n'est pas précisé s'il s'agit de vérifier seulement la stabilité des taux de glabridine, glabrène, glabrol et 4'-O-méthylglabridin E. L'Afssa considère qu'une analyse plus complète du profil en phytomicronutriments est nécessaire.*

#### **Concernant l'utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme nouvel ingrédient**

Le rapport du SHC fait référence au Licorice Flavonoid Oil (LFO) autorisé par la FDA en décembre 2007 comme ingrédient alimentaire. Le LFO est une dilution au 1/3 du NI commercialisé aux Etats-Unis par la même société. C'est le seul ingrédient de composition similaire à celle du NI. Il n'est fait état d'aucun signalement d'événement indésirable depuis cette date.

*L'Afssa souligne l'absence de recul d'utilisation du NI, et la nécessité une surveillance du produit après sa mise sur le marché.*

**Concernant la consommation/niveau d'utilisation prévu du nouvel ingrédient**

Le pétitionnaire envisage de proposer une adjonction du NI dans une large gamme de catégories d'aliments ainsi que dans les compléments alimentaires. La consommation maximale de NI est fixée par le pétitionnaire à 300 mg/j. Le pétitionnaire l'adjonction du NI dans une large gamme de catégories d'aliments telles que les desserts (portions de 100 et 200 g), biscuits, barres de céréales, yaourts, assaisonnement et mayonnaise, soupes, plats préparés à base de viande, boissons. Dans les compléments alimentaires, le NI devrait être utilisé sous forme de gélules de 100 mg contenant 30 mg d'extrait éthanolique de réglisse soit 24 mg de polyphénols, dont 4 à 5 mg de glabridine, glabrène, glabrol et 4'-O-méthyl-glabridine. La dose recommandée est de 3 gélules/jour, soit 300 mg de NI/jour ou 5 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg.

*Comme le SHC, l'Afssa demande en ce qui concerne l'adjonction du NI aux denrées alimentaires, que la quantité journalière de NI soit clairement indiquée. En effet, jusqu'alors seules les portions d'aliments pouvant être consommées sont indiquées par le pétitionnaire.*

**Concernant les informations d'ordre nutritionnel sur le nouvel ingrédient**

La valeur nutritive d'un complément alimentaire sous forme de gélule contenant le NI est fournie par le pétitionnaire. Les résultats des analyses concernent 3 lots :

Paramètres	Quantification
Eau (g/100g)	0,5-0,3-0,2
Protéines (g/100g)	0,1-0,1-0,1
Lipides (g/100g)	99,4-99,6-99,7
Cendres (g/100g)	< 0,1-< 0,1-< 0,1
Hydrates de carbone (g/100g)	0-0-0
Valeur énergétique (kcal/100g)	895-897-898
Sodium (g/100g)	0,6-1,1-1,1

Une première étude de supplémentation utilisant une forme diluée de NI (2 % de la ration alimentaire) pendant 4 semaines chez des souris obèses et diabétiques montre une perte de poids, une diminution de la graisse abdominale et péri-viscérale ainsi qu'une élévation moins rapide de la glycémie. Une autre étude chez des souris recevant un régime hyperlipidique et supplémentées par 0,5, 1, ou 2 % de forme diluée de NI montre une diminution de poids et de la graisse abdominale dans les groupes recevant 1 ou 2 % de forme diluée de NI.

Dans une étude de toxicologie de 90 jours réalisée chez des rats mâles et femelles, l'administration de 400 mg/kg/j et 600 mg/kg/j de NI ne fait pas apparaître de différence de poids des animaux et du foie entre les groupes recevant le NI et le groupe témoin.

Trois essais de supplémentation chez l'homme sont fournis. Les durées d'interventions sont de 4 à 12 semaines, pour des doses ingérées de 100 mg à 600 mg de NI par jour (soit 300 mg à 1800 mg de forme diluée de NI par jour). Le SHC conclut dans la majorité des cas les résultats observés chez l'homme ne sont pas statistiquement significatifs. Il semblerait que les effets observés chez les animaux ne soient pas transposables à l'homme. De plus, le rapport du SHC souligne que les données ne soutiennent ni un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique, ni un effet anti-oxydant ou anti-inflammatoire.

*L'Afssa, approuve les conclusions du SHC, notamment celles relatives à l'absence d'intérêt nutritionnel.*

**Concernant les informations d'ordre microbiologique sur le nouvel ingrédient**

Le risque microbiologique est faible compte tenu de la préparation de l'extrait avec de l'éthanol à 95 %.

*Ce point n'appelle pas de remarque particulière de l'Afssa.*

**Concernant les informations d'ordre toxicologique sur le nouvel ingrédient**

*Le SHC déclare que les nombreuses utilisations de la réglisse ou de ses extraits n'ont pas été à l'origine de problèmes particuliers, à l'exception des effets de type « minéralocorticoïde » connus comme étant associés à la présence d'acide glycyrrhizinique à des concentrations relativement élevées (de 1 à 24 % sous forme de sels de calcium ou de sodium dans les extraits de racine). La concentration d'acide glycyrrhizinique (< 0,005 %) dans le NI est très basse ce qui permettrait d'expliquer l'absence de mise en évidence de ces effets endocriniens dans les études cliniques faisant intervenir une forme diluée de NI.*

Concernant la toxicité subchronique une première étude de 90 jours chez le rat avec des doses de 400, 600, 800 et 1600 mg/kg/j de NI met en évidence un effet anti-coagulant pour la plus forte concentration et chez les mâles, associé à un effet sur le taux de prothrombine. Ces effets sont rapidement réversibles lorsque le NI est retiré, ou par l'adjonction de vitamine K. En raison de cet effet indésirable, les auteurs de cette étude suggèrent de fixer une NOAEL de 400 mg/kg/j chez les rats mâles et de 600 mg/kg/j chez les rats femelles. Le SHC conclut que cette valeur paraît raisonnable.

*L'Afssa, approuve les conclusions du SHC.*

Afin d'étudier les éventuels effets « cancérogènes » du NI, une étude a été effectuée chez des rats hépatectomisés supplémentés avec 150, 300, 600 mg NI/kg poids corporel et traités en intra-péritonéal avec de la diéthylénoxyamine (test de Ito). L'absence d'effet de cette supplémentation sur l'augmentation de l'activité glutathion S-transférase et sur d'autres activités de prolifération au niveau du foie a permis au SHC d'exclure tout effet cancérogène du NI.

*L'Afssa souligne qu'un test de Ito (Ward et al., 1989) permet d'évaluer uniquement l'aspect proliférateur d'une substance et que les résultats montrent une absence de cet effet imputable du NI.*

Enfin, des études de mutagénèse *in vitro* (test d'Ames) n'ont pas montré d'effet notable. L'adjonction du NI à des cellules de mammifères en culture a induit des modifications chromosomiques (effet clastogène). Cependant, d'autres études *in vivo* réalisées sur des cellules de moelle osseuse, des hépatocytes et des cellules sanguines (test du micro-noyau) de rats supplémentés avec des fortes doses de NI (jusqu'à 2500 et 5000 mg/kg/j) n'ont pas confirmé cet effet mutagène .

*L'Afssa, approuve les conclusions du SHC.*

Le SHC présente et commente également les études cliniques réalisées avec le NI. Le pétitionnaire rapporte tout d'abord deux études cliniques relatives à l'utilisation du NI à des doses pouvant atteindre 400 mg/j, pendant des durées de respectivement 1 semaine et 4 semaines. Les concentrations plasmatiques en glabridine ont augmenté régulièrement la première semaine pour se stabiliser dès la deuxième semaine. Deux autres études sont également présentées dans le dossier du pétitionnaire. Dans la première, des sujets modérément obèses ont reçu pendant 4 semaines, 600 mg/j de NI. En dehors d'une légère augmentation des transaminases hépatiques chez un sujet, il n'y a pas de différence notable liée à la supplémentation, tant sur les paramètres biologiques que cliniques. Dans la seconde des sujets volontaires en bonne santé recevaient jusqu'à 300 mg/j de glavonoïde. Les résultats de cette étude indiquent l'absence d'accumulation de glabridine dans le plasma.

Le SHC commente ces études indiquant qu'une supplémentation en NI à une dose de 600 mg/j pendant 4 semaines semble bien tolérée et sans effet indésirable, même si une augmentation des concentrations plasmatiques de glabridine est observée entre les jours 15 et 29 chez 30 % des individus. La seconde étude concerne des volontaires supplémentés en NI à des doses pouvant atteindre 300 mg/j pendant 8 semaines. Les paramètres cliniques et biologiques n'ont pas varié et il n'y a pas eu d'augmentation des niveaux plasmatiques de glabridine chez les volontaires traités.

Le SHC conclut que l'ensemble des études fournit des données rassurantes par rapport à une consommation de 300 mg/j de NI chez l'Homme. De plus, le SHC mentionne que la sensibilité de l'effet minéralocorticoïde induit par l'acide glycyrrhinique à l'origine des perturbations de la régulation de la tension artérielle, varie d'un individu à l'autre, ce qui suggère la possibilité de l'existence de groupes à risque par rapport à cet effet. De ce fait, il souligne l'importance d'examiner la marge de sécurité d'apparition de cet effet indésirable dans les conditions définies par le pétitionnaire. Enfin, le SHC rapporte que différents comités proposent des recommandations théoriques malgré le faible nombre d'études relatives aux calculs de consommation d'acide glycyrrhinique au travers des produits dérivés de la réglisse. La limite maximale de consommation journalière d'acide glycyrrhinique (Directive 94/54/EC) pour la population générale est d'environ 100 à 200 mg/j. Concernant les populations à risque, la valeur maximale de 10 mg/j peut être fixée. La quantité d'acide glycyrrhinique dans le NI étant inférieure à 0,005 %, une consommation de 300 mg/j de NI entraînerait une exposition à une valeur < à 0,015 mg/j d'acide glycyrrhinique, soit donc une marge de sécurité de l'ordre de 600. Dans le cas extrême, où une personne consommerait l'ensemble des produits contenant du NI proposés par le pétitionnaire contenant du NI, la marge de sécurité resterait de l'ordre de 50.

Par ailleurs, le SHC souligne une structure similaire entre certains composés du NI et les œstrogènes. Le SHC note également que l'IC 50 des constituants phénoliques de différentes espèces de réglisse est en moyenne de 0,2 µg/mL ce qui indique une affinité aux récepteurs de l'œstradiol de 370 à 1560 fois plus faible que celle observée avec le β-œstradiol. L'autorité belge conclut qu'à la dose recommandée de 300 mg/j de NI, le risque pour la santé lié à l'effet œstrogénique est extrêmement faible.

*Comme le SHC, l'Afssa considère que l'ingestion NI à la dose quotidienne maximale proposée de 300 mg/j ne présente pas de risque sanitaire pour les consommateurs. Cependant, il persiste un doute concernant une éventuelle activité œstrogénique du NI. L'Afssa considère que la spécification chimique du NI n'est pas assez complète pour se prononcer définitivement sur ce type de risque sanitaire lié à sa consommation.*

*Le SHC indique que même lors d'une exposition tenant compte d'une consommation cumulée des produits dans lesquels sera présent le NI, la marge de sécurité resterait de l'ordre de 50 fois inférieure à la dose de 300 mg/j. L'Afssa estime que ce calcul devrait être plus détaillé en précisant les denrées et la dose d'emploi par denrée prise en compte.*

### **Allergie et étiquetage**

Le risque d'allergie lié aux protéines pouvant être contenues dans le NI a fait l'objet de la part du SHC de demande d'informations complémentaires. Le pétitionnaire a indiqué que le contenu en protéines du NI est en dessous de la limite de détection de la méthode de dosage utilisée (méthode de Kjeldahl's), que la réglisse est très largement consommée depuis de nombreuses années sans qu'aucun effet allergique n'ait été rapporté et que la littérature scientifique ne rapporte aucun cas d'allergie en lien avec la consommation de cet ingrédient.

*L'Afssa considère que les éléments relatifs à l'allergie aux protéines n'appellent pas de remarques particulières. Par ailleurs, l'Afssa tient à souligner que la glabridine, composé du NI, est également utilisée dans certains produits dermatologiques pour le blanchissement de la peau du fait de son activité inhibitrice de la synthèse de mélanine avec des risques signalés d'allergie (Yokota et al, 1998 ; Nishioka et Seguchi, 1999). Compte tenu de ces éléments, l'Afssa estime que le NI devrait faire l'objet d'un étroit suivi post commercialisation.*

Le SHC recommande de faire apparaître sur l'étiquetage de certains aliments enrichis comme les boissons et les gâteaux les doses journalières pouvant être consommées, les conditions d'utilisations et les précautions d'emploi de ce type d'ingrédient.

*Concernant l'étiquetage, l'Afssa souligne que le rapport du SHC n'identifie pas clairement de catégories de populations à risque. Cependant, deux études épidémiologiques finlandaises ont rapporté une augmentation du risque de naissance prématurée lorsque les femmes étaient fortes consommatrices de réglisse en cours de grossesse (Isbrucker & Burdock, 2006). Le mécanisme d'action et les composés actifs responsables n'ont pas été*

identifiés à ce jour mais le NI pourrait potentiellement être impliqué. L'Afssa considère donc que les femmes enceintes devraient être considérées, par précaution, comme une population à risque pour la consommation de NI.

### Conclusions

Le SHC :

- considère que la composition en polyphénols peut varier. Seulement 4 à 5 % sont dosés, et il serait souhaitable que les phytomicronutriments restants soient identifiés ;
- estime que la stabilité du NI évaluée à 2 ans est acceptable, et que les produits de dégradation ne sont ni mutagènes ni génotoxiques.
- estime que compte tenu que la NOAEL est de 400-600 mg/kg/j chez le rat, le risque pour la santé humaine d'une dose de 300 mg/j de NI est peu probable.
- estime que le risque de présence de pesticides et d'aflatoxines est très faible.
- considère que le risque d'un effet œstrogénique est également faible pour un complément alimentaire à la dose de 300 mg/j mais qu'il sera nécessaire de faire un suivi post commercialisation et un étiquetage.
- souhaite pour les aliments enrichis que la posologie journalière soit clairement indiquée.

Le Comité belge rend un avis favorable à la mise sur le marché du NI sous réserve de ne pas dépasser la dose journalière de 300 mg de NI (soit 90 mg/j d'une forme diluée de NI). Il souligne néanmoins la nécessité de prendre en compte le possible risque de cumul d'apport en polyphénols due à une consommation de plusieurs produits supplémentés en NI.

*L'Afssa considère qu'en l'absence de composition chimique détaillée et complète du nouvel ingrédient dénommé glavonoid® elle ne peut se prononcer définitivement sur les risques sanitaires liés à sa consommation :*

- elle considère que les éventuelles modifications de composition du NI par rapport aux produits traditionnels dérivés de *Glycyrrhiza glabra* L. pourraient s'accompagner d'effets indésirables.
- elle souligne qu'un effet œstrogénique du NI ne peut pas être exclu.

*L'Afssa estime que la quantité journalière de NI ajoutée aux aliments devrait être clairement indiquée. De plus, la prise en compte de populations à risque, notamment les femmes enceintes est nécessaire. Par ailleurs, l'Afssa soutient la demande de suivi post commercialisation recommandée par le SHC, et souhaite que soit inclus dans ce suivi une vigilance en lien avec l'effet potentiellement allergisant de la glabridine.*

### Principales références bibliographiques

Asl MN & Hosseinzadeh H (2008) Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp and its bioactive compounds. *Phytother Res* **22**, 709-24

Huang DJ, Ou Prior RL (2005) The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agr Food Chem* **53**, 1841-56.

Isbrucker RA Burdock GA (2006) Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol* **46**, 167-92.

Jeong HG, You HJ, Park SJ, Moon AR, Chung YC, Kang SK, Chun HK (2002) Hepatoprotective effects of 18 beta-glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Pharmacological Research* **46**, 221-227.

Lila MA & Raskin I (2005) Health-related interactions of phytochemicals. *Journal of Food Science* **70**, R20-R27.

Nishioka K, Seguchi T (1999) "Contact allergy due to oil soluble licorice extracts in cosmetic products. *Contact Dermatitis* 40: 56

Nomura, T; Fukai, T; Akiyama, T (2002). Chemistry of phenolic compounds of licorice (*Glycyrrhiza* species) and their estrogenic and cytotoxic activities. *Pure Appl Chem* , 1199-1206.

Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G (1998) Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sc* **62**, 571-582.

Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. (1998). The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res.*;11(6):355-61.

Ward J.M., Tsuda H., Tatematsu M., Hagiwara A., Ito N. Hepatotoxicity of agents that enhance formation of focal hepatocellular proliferative lesions (putative preneoplastic foci) in a rapid rat liver bioassay. *Fundamental and Applied Toxicology* 12 (1):163-171,1989.

### **Mots clés**

Nouvel ingrédient, glavonoïd®, réglisse, antioxydant, ingrédient alimentaire

**La Directrice Générale  
Pascale BRIAND**