

Maisons-Alfort, le 30 décembre 2002

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » d'un hydrolysat trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 29 juin 2000 par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes sur une demande d'évaluation de l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » d'un hydrolysat trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », le 20 février 2001, l'Afssa a rendu un avis en date du 19 avril 2001 concluant que :

- le produit a révélé des propriétés anxiolytiques certaines chez le rat sans entraîner d'effet secondaire ;
- les études réalisées chez l'homme suggèrent que ces propriétés anxiolytiques se révèlent surtout lors d'administration brève et à dose élevée ;
- compte tenu des éléments disponibles, l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » revendiquée pour le produit n'est pas acceptable.

Par courrier en date du 19 juin 2002, l'Afssa a reçu un dossier comportant des informations complémentaires. Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 22 octobre 2002, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que le produit est un hydrolysat trypsique de caséine d'origine bovine obtenu à partir du caséinate de sodium issu du lait ; que le substrat d'hydrolyse est la caséine  $\alpha$ -S1 qui est la protéine majeure du lait de vache ; que le produit d'hydrolyse est un décapeptide présenté comme possédant des propriétés anxiolytiques ; que le produit contient ce décapeptide actif à un taux d'environ 4 % ; que préconisé à raison de 200 mg/jour le produit revendique l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » ;

Considérant que plusieurs travaux ont mis en évidence les propriétés biologiques de certains peptides dérivés de l'hydrolyse des protéines du lait ; que selon leur nature, ces protéines peuvent avoir des effets sur les phénomènes digestifs (sécrétion, transit), sur l'absorption de minéraux (calcium, fer) et aussi des effets antimicrobiens, immunomodulateurs, antithrombotiques, antihypertenseurs ; que particulièrement le peptide issu de la caséine  $\alpha$ -S1 pourrait présenter des propriétés anxiolytiques ;

Considérant que les éléments complémentaires reçus portent sur :

- des études complémentaires menées chez l'homme et chez le rat ;
- l'évaluation des aliments vecteurs qui pourraient véhiculer l'ingrédient ;
- une synthèse de la bibliographie disponible sur l'adaptation physiologique au stress, les méthodes de mesure, les conséquences délétères d'un stress prolongé et les approches rationnelles de la gestion du stress ;
- la perception du terme « stress » par le grand public et les médias.

#### En ce qui concerne l'étude clinique :

Considérant que l'étude clinique présentée dans le nouveau dossier a été réalisée chez 52 volontaires sains, en double aveugle et contre placebo ; que l'essai consistait en une prise

quotidienne d'une gélule de 150 mg d'hydrolysats trypsiques de caséine bovine contre 150 mg de poudre de lait écrémé chez les sujets contrôlés ; que les paramètres physiologiques testés étaient : la fréquence cardiaque, les variations des pressions artérielles systolique et diastolique ; que les paramètres psychologiques testés étaient : l'aptitude physique, l'attitude en compétition, la perception du stress, les traits et l'état d'anxiété, la qualité du sommeil, le niveau de vigilance et la réactivité ainsi que le caractère matinal ou vespéral des sujets estimé à partir de réponses à des questionnaires ;

Considérant que les principaux résultats obtenus, lors des analyses en sous groupe, sont :

- Un effet modérateur du traitement sur l'augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique chez les sujets plus fortement répondeurs au stress surtout chez les femmes ;
- Chez les sujets plus faiblement répondeurs au stress, une augmentation après traitement de la fréquence cardiaque surtout chez les hommes mais une absence d'effet tensionnel sur la population globale ;
- Une absence d'effets significatifs sur les paramètres psychologiques ; en revanche, il a été observé une amélioration de la qualité du sommeil perçue dans le groupe recevant le placebo.

Considérant que bien que menées dans des conditions différentes (durée plus longue : 30 jours au lieu de 14 jours, et cohorte accrue : 52 volontaires au lieu de 24 volontaires), ces résultats confirment ceux déjà obtenus et présentés dans le dossier initial à savoir que des effets anxiolytiques du produit qui pourraient exister chez l'homme ne sont pas étayés par les données de l'étude clinique ; que l'administration du produit sous forme de gélules ne permet pas de conclure sur les propriétés de l'ingrédient lorsqu'il est incorporé dans un aliment ; que de plus un risque éventuel d'allergénicité chez l'homme est à considérer ;

#### **En ce qui concerne les études réalisées chez le rat :**

Considérant que l'ingestion de 150 mg/kg du produit par des rates de souche Wistar au cours des différentes périodes de la gestation pendant la 1<sup>ère</sup>, la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> semaine, ou encore pendant toute la durée de la gestation, n'a eu aucun effet sur la durée de la gestation, ni sur le comportement maternel pas plus que sur le développement physique, neuromoteur, comportemental et cognitif des jeunes, qu'ils soient mâles ou femelles ; qu'une étude de l'éventuel effet tératogène n'a décelé aucune malformation générale ou viscérale chez les jeunes rats mâles ou femelles de deuxième génération, donc nés de rates ayant reçu 150 mg/kg/jour du produit pendant toute la durée de leur gestation ; que l'effet désinhibiteur éventuel mesuré par le temps de latence entre un premier choc électrique et un nouveau contact avec la sonde paraît moins important qu'avec le diazépam mais ne peut être exclu ;

#### **En ce qui concerne le choix de l'aliment vecteur :**

Considérant que sur la base des données sur les habitudes alimentaires des Français appréciées par l'enquête ASPCC (Association sucres produits sucrés consommation communication, 1996), l'analyse réalisée par le pétitionnaire ne prend en compte que la densité énergétique des aliments vecteurs sélectionnés (13 produits comprenant des produits laitiers, céréales et pâtisseries) ; que cette analyse est insuffisante car elle ne tient pas compte de l'existence potentielle de « peptides antagonistes » qui, selon la littérature, sont à même d'inhiber totalement l'effet potentiel du peptide actif ; que compte tenu de la complexité de la composition des aliments et de leur potentiel enzymatique résiduel, l'éventuel effet de l'addition du produit à un aliment ne sera pas le même que celui observé après ingestion de gélules ;

L'Afssa estime que bien que les nouvelles études confirment les effets anxiolytiques du peptide chez le rat et son innocuité, en revanche l'étude clinique n'apporte pas de démonstration convaincante que des effets anxiolytiques pourraient exister chez l'homme, de plus les conditions dans lesquelles de tels effets pourraient se manifester ne sont pas encore solidement établies. Elle estime que les critères étudiés : effets sur les paramètres psychologiques et sur les performances réalisées lors des tests, ne correspondent pas à ce que le consommateur est en droit d'attendre d'un produit censé contribuer à réduire les effets du stress. Par conséquent, compte tenu des connaissances actuelles, des nouveaux éléments apportés par le nouveau dossier, des incertitudes concernant les conditions de son utilisation, l'allégation revendiquée pour l'ingrédient n'est pas acceptable.

**Martin HIRSCH**