

Maisons-Alfort, le 3 juin 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant des allégations nutritionnelles, fonctionnelles et de santé revendiquées par un extrait de composés phénoliques totaux de vins rouges.

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 3 décembre 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 décembre 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant des allégations nutritionnelles, fonctionnelles et de santé revendiquées par un extrait de composés phénoliques totaux de vins rouges.

La demande concerne l'évaluation des allégations relatives à « un extrait de composés phénoliques totaux de vins rouges » désalcoolisé. Il est considéré comme un composé naturel, donc exempté de composition précise, mais certains des composés phénoliques qu'il contient (acides phénoliques, anthocyanes, flavonols) ont été définis. La dose conseillée du produit est de 100 à 300 mg par jour, soit l'équivalent de 1 à 3 verres de vin.

Le produit est présenté comme un ingrédient alimentaire destiné à être utilisé dans la fabrication de compléments alimentaires (comprimés, gélules, sachets) et d'aliments, comme les produits laitiers, les desserts, les confiseries et les produits diététiques. Il ne rentrerait pas dans la catégorie des nouveaux ingrédients, puisque ses composants sont issus du vin, traditionnellement consommé dans les pays européens. Il est actuellement commercialisé sur le marché européen sous forme de compléments alimentaires.

Deux éventualités sont proposées pour la définition de la cible visée : lorsque le produit est utilisé dans la formulation d'aliments, à charge au fabricant utilisateur de définir cette population cible ; dans le cas d'une utilisation sous forme de compléments alimentaires, le pétitionnaire indique que la population cible pourrait être «... les personnes qui, pour le mieux-être, ressentent le besoin de compléter leur alimentation, jugée insuffisamment variée, par des apports nutritionnels ciblés ».

Les allégations revendiquées, 14 au total, sont de plusieurs types, nutritionnelles, fonctionnelles et relatives à la santé, et établissent ou suggèrent un lien entre le produit et la santé cardiovasculaire :

1. « le produit est riche en polyphénols du vin rouge. Il apporte les bienfaits du vin rouge sans alcool »,
2. « le produit exerce une action anti-radicalaire »,
3. « le produit intervient dans la lutte contre les radicaux libres par son activité antioxydante »,
4. « le produit permet à l'organisme de lutter contre les radicaux libres »,
5. « le produit participe à la diminution de l'oxydation du LDL-cholestérol par son activité anti-oxydante »,
6. « le produit participe à la réduction du taux de mauvais cholestérol »,
7. « le produit exerce une action anti-agrégante au niveau des plaquettes sanguines »,
8. « le produit participe au bon fonctionnement du système cardiovasculaire par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire »,
9. « le produit exerce un effet bénéfique sur les plaquettes sanguines qui interviennent de façon prédominante dans le développement des maladies cardiovasculaires »,
10. « le produit intervient dans la relaxation des vaisseaux sanguins »,
11. « le produit exerce un effet vasodilatateur qui contribuerait au bon fonctionnement du système cardio-vasculaire »,
12. « le produit contribue à diminuer la tension artérielle »,

13. « le produit exerce un effet positif sur l'hypertension artérielle par son activité vasodilatatrice et antioxydante »,
14. « le produit contribue au bon fonctionnement du système cardiovasculaire »,

Après consultation du Comité d'expert spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 26 février 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant les données relatives au produit et à son procédé de fabrication :

Considérant que l'apport du produit préconisé par le pétitionnaire est de 100 à 300 mg/jour, soit l'équivalent de 1 à 3 verres de vin ; que cette dose représenterait 10 à 30 % de la consommation moyenne de polyphénols en France ; que cette affirmation n'est pas fondée puisqu'il n'existe pas de données scientifiquement validées sur le niveau de consommation quotidienne de polyphénols dans les pays européens, et notamment en France ; que le pétitionnaire évoque des sub-carences en polyphénols comme problème de santé publique légitimant une augmentation de l'apport en ces microconstituants, alors que des apports nutritionnels conseillés n'ont pas été définis pour ceux-ci ;

Considérant que le pétitionnaire indique que la composition en polyphénols du produit est similaire à celle du vin dont il est issu ; qu'en réalité des différences dans la distribution des procyanidines oligomériques pourraient exister ; que plus généralement le procédé de fabrication du produit a pu éliminer ou neutraliser des composés susceptibles d'avoir des effets bénéfiques ; que la biodisponibilité des polyphénols en phase aqueuse non alcoolique n'est pas précisée ;

Considérant que si le produit est extrait d'un aliment traditionnellement consommé en Europe, aucun élément du dossier ne permet de s'assurer que le procédé de fabrication utilisé est également courant et n'entraîne pas de modifications significatives de sa composition et de sa structure ; que dans l'affirmative le produit devrait être considéré comme un nouvel ingrédient et évalué comme tel dans le cadre de la procédure fixée par le règlement européen (CE 258/97) ;

Considérant que le procédé de fabrication du produit ne semble pas concentrer les pesticides et les métaux lourds et que la qualité microbiologique du produit paraît satisfaisante ; que toutefois, une recherche d'ochratoxine A, mycotoxine particulièrement dangereuse pour la santé humaine (propriétés hépatotoxiques, néphrotoxiques, immunotoxiques et tératogènes chez l'animal suspectées dans la néphropathie endémique des Balkans), n'a pas été effectuée alors que sa présence dans le vin est reconnue et réglementée au niveau européen (recommandation de l'Office international du vin et projet de directive européenne en cours) ;

Considérant les données relatives à la démonstration des allégations :

Considérant que ce produit a été mis au point en s'appuyant sur le concept de « paradoxe français » conçu dans les années 1980, dont l'énoncé avait comme objectif de rendre compte de l'opposition entre la cholestérolémie moyenne élevée de la population française par rapport à celle de la population nord-américaine et la morbi-mortalité cardio-vasculaire a contrario plus faible dans la première population que la seconde, alors même que les quantités de matières grasses alimentaires consommées étaient comparables ; que la consommation de vin a été considérée, à tort, dans les années 1990, comme à l'origine de cette différence en raison de données épidémiologiques incomplètes, notamment d'une absence de prise en compte de l'ensemble des facteurs étiologiques, des habitudes alimentaires et d'autres facteurs environnementaux ; que ce concept du « paradoxe français » devrait être aujourd'hui abandonné sur la base des résultats d'études épidémiologiques, notamment ceux de l'étude Monica ;

Considérant des remarques générales concernant l'interprétation des données scientifiques par le pétitionnaire :

- le pétitionnaire fait état de la controverse actuelle sur le « paradoxe français » mais fonde tout son argumentaire sur l'existence de celui-ci ;
- si certaines études expérimentales montrent qu'il existerait une relation entre la consommation de polyphénols et la réduction du risque ou l'amélioration des critères

intermédiaires du risque cardiovasculaire, rien ne justifie la transposition de ce résultat aux polyphénols du vin rouge en raison d'une grande variabilité naturelle de composition et de structure de ces molécules dans les aliments d'origine végétale ;

- les polyphénols ingérés ne sont pas identiques à ceux retrouvés dans le plasma et les propriétés des polyphénols présents dans le produit ne peuvent être assimilées à celles des substances dérivées susceptibles d'être présentes au niveau plasmatique et agir au niveau cellulaire ;
- la grande majorité des études *in vivo* mentionnée dans le dossier a été réalisée sur des modèles animaux dont le métabolisme des polyphénols n'est probablement pas comparable à celui de l'homme, notamment en raison d'une différence de flore intestinale entre espèces ;
- dans certaines études utilisées à l'appui des allégations, le mélange de polyphénols testé ne provient pas du vin mais du jus de raisin rouge dont la composition en polyphénols est différente ;

Considérant que l'allégation « le produit est riche en polyphénols du vin rouge. Il apporte les bienfaits du vin rouge sans alcool » est injustifiée :

- les résultats des analyses fournies permettent de justifier les teneurs notables de polyphénols dans le produit ; toutefois, la question de la teneur en polyphénols permettant d'affirmer une richesse du produit en ces microconstituants n'est et ne peut pas être abordée ; en effet, en l'absence de définition d'une teneur seuil de polyphénols (valeur de référence) la revendication d'allégations nutritionnelles quantitatives "source de polyphénols" et "riche en polyphénols" est impossible, empêchant ainsi d'avaliser la première partie de cette allégation ;
- les résultats d'un grand nombre d'études concourent à affirmer que les effets protecteurs éventuels du vin rouge sont liés, entre autres, à la présence d'alcool, à dose modérée, et non à celle des polyphénols :
 - o une méta-analyse d'études épidémiologiques, de cohorte et cas/témoins montre que la réduction des maladies coronariennes (effets bénéfiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire) est indépendante du type de boissons alcoolisées (vins rouge ou blanc, apéritifs, bières), suggérant que le vin rouge n'a pas un effet bénéfique spécifique¹ ;
 - o de nombreux facteurs de confusion, notamment l'apport alimentaire et l'exercice physique, n'ont pas été pris en compte dans les études montrant un lien entre consommation de vin rouge et réduction de la mortalité cardiovasculaire ;

Considérant les allégations suggérant des effets antioxydants et antiradicalaires des polyphénols :

- l'intitulé de l'allégation 5 est erroné puisque ce n'est pas l'oxydation du cholestérol mais essentiellement celle des acides gras constitutifs des phospholipides soumis à l'action des radicaux libres qui est mesurée ;
- les effets antiperoxydants et antiradicalaires sont indéniables *in vitro* ;
- mais les études *ex vivo* n'apportent pas d'éléments permettant de justifier les allégations :
 - o la protection des LDL de la peroxydation observée ne permet pas d'envisager directement l'implication spécifique des polyphénols du vin rouge dans ces phénomènes puisque dans au moins une étude, elle est identique chez les buveurs de vin rouge ou de vin blanc ; de plus, cet effet oxydo-protecteur du vin rouge sur les LDL n'est pas mis en évidence de façon constante dans les études publiées ;
 - o un effet positif du vin en aigu sur la capacité antioxydante du plasma a été mis en évidence, mais il s'agit d'un effet passager qui n'est probablement pas susceptible d'induire des effets protecteurs à long terme ;
 - o globalement, les méthodologies des études *ex vivo* sont contestables : confusion entre les effets du vin, de l'alcool et des polyphénols, les doses de polyphénols testées sont largement supérieures à celles recommandées par le pétitionnaire, les marqueurs utilisés ne sont pas validés, l'effectif est insuffisant ;

¹ Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease : is the effect due to beer, wine or spirits – BMJ (1996) 312 : 731-736

- aucune donnée d'études *in vivo* chez l'homme relative à la physiopathologie vasculaire n'est fournie à l'appui des allégations ;
- les allégations 1, 2, 3, 4 et 5 ne sont donc pas fondées car elles sont uniquement étayées par des extrapolations chez l'homme de données obtenues *in vitro* et *ex vivo* ;

Considérant les allégations attribuant aux polyphénols des effets hypocholestérolémiants :

- l'effet significatif de la consommation de vin, comme de toute boisson alcoolisée, est une augmentation du cholestérol HDL et non une réduction du cholestérol LDL ;
- en outre, l'inhibition, par des polyphénols, de l'expression du récepteur des LDL et de la production de l'Apoprotéine B sur des cellules Hep G2 ne prouve pas un effet du produit chez l'homme ;
- l'allégation 6 ne peut donc être considérée comme fondée ;

Considérant les allégations suggérant une action antiagrégante plaquettaire des polyphénols :

- chez l'homme, l'alcool a une activité antiagrégante plaquettaire dominante par rapport à celle des polyphénols ; le vin rouge, comme le vin blanc et les autres boissons alcoolisées, diminue la sensibilité à l'activité pro-agrégante de la thrombine et la production de thromboxane B2, alors que le jus de raisin, pour des concentrations intermédiaires de polyphénols, n'a aucune action ;
- chez le chien recevant du vin ou du jus de raisin en infusion intraveineuse ou par intubation intragastrique, une action antiagrégante a été mise en évidence en rapport avec les quantités de polyphénols apportées ;
- les données de la littérature suggèrent donc que les résultats dépendent pour une part importante du modèle expérimental : l'action antiagrégante plaquettaire du vin, et plus généralement des boissons alcoolisées, ne serait pas spécifiquement liée aux polyphénols ; ces données ne permettent donc pas de considérer les allégations 7, 8 et 9 comme fondées chez l'homme ;

Considérant les allégations suggérant une action vasomotrice des polyphénols :

- un effet vasomoteur du vin et du produit a été montré *in vitro* chez le rat, mais le modèle expérimental utilisé (anneaux aortiques) manque de pertinence, et ces données méritent d'être confirmées sur d'autres modèles *in vivo* ;
- des études de bonne qualité effectuées chez le rat montrent une action vasomotrice des polyphénols, action attribuable à une induction de la NO synthétase et de la cyclooxygénase ;
- des études sur cultures cellulaires endothéliales montrent que les polyphénols de vin rouge ont des effets bénéfiques sur la vasomotricité, mais leur signification physiologique est discutable ;
- il existe une étude non citée par le pétitionnaire mais rapportée dans une liste bibliographique annexe faisant état d'un effet bénéfique sur la fonction endothéliale du vin rouge, mais rien ne permet d'affirmer que cet effet est dû aux polyphénols plutôt qu'à l'alcool ;
- aucune donnée chez l'homme ne permet donc la justification des allégations 10 et 11 ;

Considérant les allégations suggérant un effet hypotenseur des polyphénols :

- sur des modèles de rat, les polyphénols de vin (dont ceux du produit portant les allégations) abaissent la pression artérielle, via une production de NO ; or, des augmentations concomitantes de la production de thromboxane A2 et de l'expression de cyclooxygénase-2 sont également rapportées, indiquant que des phénomènes complexes, à la fois vasoconstricteurs et vasodilatateurs, sont mis en jeu ;
- ces effets ont été mis en évidence chez le rat à des doses pharmacologiques (40 mg/jour), et sont uniquement issus d'études à court et moyen terme (1 semaine à 1 mois) alors que des doses nutritionnelles sont testées chez l'homme (300 mg/jour) ;
- les effets hypotenseurs possibles des polyphénols du vin ne sont donc pas de nature à justifier les allégations 12 et 13 ;

Considérant l'allégation « le produit contribue au bon fonctionnement du système cardiovasculaire » :

- cette allégation est scientifiquement inacceptable en l'absence d'un corpus formé par les autres allégations relatives au mécanisme d'action des polyphénols au niveau cardiovasculaire,
- la validation de cette allégation nécessite de démontrer que les polyphénols de vins rouges jouent un rôle justifiant leur contribution au bon fonctionnement cardiovasculaire,
- des études d'intervention testant l'effet des polyphénols (et non du vin) et utilisant des critères de morbi-mortalité ou au minimum un marqueur clinique intermédiaire validé recueilli *in vivo*, comme un critère relatif à la dysfonction endothéliale, sont donc nécessaires,

L'Afssa estime que :

- si la teneur en polyphénols du produit est jugée intéressante, aucune donnée de composition ou de consommation ne permet d'attester la richesse du produit en ces micronutriments ; l'allégation nutritionnelle quantitative proposée n'est donc pas recevable en l'absence de ces données ;
- aucune des 13 allégations fonctionnelles et de santé proposées par le pétitionnaire n'est acceptable dans l'état actuel des connaissances :
 - o les données de la littérature montrent des effets *in vitro* des polyphénols sur certains indicateurs secondaires du risque cardiovasculaire (inhibition de la peroxydation des LDL et relaxation endothéliale) ; toutefois, la méthodologie employée et la pertinence des indicateurs de risque sont souvent discutables ; les données chez l'animal sont issues d'études méthodologiquement fragiles et celles chez l'homme ne sont pas convaincantes ;
 - o l'association entre la consommation de boisson alcoolisée, y compris de vin, et la réduction du risque de maladie coronarienne est actuellement seulement établie pour le contenu en alcool de ces boissons ; de ce fait, l'extrait désalcoolisé de polyphénols totaux de vins rouges proposé par le pétitionnaire ne peut en aucun cas revendiquer les effets du vin rouge ;
 - o des études cliniques sont donc nécessaires pour la démonstration des effets bénéfiques suggérés pour le produit.

Martin HIRSCH