

Maisons-Alfort, le 1<sup>er</sup> avril 2005

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'allégations portant sur un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire

Par courrier reçu le 19 juillet 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 15 juillet 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation d'allégations portant sur un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire.

En ce qui concerne l'historique du dossier, l'Afssa a été saisie en Juin 2000 pour évaluer l'allégation « contribue à réduire les effets du stress ».

Un avis en date du 19 avril 2001 concluait que l'hydrolysate trypsique de caséine bovine révélait :

- Des propriétés anxiolytiques certaines chez le rat sans entraîner d'effets secondaires ;
- Les études réalisées chez l'homme suggèrent que ces propriétés anxiolytiques se révèlent surtout lors d'administrations brèves et à dose élevée ;
- Compte tenu des éléments disponibles, l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » revendiquée pour le produit n'était pas acceptable.

Suite à cet avis, le pétitionnaire a fourni un dossier complémentaire décrivant :

- Des études complémentaires menées chez le rat et chez l'homme ;
- L'évaluation des aliments vecteurs qui pourraient faire l'objet d'enrichissement par 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 public et les médias.

Un avis en date du 30 décembre 2002 concluait que les nouvelles études confirment les effets anxiolytiques du peptide chez le rat et son innocuité ; en revanche, l'étude clinique n'apportait 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 n'étaient pas encore solidement établies. L'Afssa a estimé que les critères étudiés : effets sur les paramètres psychologiques et sur les performances réalisées lors des tests, ne correspondaient 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'était pas acceptable.

Suite à cet avis, le pétitionnaire a envoyé un nouveau dossier présentant une nouvelle analyse statistique des résultats de l'essai clinique présentés dans le dossier précédent.

Un avis de l'Afssa en date du 25 août 2003 concluait que :

- la nouvelle analyse suggère que l'administration chronique de 150 mg/jour d'hydrolysate trypsique de caséine bovine pourrait modérer la réponse tensionnelle au stress, notamment chez les sujets qui y sont sensibles, sans induire d'effet hypo-tenseur ;

- toutefois, l'absence d'effets sur les paramètres psychologiques et sur les performances réalisées lors du test ne correspond pas à ce que le consommateur est en droit d'attendre d'un produit destiné à contribuer à réduire les effets du stress ;

En l'état du dossier, les allégations revendiquées pour l'hydrolysat demeuraient inacceptables. En revanche, une allégation restreinte précisant les effets tensionnels réellement détectés pourrait être envisageable mais sa formulation devrait être soumise à évaluation par l'Afssa et cette allégation, étant attachée exclusivement au peptide considéré, devrait être revalidée selon le vecteur employé.

Suite à l'avis de l'Afssa en date du 25 août 2003, le pétitionnaire soumet le présent dossier décrivant une nouvelle étude réalisée sur la base de questionnaires-consommateurs venant à l'appui d'une nouvelle demande d'allégations et tenant compte des remarques de ce dernier avis, à savoir :

- « peut modérer la réponse tensionnelle au stress »
- « contribue à modérer les effets tensionnels\* liés au stress » \*cardiovasculaires : augmentation de la pression artérielle ; digestifs : problèmes de transit ; émotionnels : démotivation ; intellectuels : défauts de concentration ; relationnels : associabilité.

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

Considérant que l'étude présentée dans le dossier porte sur l'évaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité du produit auprès de 63 femmes se plaignant de symptômes liés au stress ; que l'objectif de cette étude était de déterminer plus particulièrement dans quelle mesure la perception des effets du stress était modifiée chez les sujets qui consommaient quotidiennement 150 mg/ j d'hydrolysat ; qu'elle a été réalisée chez des femmes présentant un trouble relatif au stress, à l'anxiété, au sommeil, à l'état de fatigue ; qu'elle s'est déroulée selon un protocole croisé contre placebo, en double insu ;

Considérant que l'efficacité du traitement était jugée à l'aide des réponses à un questionnaire qui portait sur 3 aspects potentiellement concernés par le stress : les aspects physique et physiologique, les aspects psychologiques et les aspects relationnels ; que chacun de ces aspects était décomposé en une ou plusieurs sphères, décrites à l'aide d'un ou plusieurs items ; que la méthode retenue par le pétitionnaire pour exploiter les données collectées repose sur l'analyse des effets du traitement sur le symptôme majeur (niveau d'inconfort maximal tel qu'il est perçu par le sujet) de chaque sujet, dans chaque sphère ; que le niveau de perception des symptômes décrits par les items était apprécié sur une échelle à 10 degrés ;

Considérant que les résultats de l'étude montrent un niveau d'acceptabilité élevé du produit ; que le niveau de perception du stress a nettement baissé dans le temps et ceci indépendamment du traitement ; que l'effet placebo est significatif et important, aussi bien après un traitement de 15 jours qu'après celui de 30 jours ; que cet effet placebo est marqué aussi bien chez l'ensemble des femmes que chez celles qui avaient les symptômes les plus marqués ;

Considérant qu'après un traitement de 15 jours, l'effet observé avec le produit est significativement plus important que celui du placebo sur les symptômes de la sphère cardio-vasculaire si l'on considère l'ensemble des femmes étudiées et sur les symptômes des sphères digestive, cardio-vasculaire et des autres aspects physiologiques si on ne considère que les femmes présentant les symptômes les plus intenses ;

Considérant qu'après un traitement de 30 jours, l'effet observé avec le produit est significativement plus important sur les symptômes des sphères digestive et intellectuelle si on considère l'ensemble des femmes étudiées et sur les sphères digestive, cardiovasculaire, intellectuelle, émotionnelle et sur la vie sociale si on ne considère que les femmes présentant les symptômes les plus intenses ;

Considérant que ces résultats montrent que, pour certaines sphères, la perception des effets du stress est significativement atténuée par le produit, surtout chez les femmes présentant les symptômes les plus intenses ; que cependant, compte-tenu des allégations revendiquées, l'étude est critiquable du point de vue méthodologique : (1) elle ne porte que sur une population bien déterminée, à savoir des femmes présentant au moins un trouble lié au stress ; (2) le nombre de sujets étudiés n'est pas assez élevé pour permettre de réaliser une bonne analyse statistique ; (3) la méthode d'analyse utilisée n'a pas été suffisamment justifiée et validée alors qu'elle est originale ;

Considérant par ailleurs que ce dossier de justifications scientifiques des allégations revendiquées présente des imprécisions, des lacunes et des incohérences ; que d'une part l'allégation est trop générale alors que les effets ont été observés uniquement dans une population particulière présentant des troubles spécifiques et que d'autre part sa formulation est ambiguë et les items utilisés ne correspondent pas nécessairement aux effets tensionnels tels qu'ils sont décrits dans l'allégation ;

En conclusion, l'Afssa estime que :

- l'étude réalisée conforte le fait que l'administration chronique de 150 mg/jour d'hydrolysat trypsique de caséine bovine peut modérer la réponse tensionnelle au stress notamment chez les femmes qui y sont particulièrement sensibles ;
- toutefois, la démonstration des effets allégués n'est pas convaincante et les allégations telles qu'elles sont formulées ne sont pas recevables ;
- en revanche, une allégation précisant les effets réellement détectés et dans quelles conditions ils se manifestent pourrait être recevable ;

L'Afssa ajoute que, comme il était indiqué dans les avis précédents, le pétitionnaire aura à faire la preuve de l'efficacité du produit dans les conditions où ils souhaitent l'utiliser si celui-ci doit être apporté sous une autre forme que celle testée dans cette étude.

**Martin HIRSCH**