

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la sécurité d'emploi de la poudre de thé vert dans les compléments alimentaires

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 25 mai 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à la sécurité d'emploi de la poudre de thé vert dans les compléments alimentaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le pétitionnaire a suivi la procédure de l'article 17 du décret n°2006-352. Cette procédure vise à inclure directement une substance ou une préparation de plante sur l'arrêté listant les substances et préparations de plantes autorisées en France. En effet, le décret n°2006-352 prévoit une procédure de déclaration pour les compléments alimentaires dont la composition est conforme aux dispositions nationales (article 15) et des procédures d'autorisation préalable lorsque sont employées des substances à but nutritionnel ou physiologique ou des préparations de plantes qui ne sont pas encore autorisées à ce jour en France (article 16 et 17).

L'EFSA a de plus émis des lignes directrices détaillant les données scientifiques nécessaires à l'évaluation de la sécurité des plantes ou des préparations de plante, en développant une approche à deux niveaux (EFSA-ESCO, 2009) :

- le niveau A consiste en une évaluation de la sécurité de la plante ou de la préparation de plantes sur la base des données disponibles. Une présomption d'innocuité est appliquée lorsqu'il n'est pas jugé nécessaire que des données supplémentaires soient apportées pour l'évaluation de la sécurité : c'est le cas lorsque les données disponibles montrent que des populations sont depuis longtemps exposées à des doses connues de la plante ou la préparation de plantes en question, sans effets néfastes. Dans le cas contraire, l'évaluation doit se faire au niveau B ;
- le niveau B consiste en une évaluation de la sécurité de la plante ou de la préparation de plantes sur la base de données supplémentaires issues d'études spécialement conçues pour mener à bien cette évaluation.

Le groupe de travail ESCO a testé cette approche à deux niveaux dans le cas de l'extrait séché de thé vert (*Camellia sinensis* (L.)). Les extraits aqueux de thé vert issus du procédé traditionnel

d'infusion pour la préparation de compléments alimentaires ont été considérés sans danger au niveau A. Les autres extraits secs de thé vert qui ne sont pas produits suivant les conditions de préparations traditionnelles des infusions de thé vert ainsi que les extraits secs de thé vert employés dans des produits destinés à être consommés au cours de régimes amaigrissants doivent être évalués au niveau B et faire l'objet d'études supplémentaires afin de mener une évaluation du risque. La poudre de thé vert, différente des extraits aqueux de thé vert issus du procédé traditionnel d'infusion, doit donc être évaluée au niveau B.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni le 15 septembre 2011, sur la base de rapports initiaux rédigés par 3 rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition du thé vert

D'après la Pharmacopée française (2010) le « thé vert » est constitué de « la feuille jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud (produisant des inactivations enzymatiques et préservant les catéchines), puis séchée de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze et de ses variétés cultivées ». Cette matière première (généralement utilisée en infusion) renferme :

- jusqu'à 20 % de composés phénoliques, soit environ 400 mg (de polyphénols totaux) dans une tasse de thé vert (Bruneton 2009) :
 - o acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique) ;
 - o des tanins « galliques » (esters du glucose et de l'acide gallique) ;
 - o des flavonols (O-hétérosides et C-hétérosides) ;
 - o principalement dans ce groupe de composés phénoliques, des composés flavaniques : 5-12 % de EGCG [gallate du (-)-épigallocatechol] ; 1-5 % de ECG [gallate du (-)-épicatechol], et le 3,5 digallate des mêmes, 0,2-2 % de EC [(-)-épicatechol], du (+)-galocatechol et du (+)-catéchol ;
 - o des proanthocyanidols : gallates et digallates de prodelphinidols, de procyanidols, des théasinensines ;
 - o et des formes dimériques, les assamicaïnes ;
- des protéines (15-20 %), des acides aminés (3 % dont surtout l'éthylamide de l'acide glutamique, dénommé théanine) ;
- des glucides (5 %) et des polysaccharides (13 %) ;
- des saponines triterpéniques ou théasaponines, très solubles dans l'eau (et dans les premiers infusats) et donc susceptibles de modifier la disponibilité d'autres composants ;
- de l'acide ascorbique, des vitamines du groupe B ;
- 2 à 4 % de bases puriques (constituant majoritaire : la caféine) ;
- des hétérosides d'alcools aromatiques, aliphatiques et terpéniques, odorants et libérés lors de l'infusion ;
- des matières minérales, dont des fluorures (130 à 160 mg/kg) pouvant expliquer des cas de fluorose (Cao et al. 2003; Hallanger Johnson et al. 2007; Whyte et al. 2005; Whyte et al. 2008).

Le pétitionnaire donne les teneurs en (-)-épicatechol, gallate du (-)-épicatechol, (-)-épigallocatechol, gallate du (-)-épigallocatechol et (+)-catéchol d'une infusion de poudre de thé vert, à hauteur de 1 g par 100 mL pendant 15 mn, qu'il compare aux teneurs des infusions rapportées par l'ESCO et aux teneurs dans trois infusions de thé de marques différentes (Annexe 1). Le pétitionnaire choisit un temps d'infusion de 15 mn pour la poudre de thé vert afin d'extraire la majorité des catéchines contenues dans la poudre, puisque 80 % des catéchines sont libérées après 5 mn d'infusion (EFSA-ESCO, 2009). Cependant, il ne précise ni le nombre d'échantillons dosés, ni l'écart type, ni les valeurs minimales et maximales obtenues.

3.2. Données techniques

Le procédé utilisé pour réduire en poudre la matière végétale est donné par le pétitionnaire. Les lots de matière végétale sont contrôlés à la réception (aspect : couleur, odeur, saveur ; perte à la dessiccation < 8 % ; cendres totales < 9 % ; identification par chromatographie sur couche mince de la caféine et de la théobromine, volume apparent avant tassement et granulométrie 99 % des particules < 300 µm ; éléments étrangers < 2 %, parasites ; métaux lourds : Pb < 3 ppm, Cd < 1 ppm, Hg < 0,1 ppm ; contaminations microbienne et fongique acceptables, selon des normes de la Pharmacopée) et des bulletins d'analyse de trois lots (conformes) sont donnés. Des données de stabilité sont fournies montrant une conservation correcte sur 12 mois.

Le comité n'a pas de réserve concernant les données techniques fournies par le pétitionnaire.

3.3. Données d'exposition

Le pétitionnaire rappelle les données du CREDOC (2006) et de l'enquête INCA2 montrant la proportion élevée de sujets qui a recours aux compléments alimentaires, surtout pour des produits à visée « minceur ». Il cite les valeurs d'exposition générale aux polyphénols du thé vert avec les chiffres variables mentionnés :

- 300 à 400 mg de polyphénols totaux (dont les catéchols) dans une tasse (Bruneton 2009) ;
- 14 mg de catéchols dans une infusion faite avec 3 g de feuilles de thé vert (Afssa 2004) ;
- une moyenne de 77,81 mg d'EGCG (tableaux 9 et 10) dans une tasse de 100 mL d'infusion (EFSA-ESCO et al. 2009).

Le comité rappelle qu'il est important que la consommation d'un complément alimentaire à base de thé sous forme de poudre n'entraîne pas une consommation d'EGCG supérieure à la DJA de 0,5 mg/kg/j établie par l'Efsa.

3.4. Données cinétiques

• Absorption

La biodisponibilité des polyphénols, notamment celle de l'EGCG, varie d'une espèce à l'autre mais reste cependant assez faible. Elle peut augmenter lorsque l'ingestion se fait à jeun ou après prises répétées. Elle est modérée chez le rat (2 %), plus élevée chez la souris (26 %) et le chien (20 %).

Plusieurs études ont été menées chez le volontaire sain. En administration unique versus placebo de différentes doses de EGCG (50 à 1600 mg/j) chez 50 sujets, il est observé que la forte dose administrée à jeun donne une Cmax de 3300 ng/mL après 1,3 à 2 h (Ullmann et al. 2003).

Chez 36 sujets sains, une administration pendant 10 jours de différentes doses d'un extrait pur à 94% de EGCG (200 à 800 mg/j) versus placebo montre une rapide absorption intestinale avec une variabilité interindividuelle élevée de la fraction libre, une linéarité de la réponse plasmatique jusqu'à 400 mg avec à 800 mg/j une Cmax et une ½ vie plus élevées pouvant peut-être résulter d'une saturation d'élimination (Ullmann et al. 2004).

Chez 40 sujets, l'EGCG administré à différentes doses (400 ou 800 mg/j) pendant 4 semaines est présent dans le plasma sous forme libre (64 à 77%), et ses concentrations plasmatiques sont nettement augmentées sans grandes différences entre une administration quotidienne unique et fractionnée, et n'évoluent pas dans le temps, excluant tout effet de cumul. Il existe une forte variation interindividuelle de la concentration plasmatique (Chow et al. 2003; Chow et al. 2005).

Quelques données parcellaires *in vitro* sont disponibles sur la théanine montrant sur cellules intestinales humaines Caco-2 un passage trans-épithélial par diffusion passive. Une comparaison entre la théanine seule et celle présente dans des échantillons de thé vert montre que des composants du thé vert perturbent son transport trans-épithélial.

• Distribution

Chez le rongeur, une accumulation préférentielle d'EGCG est montrée au niveau hépatique avec un effet de cumul en cas de prises orales répétées (Chen et al. 1997; Suganuma et al. 1998).

- **Métabolisme**

D'après une étude chez le volontaire sain, il a été mis en évidence plusieurs voies métaboliques pour l'EGCG :

- dégradation par la microflore intestinale ;
- conjuguaisons (glucurono, sulfo et O-méthylation) (Lee et al. 2002).

Chez le rat, il est montré que la théanine subit une hydrolyse enzymatique avec formation de peptides glutamiques et d'éthylamine au niveau du rein sous le contrôle d'une isozyme glutaminase rénale (Unno et al. 1999).

Le comité note que l'élimination du produit n'est pas abordée dans le dossier du pétitionnaire.

3.5. Données toxicologiques

- Cytotoxicité

Sur hépatocytes de rat, l'évaluation de différentes catéchines montre une toxicité décroissante entre l'EGCG, l'ECG, l'EGC et l'EC (Galati et al. 2006).

Toujours sur hépatocytes de rat il a été montré qu'un extrait hydro-alcoolique à 80% de thé vert avait un effet hépatotoxique dû préférentiellement à l'EGCG. Aucun effet n'est observé avec la théanine étudiée isolément. Ces effets sont indépendants de la présence ou non de la fraction lipophile dans des extraits secs de thé vert (Schmidt et al. 2005).

Sur les cellules bêta-pancréatiques HIT-T15, un effet pro-oxydant de l'EGCG a été mis en évidence (Suh et al. 2010).

Le comité note que les études in vitro citées par le pétitionnaire ne fournissent pas de données sur les concentrations utilisées et sur l'existence ou non d'une relation effet-concentration. Ceci rend très aléatoire l'interprétation des résultats.

- Toxicité à dose unique

Pour l'EGCG, une mortalité est observée chez le rat pour une dose de 2000 mg/kg avec un tableau hémorragique au niveau de l'estomac et de l'intestin. Chez la souris à jeun, une mortalité survient à la dose de 500 mg/kg (Lambert et al. 2010).

- Toxicité à dose répétée

Les résultats d'un nombre élevé d'études sont rapportés. La majorité des études, réalisées soit chez le rat soit chez le chien, sont d'une durée de 13 semaines. L'administration de la substance a été réalisée dans certaines études chez des animaux à jeun.

De l'analyse de ces publications plusieurs points se dégagent :

- la toxicité hépatique est très modérée, se traduisant par quelques variations de biomarqueurs hépatiques (bilirubine totale) chez le rat. Plusieurs études indiquent une NOAEL (dose sans effet délétère observé) proche de 500 mg/kg/j ;
- les études chez le chien avec administration de la préparation de thé vert à jeun montrent une très forte augmentation de la toxicité. Des vomissements dose-dépendants sont fréquents et une forte toxicité hépatique après un jeun de 15h s'observe avec nécrose hépatique, érosion gastrique et dégénérescence rénale (Isbrucker et al. 2006a). Il en résulte une forte conséquence sur la valeur des NOAELs : autour de 450 mg/kg/j chez l'animal nourri mais 40 mg/kg/j chez l'animal à jeun ;
- sur la base de ces NOAELs il a été proposé une DJA de 5 mg/kg/j d'EGCG avec application d'un facteur de sécurité de 100, soit une prise journalière maximale de 300 mg chez l'adulte (Isbrucker et al. 2006a) ;
- d'autres études de 13 semaines chez le rat ont mis en évidence des seuils de toxicité beaucoup plus faibles avec baisse de poids corporel, baisse de poids du thymus permettant de dégager une NOAEL de 45 mg/kg/j (McCormick et al. 1999) ;
- d'autres études de durée variable réalisées soit avec des catéchines soit avec des extraits alcooliques ont montré des effets thyroïdiens (Chandra et al. 2010) ;

- dans son rapport, l'EFSA-ESCO prend en compte une NOAEL beaucoup plus faible de 50 mg/kg/j soit avec l'application d'un facteur de 100, une DJA de 0,5 mg/kg/j, soit 30 mg/j (EFSA-ESCO et al. 2009) ;
- une étude de 13 semaines sur la théanine est rapportée chez le rat ne montrant aucun effet toxique à la dose de 4000 mg/kg/j (Borzelleca et al. 2006).

Le comité souligne que les résultats de ces études sont difficiles à comparer en raison de grande différences dans les produits administrés qui sont soit des extraits de thé vert aqueux, soit des extraits hydro-alcooliques n'ayant que très rarement les mêmes teneurs en EGCG. Les produits sont parfois des mélanges de catéchines dont la composition n'est pas toujours précisée, de même que les souches de rat utilisées. Le comité ajoute que le pétitionnaire aurait dû approfondir les données sur la toxicité de la théanine.

- Génotoxicité et potentiel cancérigène

Un certain nombre de tests de génotoxicité a été réalisé. Il est dit dans le dossier que la plupart des tests s'avèrent négatifs (AMES, micronoyau chez le rat, UDS test). Par contre, une réponse positive est rapportée sur le test du lymphome de souris (FDA 2006).

Il n'a pas été réalisé d'études conventionnelles de cancérogenèse. Une étude de 26 semaines sur des souris transgéniques P53 utilisant des doses atteignant 500 mg/kg/j d'extraits aqueux de thé vert (*Camellia sinensis* (L.) O Kuntze) partiellement purifié n'a pas mis en évidence une incidence accrue de tumeurs dans les organes et tissus examinés (FDA 2006).

D'autres études non standardisées chez le rat ont tenté de montrer que des extraits de thé vert à 0,1 et 1% administrés pendant 4 semaines seraient susceptibles d'inhiber des petites tumeurs intestinales induites (Hirose et al. 1993).

Le comité regrette l'absence de précisions sur la nature du produit testé dans l'étude sur des souris transgéniques.

- Toxicité sur les fonctions de reproduction

Une étude d'embryotoxicité chez le rat avec une préparation de thé vert (85 à 95% de catéchines dont 55% d'EGCG) administrée pendant la période de gestation J6-J15 n'a pas mis en évidence d'effets sur le fœtus jusqu'à des doses de 1000 mg/kg/j (FDA 2006).

Une étude multi-génération chez le rat recevant par l'aliment de l'EGCG a mis en évidence une réduction du taux de croissance des nouveau-nés et de leur taux de survie. Une croissance réduite a également été rapportée dans la 2ème génération. Il en résulte une NOAEL de 200 mg/kg/j (Isbrucker et al. 2006b).

Une autre étude réalisée avec des catéchines d'un extrait de thé vert stérilisé (GTC-H) chez la ratte gestante administré par gavage de J6 à J17 a montré une réduction de la prise alimentaire et du gain de poids chez les mères recevant 600 et 2000 mg/kg/j sans aucun effet chez les fœtus. Il en ressort une NOAEL maternotoxique de 200 mg/kg/j et embryotoxique de 2000 mg/kg/j (Morita et al. 2009).

Le comité considère que les résultats de l'étude multi-génération sont insuffisamment exploités pour répondre aux effets éventuels sur la fertilité. De plus, le comité regrette l'absence d'étude d'embryotoxicité chez le lapin.

- Allergénicité

L'EGCG possède une faible action irritante cutanée chez le cobaye mais pas chez le lapin. Il est irritant oculaire chez le lapin. Une action sensibilisante cutanée modérée est observée chez le cobaye (Isbrucker et al. 2006b).

Le comité considère que les données présentées concernent davantage la tolérance locale et la sensibilisation cutanée que l'allergénicité.

Le comité souligne que l'utilisation d'une grande variété de produits (extraits de thé vert aqueux et extraits hydro-alcooliques aux teneurs en EGCG différentes, mélanges de composition non précisées) dans les études toxicologiques rend difficile l'extrapolation des données aux poudres de thé vert.

3.6. Conclusions du CES

Le comité note que les données et analyses toxicologiques présentées dans ce dossier ne reflètent pas l'ensemble des données figurant dans le document EFSA-ESCO (EFSA-ESCO et al. 2009). En effet, le comité souligne que l'élimination du produit n'est pas abordée dans le dossier du pétitionnaire. Le comité ajoute que les résultats des études sont difficiles à comparer en raison de grandes différences dans les produits administrés qui sont : soit des extraits de thé vert aqueux soit des extraits hydro-alcooliques n'ayant que très rarement les mêmes teneurs en EGCG. Les produits sont parfois des mélanges de catéchines dont la composition n'est pas toujours précisée, de même que les souches de rats utilisées. De plus, le comité regrette l'absence d'étude d'embryotoxicité chez le lapin.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail sur la base des conclusions du CES « Nutrition humaine » souligne :

- l'absence de garanties apportées par le dossier industriel en matière de biodisponibilité des EGCG ;
- l'absence d'études toxicologiques menées avec la poudre de thé vert dans le respect des lignes directrices émises au niveau international ;
- l'incertitude et le manque de précision des données toxicologiques fournies pour certains composés ;
- la variabilité de la composition des produits testés (en fonction de la variété de thé vert, de l'âge, du lieu de culture, de la saison de récolte du thé vert ainsi que du procédé de production), notamment au regard de leurs concentrations en EGCG.

Ainsi, elle estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de statuer sur la sécurité d'emploi des poudres de thé vert.

L'Agence rappelle que l'EFSA a émis des lignes directrices concernant les données scientifiques nécessaires à l'évaluation de la sécurité des plantes ou des préparations de plante, en développant une approche à deux niveaux (EFSA-ESCO, 2009). Elle indique que le pétitionnaire doit fournir un dossier concernant toutes les données scientifiques correspondant à l'évaluation au niveau B afin que l'Agence puisse conclure quant à la sécurité d'emploi des poudres de thé vert.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Supplémentation, thé, catéchols, polyphénols, infusion, foie.

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (2004) Avis du 25 mai 2004 relatif à l'emploi d'un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en gallate d'epigallocatechol.
- Borzelleca JF, Peters D, Hall W (2006) A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with l-theanine in rats. *Food Chem Toxicol* 44(7), 1158-66.
- Bruneton J (2009) 'Plantes médicinales.' 4ème edn. (Tec & Doc: Paris)
- Cao J, Zhao Y, Liu J, Xirao R, Danzeng S, Daji D, Yan Y (2003) Brick tea fluoride as a main source of adult fluorosis. *Food Chem Toxicol* 41(4), 535-42.
- Chandra AK, De N (2010) Goitrogenic/antithyroidal potential of green tea extract in relation to catechin in rats. *Food Chem Toxicol* 48(8-9), 2304-11.
- Chen L, Lee MJ, Li H, Yang CS (1997) Absorption, distribution, elimination of tea polyphenols in rats. *Drug Metab Dispos* 25(9), 1045-50.
- Chow HH, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, Dorr RT, Hara Y, Alberts DS (2003) Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 9(9), 3312-9.
- Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Ranger-Moore J, Chew WM, Celaya CA, Rodney SR, Hara Y, Alberts DS (2005) Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 11(12), 4627-33.
- EFSA-ESCO, Scientific Cooperation report (2009) Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements based on real case studies. *EFSA Journal* 7(9), 280.
- FDA (2006) (Food and Drug Administration) NDA *Veregen*TM, 21-902.
- Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ (2006) Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med* 40(4), 570-80.
- Hallanger Johnson JE, Kearns AE, Doran PM, Khoo TK, Wermers RA (2007) Fluoride-related bone disease associated with habitual tea consumption. *Mayo Clin Proc* 82(6), 719-24.
- Hirose M, Hoshiya T, Akagi K, Takahashi S, Hara Y, Ito N (1993) Effects of green tea catechins in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 14(8), 1549-53.
- Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, Davidovich A, Bausch J (2006a) Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: dermal, acute and short-term toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 44(5), 636-50.
- Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, Davidovich A, Bausch J (2006b) Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 3: teratogenicity and reproductive toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol* 44(5), 651-61.

Lambert JD, Kennett MJ, Sang S, Reuhl KR, Ju J, Yang CS (2010) Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food Chem Toxicol* 48(1), 409-16.

Lee MJ, Maliakal P, Chen L, Meng X, Bondoc FY, Prabhu S, Lambert G, Mohr S, Yang CS (2002) Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(10 Pt 1), 1025-32.

McCormick DL, Johnson WD, Morrissey RL, Crowell JA (1999) Subchronic oral toxicity of epigallocatechin gallate (EGCG) in rats and dogs. *The Toxicologist* 48, 57.

Morita O, Knapp JF, Tamaki Y, Stump DG, Moore JS, Nemecek MD (2009) Effects of green tea catechin on embryo/fetal development in rats. *Food Chem Toxicol* 47(6), 1296-303.

Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A, Guedon D, Netsch MI, Kreuter MH, Schmidlin CB, Schrenk D (2005) Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 43(2), 307-14.

Suganuma M, Okabe S, Oniyama M, Tada Y, Ito H, Fujiki H (1998) Wide distribution of [3H]-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. *Carcinogenesis* 19(10), 1771-6.

Suh KS, Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo JT (2010) Prooxidative effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on the HIT-T15 pancreatic beta cell line. *Cell Biol Toxicol* 26(3), 189-99.

Ullmann U, Haller J, Decourt JD, Girault J, Spitzer V, Weber P (2004) Plasma-kinetic characteristics of purified and isolated green tea catechin epigallocatechin gallate (EGCG) after 10 days repeated dosing in healthy volunteers. *Int J Vitam Nutr Res* 74(4), 269-78.

Ullmann U, Haller J, Decourt JP, Girault N, Girault J, Richard-Caudron AS, Pineau B, Weber P (2003) A single ascending dose study of epigallocatechin gallate in healthy volunteers. *J Int Med Res* 31(2), 88-101.

Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, Hayakawa T, Tsuge H (1999) Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. *J Agric Food Chem* 47(4), 1593-6.

Whyte MP, Essmyer K, Gannon FH, Reinus WR (2005) Skeletal fluorosis and instant tea. *Am J Med* 118(1), 78-82.

Whyte MP, Totty WG, Lim VT, Whitford GM (2008) Skeletal fluorosis from instant tea. *J Bone Miner Res* 23(5), 759-6

Avis de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0130

ANNEXE(S)

Annexe 1: Dosage des flavonoïdes dans une infusion de poudre de thé vert et comparaison aux données de l'ESCO et à trois infusats de thé vert de marques différentes

		Infusions de thé vert (0,75 à 1,5 g/100 mL, T _{eau} =50-100°C, infusion 30 s à 3 mn) (EFSA-ESCO, 2009)			Infusion de poudre de thé vert de Chine ¹ (1 g/100 mL, infusion 15 mn)	Marque Twinings ¹ (3 mn infusion dans eau bouillante, 0,8 g/ 100 mL)	Marque Tetley ¹ (3 mn infusion dans eau bouillante, 0,57 g/100 mL)	Marque Lipton ¹ (3 mn infusion dans eau bouillante, 0,78 g/100 mL)
Flavonoïdes		Moyenne [ET] (mg/100 g)	Min/Max (mg/100 g)	N	Moyenne (mg/100 mL)			
Flavan-3-ols	(-)-Epicatechol	8,29 [0,49]	1,90/26,00	67	6	10	3,4	10
	Gallate du (-)-épicatechol	19,73 [2,76]	4,30/139,60	67	8	10	4	10
	(-)-Epigallocatechol	16,71 [1,41]	1,00/54,40	67	21	10	10	40
	Gallate du (-)- épigallocatechol	77,81 [6,97]	2,31/203,20	68	43	30	15	40
	(+)-Catéchol	2,55 [1,53]	0,00/44,40	39	3	0	1	0
	(+)-Galocatechol	1,54 [/]	1,54/1,54	3	/	/	/	/
	Théaflavine	0,05 [0,01]	0,02/0,08	4	/	/	/	/
	Théaflavine-3,3'-digallate	0,01 [0,01]	0,00/0,03	4	/	/	/	/
	Théaflavine-3'-gallate	0,01 [0,00]	0,00/0,01	4	/	/	/	/
	Théaflavine-3-gallate	0,01 [0,01]	0,00/0,03	4	/	/	/	/
Théarubigines	1,08 [1,08]	0,00/4,30	4	/	/	/	/	
Flavones	Apigénine	0,17 [0,17]	0,00/0,50	3	/	/	/	/
	Lutéoline	0,17 [0,17]	0,00/0,50	3	/	/	/	/
Flavonols	Kaempferol	1,42 [0,22]	0,67/3,31	12	/	/	/	/
	Myricétine	1,10 [0,11]	0,52/1,60	12	/	/	/	/
	Quercétine	2,69 [0,26]	1,40/4,10	12	/	/	/	/

¹ Dosages réalisés par le pétitionnaire