



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8625**

### **Novel Food $\beta$ -glucan de levure**

3 mars 2010

#### **1. INTRODUCTION ET QUESTION**

La demande émane de BIOTHERA, Inc (USA) pour la mise sur le marché de 2 produits insolubles et d'un produit soluble de  $\beta$ -glucane dérivés de la levure boulangère, *Saccharomyces cerevisiae*. Les produits sont isolés à partir des parois de la levure. Ces dernières représentent environ 30% en poids de la cellule et sont principalement composés de polysaccharides (environ 85%) et de protéines (environ 15%).

Entre 80 et 90% des polysaccharides constituent des chaînes hélicoïdales de  $\beta$ -glucose liées en 1-3 avec quelques liaisons 1-6 également.

Vu le procédé de fabrication conduisant à extraire les produits de leur source, ceux-ci sont classés dans la catégorie 2-1 (Novel Food (NF), non OGM, la source du NF a un historique d'utilisation en alimentation dans la communauté européenne).

Biothera demande l'autorisation d'utiliser les  $\beta$ -glucanes de levures dans de nombreux produits alimentaires, dans les compléments alimentaires comme ingrédient fonctionnel ayant des effets immunomodulateurs et dans certains PARNUTS.

Afin de répondre à la question, le dossier a été confié au groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire) du Conseil Supérieur de la Santé.

L'avis est basé sur le résumé du dossier de la société, l'avis émis par le Food Safety Authority of Ireland (FSAI) et l'opinion des experts.

#### **2. CONCLUSIONS**

*Saccharomyces cerevisiae* a une longue tradition d'usage dans la production de pains, vins et bières. Il existe aussi une tradition d'usage pour les  $\beta$ -glucanes dans la consommation de champignons, céréales, ... ainsi que des compléments alimentaires.

Les niveaux de consommation attendus par le requérant ne posent pas de problème selon l'avis du Food Safety Authority of Ireland (FSAI).

Des effets immunostimulateurs sont cités sans qu'il soit possible de savoir s'il est possible de les obtenir au niveau de consommation attendu.

Sur base de son évaluation, Le FSAI a posé, 6 questions au requérant. Il est satisfait des informations fournies et autorise la mise sur le marché des produits riches en  $\beta$ -glucanes de levures. Le FSAI demande toutefois un étiquetage permettant d'informer le consommateur sur les effets immunostimulateurs éventuels.

Le CSS considère lui aussi que, compte tenu des éléments repris dans le dossier, les risques pour la santé liés aux trois produits Betaright WGP et Welmune WPG (WGPD et WGPD) sont faibles. Toutefois, il constate aussi que les études toxicologiques effectuées concernent plutôt les produits insolubles.

Partant du constat que ces produits sont obtenus par fractionnement du produit d'origine, soit la levure *Saccharomyces cerevisiae*, le CSS ne peut exclure un risque de co-concentration d'une autre molécule, par exemple dans la fraction lipidique ou protéique ou encore séquestrée dans la fraction polysaccharidique.

Dès lors, les connaissances liées à la consommation de levures dans les produits traditionnels, voire même celles liées aux  $\beta$ -glucanes d'autres sources doivent être considérées avec certaines réserves.

Le CSS s'interroge donc sur la nécessité de demander des études complémentaires pour chacun des 3 produits, afin d'obtenir des informations plus complètes quant aux effets toxicologiques éventuels de chacun d'entre eux, si une équivalence substantielle n'est pas établie entre les trois produits.

De ce point de vue, le CSS se demande si le produit peut contenir des mannanes co-extraits de la paroi cellulaire, sous forme de mannoprotéines et pouvant représenter une part importante des glucides.

Ceux-ci sont dosés par différence dans les spécifications et il serait judicieux de déterminer également la teneur en fibres alimentaires par une méthode reconnue (ex: AOAC)

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

#### Liste des abréviations :

NF :	Novel Food
FSAI :	Food Safety Authority of Ireland
WGPD :	Wellmune WGP Dispersible
BWGP :	BetaRight WGP
WGPS :	Wellmune WGP Soluble
AOAC :	Association of Analytical Communities
UK :	United Kingdom
CSS:	Conseil Supérieur de la Santé
PARNUTS :	Food for particular nutritional uses, dietetic foods or dietary foods

Le requérant répond aux points I, II, III, IX, X, XI, XII et XIII de la réglementation.

#### **Point I: Spécifications**

Les produits sont Wellmune WGP Dispersible (WGPD), BetaRight WGP (BWGP) et Wellmune WGP Soluble (WGPS)

Ce sont des (1-3), (1-6)-  $\beta$ -D-glucanes.

WGPS contient au moins 75% de  $\beta$ -glucanes et BWGP contient au moins 70% de  $\beta$ -glucanes.

Le tableau 1 présente un exemple de spécifications pour les  $\beta$ -glucanes insolubles.

Tableau 1 Specifications for Insoluble Yeast <i>beta</i> -Glucans [Wellmune WGP® Dispersible (WGPD)/BetaRight® WGP (BWGP)]		
Specification Parameter	Specification	Reference/Test Methodology Performance of Test
Physical Specifications		
Description	Fine beige/tan powder	Visual inspection
Taste	Bland	Taste
Odour	Faint/mild	Olfactory
Chemical Specifications		
Total Carbohydrate (%)	≥70	By difference
Beta-Glucan (1,3/1,6) (%)	≥70	Internal method
Protein (%)	<10	AOAC Method 990.03
Fat (%)	<20	AOAC Method 989.05
Ash (%)	<5	AOAC Method 942.05

Moisture (%)	<8	AOAC Method 930.15
Lead (mg/kg)	<0.5	AOAC Method 984.27
Microbiological Specifications		
Aerobic Plate count (CFU/g)	<20,000	AOAC Method 966.23
Yeast and Mould (CFU/g combined)	≤100	U.S. FDA BAM, 7 <sup>th</sup> ed.
Coliforms (MPN/g)	<3	AOAC Method 966.24
3.1 <i>Escherichia coli</i>	Negative	AOAC Method 966.24
<i>Salmonella sp.</i>	Negative	AOAC Method 2004.03

Les β-glucanes contiennent une fraction lipidique relativement importante, de 10 à 20%, selon les produits. Le dossier ne présente pas d'analyses détaillées de cette fraction. Des analyses sur cinq lots de produits industriels ont montré leur conformité vis-à-vis des spécifications. Les produits sont également stables.

L'avis du FSAI fait état de la présence de plusieurs composés organiques volatiles, provenant sans doute d'une décomposition modérée de la fraction lipidique.

Les teneurs en méthanol (243 µg/kg), éthanol (744 µg/kg), isopropanol (44 µg/kg), acétone (225 µg/kg) et hexane (40 µg/kg) sont considérées comme sans risque pour la santé, compte tenu des niveaux d'ingestion attendus.

Dans la réponse à une des questions du FSAI, le requérant précise aussi que les produits contiennent de faibles teneurs en glycogène, en chitine, en β-glucane 1,6 et, pour le produit soluble, en glucose.

#### Point II: Effet du procédé de production

Une première étape consiste en une lyse cellulaire et récupération de la fraction insoluble. La fraction soluble est obtenue à partir de la fraction insoluble.

#### Point III: Historique d'usage de la source: *Saccharomyces cerevisiae*

La source est bien connue. A côté des produits alimentaires pouvant contenir de la levure et donc une source de β-glucanes, d'autres sources existent et notamment certains champignons.

Points IV-VIII non applicable

#### Point IX: Niveau de consommation attendu

Le dossier est assez détaillé. Il présente le type de produits dans lesquels pourraient être incorporés les β-glucanes, la quantité recommandée par unité de vente, ainsi que le type de β-glucane par application.

Il s'appuie aussi sur les tableaux de consommation en U.K., pour dégager un tableau de consommation journalière estimée par kg de poids corporel.

Tableau 2 Summary of the Estimated Daily per Kilogram Body Weight Intake of Yeast <i>beta</i> -Glucans from All Proposed Food-Uses of BetaRight® WGP (BWGP), Wellmune WGP® Soluble (WGPS) in the U.K. by Population Group (NDNS Data)											
Population Group	Age Group (Years)	% User	Actual # of Total Users	All-Person Consumption				All-Users Consumption			
				Mean (mg/kg)	Percentile (mg/kg)			Mean (mg/kg)	Percentile (mg/kg)		
				90	95	97.5		90	95	97.5	
Children	1½-4½	98.7	1627	48	77	88	105	49	77	88	105
	4-10	99.6	834	31	50	59	67	31	51	59	67
Young People	11-18	97.5	435	11	20	26	29	12	20	26	29

Female Teenagers	11-18	99.5	414	15	28	34	40	15	28	34	40
Female Adults	16-64	93.5	896	7	13	17	19	8	14	17	20
Male Adults	16-64	94.4	723	7	14	17	21	7	15	17	21

Sur base des poids corporels, les enfants présentent le plus haut niveau de consommation: 49 mg/kg/jour en moyenne et 105 mg/kg/jour au percentile 97,5.

Même si l'autorité irlandaise émet certaines remarques sur l'évaluation de la consommation effectuée par BIOTHERA, elle conclut que dans le cas le plus défavorable, il ne devrait pas y avoir de risques significatifs pour la santé.

#### **Point X: Informations quant à une exposition antérieure au NF**

Le dossier contient plusieurs informations quant à la consommation de  $\beta$ -glucanes via l'alimentation, sachant que la levure a une tradition d'usage dans de nombreux produits alimentaires, que certains aliments en contiennent également (céleris, carottes, ananas, avoine, ...) et que la consommation de produits alimentaires fabriqués à partir de levures (pains, bières, vins, ...) traduit déjà une consommation de  $\beta$ -glucanes.

Ainsi, sur base d'analyses de produits alimentaires et compléments alimentaires sur le marché européen, la quantité de  $\beta$ -glucanes consommés varie de 2 à 1,004 mg/jour.

En Europe, la consommation de  $\beta$ -glucanes de levure devrait être estimée entre 0,03 et 16,7 mg/kg/jour pour un individu de 60 kg (en prenant comme hypothèse la consommation d'un produit contenant de la levure).

Sur base d'une autre étude, une consommation de 0,53 mg/kg/jour a été obtenue. Ces chiffres sont probablement très faibles et de plus ne tiennent pas compte de la consommation de compléments alimentaires à des doses recommandées jusque 500 mg/jour.

#### **Point XI: Informations d'ordre nutritionnel sur les $\beta$ -glucanes de levure**

Plusieurs études sont citées.

Certaines études mettent en évidence une stimulation du système immunitaire. D'autres soulèvent le problème de la biodisponibilité minérale mais aucun effet ne devrait résulter de la consommation de  $\beta$ -glucanes pour le niveau de consommation attendu.

Il y a peu d'études concernant les effets sur le système gastro-intestinal mais des études précliniques ont montré un accroissement de la production d'acides gras à courte chaîne.

#### **Point XII: Informations d'ordre microbiologique sur les $\beta$ -glucanes de levure**

Le produit est conforme aux spécifications.

#### **Point XIII: Informations d'ordre toxicologique sur les $\beta$ -glucanes de levure**

##### **Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion**

L'absorption par le système gastro-intestinal est très limitée. De faibles teneurs en  $\beta$ -glucanes peuvent être séquestrées et coupées (hydrolysées). Une partie peut être transformée en acides gras à courtes chaînes par la microflore intestinale. Il n'y a pas d'étude détaillée de ces propriétés dans le dossier.

##### **Toxicité**

Une dose NOAEL de 100 mg de produit/kg de poids corporel/jour, dose maximale testée, a été établie (à partir du produit insoluble).

Plusieurs articles sont cités montrant que la prise de  $\beta$ -glucanes de levures comme complément alimentaire n'entraînait pas d'effet contraire.

Les  $\beta$ -glucanes de levures ne devraient pas être génotoxiques, carcinogènes ou affecter le système reproductif. Le dossier ne fournit toutefois pas d'information à ce propos. Cependant, l'ingrédient a un historique de consommation qui montre l'absence de risque pour la santé.

## Etudes cliniques

Plusieurs études cliniques se trouvent dans le dossier.

Le plus haut niveau de consommation testé (15 g/personne/jour de  $\beta$ -glucanes insolubles) a été administré à des mâles obèses et hypercholestérolémiques pendant 8 semaines.

Les effets constatés correspondraient aux effets habituels des fibres.

Une autre étude a montré une bonne tolérance et pas d'effet défavorable pour une consommation de 500 mg de  $\beta$ -glucanes insolubles pendant 10 jours.

Seule une des études s'appuyant sur une administration parentérale (2mg/kg de poids corporel) a montré plusieurs effets mineurs, ne devant pas avoir de signification sur la sécurité pour la santé.

## Allergénicité

Peu de problèmes d'allergénicité sont rapportés partant d'une consommation de levures. Le cas de personnes ayant développé des infections dues à *Candida* ou des dermatoses atopiques est connu, quoique généralement associé à une hypersensibilité au contenu en émolase ou/et mannane plutôt qu'au  $\beta$ -glucane.

Il a également été montré que les  $\beta$ -glucanes de levures peuvent être de puissants adjuvants dans la production d'anticorps et qu'ils peuvent diminuer l'hypersensibilité chez la souris. Les doses sont toutefois très élevées et fort éloignées de la consommation attendue.

## 4. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

DE BACKER Guy *	(médecine préventive, santé publique, épidémiologie – UGent)
DELZENNE Nathalie*	(nutrition, toxicologie – UCL)
DE MEULENAER Bruno*	(chimie des denrées alimentaires, plus particulièrement la qualité chimique et la sécurité des denrées alimentaires – UGent)
DESTAIN Jacqueline*	(microbiologie industrielle, technologie – Gembloux Agro-Bio Tech)
FONDU Michel	(chimie, additifs, contaminants – ULB)
KOLANOWSKI Jaroslaw	(physiologie et physiopathologie de l'alimentation; physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 – UCL)
MAGHUIN-ROGISTER Guy*	(résidus et contaminants, stabilité des acides gras – ULg)
MELIN Pierrette*	(microbiologie médicale – ULg)
NEVE Jean*	(chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles – ULB)
PAQUOT Michel*	(chimie, technologie – Gembloux Agro-Bio Tech)
RIGO Jacques*	(nutrition pédiatrique – ULg)
SCIPPO Marie-Louise*	(résidus et contaminants, stabilité des acides gras - ULg)

L'administration est représentée par :

HORION Benoît (SPF Santé publique, DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par Guy MAGHUIN-ROGISTER et le secrétariat scientifique a été assuré par Michèle ULENS et Anne-Madeleine PIRONNET.