

**LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT  
L'INNOCUITÉ ET LES EFFETS  
PHYSIOLOGIQUES DES SOURCES DE  
FIBRES NOUVELLES ET DES PRODUITS  
ALIMENTAIRES QUI EN CONTIENNENT**

**Lignes directrices No. 9  
Publié par la Direction des aliments  
Direction générale de la protection de la santé  
Santé Canada  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0L2**

**Révisé en novembre 1997)**



## **Matières**

Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent

Annexe 1: Projet de lignes directrices pour des études cliniques

Annexe 2: Lignes directrices pour la planification et l'examen statistique des études cliniques traitant de l'effet des fibres alimentaires sur la fonction intestinale

# LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT L'INNOCUITÉ ET LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES SOURCES DE FIBRES NOUVELLES ET DES PRODUITS ALIMENTAIRES QUI EN CONTIENNENT

## 1. Introduction

### 1.1 Objet

Les présentes lignes directrices donnent plus de précisions sur la politique énoncée dans la Lettre de renseignements (L.R.) N° 736<sup>1</sup>, Les fibres alimentaires, concernant les sources de fibres nouvelles ou non conventionnelles.

Conformément à la définition utilisée dans la L.R. N° 736, les «fibres nouvelles» ou les «sources de fibres nouvelles» sont des produits alimentaires fabriqués en tant que sources de fibres alimentaires et

- a) qui n'ont normalement jamais été employés dans une mesure significative pour l'alimentation humaine, ou
- b) qui ont subi un traitement chimique, comme l'oxydation, ou physique, comme le broyage très fin, qui a modifié les propriétés des fibres qu'ils contiennent, ou
- c) qui contiennent des fibres concentrées à partir de leur source végétale.

Pour en déterminer l'innocuité, les sources de fibres nouvelles posent des problèmes uniques qu'il faut prendre en considération au moment d'évaluer leur acceptabilité en tant qu'aliments. Aussi, comme les caractéristiques physico-chimiques des fibres alimentaires d'un aliment ne nous permettent pas de prédire avec fiabilité les effets bénéfiques potentiels de cet aliment, il est nécessaire de démontrer scientifiquement l'efficacité physiologique de l'aliment en question.

La L.R. N° 736 indique que, si les sources de fibres nouvelles ou les produits qui en contiennent sont impropres à la consommation humaine, il pourrait y avoir violation de l'article 4 de la Loi des aliments et drogues.

De même, si un produit est présenté comme contenant des fibres alimentaires, mais ne produit pas les effets que le public en est venu à attendre des fibres alimentaires, il pourrait contrevenir au paragraphe 5(1) de la Loi. Les présentes lignes directrices ont donc été élaborées en vue d'aider les fabricants à déterminer les protocoles qui seront considérées comme valables pour vérifier l'innocuité et l'efficacité physiologique des nouveaux produits qu'ils désirent présenter comme des sources de fibres alimentaires et comme des aliments qui en contiennent. Elles visent à fournir des directives et des explications plutôt qu'une façon de procéder précise et seront modifiées à mesure que progressera la recherche dans le domaine des fibres alimentaires.

## 1.2 **Risques pour la santé**

On a observé que les sources de fibres peuvent avoir des effets physiologiques défavorables, notamment une réduction de la biodisponibilité des minéraux et des changements indésirables dans la structure et la fonction des muqueuses du tractus gastro-intestinal. Ces effets négatifs sont liés aux propriétés physico-chimiques de la source de fibres, p. ex. la présence de toxines ou de contaminants naturels, l'abrasivité, l'hydratabilité, la capacité de formation de complexes avec des minéraux et le profil microbiologique.

## 1.3 **Efficacité physiologique**

L'efficacité physiologique des sources de fibres alimentaires et des produits qui en contiennent est considérée en fonction des effets décrits comme étant vérifiables par le Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires<sup>2</sup> (repris à la section 3 de la L.R. N° 736), c.-à-d. la régularisation de la fonction intestinale, la normalisation des taux de lipides sériques et l'atténuation de la réponse glycémique. On note que le Comité a jugé non concluantes les données recueillies jusqu'à ce jour là sur la capacité des produits contenant des fibres de supprimer l'appétit<sup>2</sup>.

## 2. **Principes généraux concernant l'évaluation des produits**

- 2.1 La nature et l'ampleur des études à effectuer seront fonction de la nouveauté de la source de fibres et de la quantité de données existantes sur la composition, l'innocuité et les effets prévus de ces fibres.
- 2.2 Des spécifications établies sur la composition et les propriétés physico-chimiques d'une source de fibres nouvelles devraient être disponibles avant qu'on entreprenne des études sur l'innocuité ou l'efficacité de cette source, car elles pourraient influencer sur le choix des paramètres à analyser. Ces spécifications doivent être respectées de sorte que le produit se retrouvant sur le marché correspond bien à celui qui a été analysé.
- 2.3 L'innocuité d'une source de fibres nouvelles doit être vérifiée sur des animaux avant d'être testée sur des sujets humains.
- 2.4 On devrait vérifier l'efficacité physiologique d'une source de fibres nouvelles en étudiant son action dans des produits finis, sous la même forme et dans des quantités équivalentes à celles des produits que l'on désire commercialiser.
- 2.5 Si un produit contenant une source de fibres nouvelles est destiné à un groupe particulier, il serait souhaitable de tester ce produit directement auprès de ce groupe.

## 3. **Renseignements requis pour évaluer l'acceptabilité d'une source de fibres nouvelles**

### 3.1 **Forme, fabrication et utilisation prévue**

- 3.1.1 Origine et forme physique.
- 3.1.2 Méthode de fabrication, c.-à-d. une description de la façon dont la source de fibres nouvelles a été tirée d'un produit agricole brut avec suffisamment de détails pour qu'on puisse déterminer si le procédé utilisé a modifié de manière significative les propriétés ou la valeur nutritive de la source de fibres.

3.1.3 Applications potentielles et niveaux d'utilisation visés.

### 3.2 **Spécifications physico-chimiques**

3.2.1 Composition nutritive, c.-à-d. fibres alimentaires (totales et constituants)<sup>3-5</sup>, protéines, matières grasses, glucides, cendres, valeur énergétique et, dans les cas pertinents, vitamines et minéraux.

3.2.2 Propriétés, p. ex. taille des particules, hydratabilité.

3.2.3 Analyse chimique, dans les cas pertinents, pour détecter la présence de toxines naturelles, de composantes antinutritionnelles et de contaminants, y compris les métaux toxiques, les pesticides et les résidus de solvants.

3.2.4 Propriétés fonctionnelles dans les aliments.

### 3.3 **Spécifications microbiologiques**

#### 3.4 **Innocuité**

3.4.1 Rapports détaillés sur les tests effectués pour établir l'innocuité de la source de fibres nouvelles. Des lignes directrices ont été publiées à cet effet par le Department of Health du Royaume Uni (1991)<sup>6</sup> et le Comité du Codex sur les protéines végétales (1987)<sup>7</sup>.

#### 3.5 **Évaluation de l'efficacité physiologique**

3.5.1 Expériences sur des animaux, afin d'obtenir des données sur les propriétés in vivo de la source de fibres nouvelles, comme la digestibilité apparente, ou pour mesurer des paramètres difficiles à évaluer chez les humains, comme le volume des selles.

3.5.2 Études cliniques, pour étudier un ou plusieurs des effets physiologiques mentionnés au paragraphe 1.3, pour évaluer

l'acceptabilité et la tolérance et pour surveiller les effets négatifs potentiels.

Ces études pourront être réalisées conformément aux principes énoncés à l'Annexe I de la L.R. N° 700<sup>8</sup>, sur les fibres alimentaires (ci-jointe, Annexe 1), à l'exception des études sur la fonction intestinale. Dans ce dernier cas, le document ci-joint intitulé, "Lignes directrices pour la planification et l'examine statistique des études cliniques traitant de l'effet des fibres alimentaires sur la fonction intestinale", remplace la partie 1 de l'Annexe I de la L.R. N° 700 (voir Annexe 2).

La Direction générale est prête à faire part de ses commentaires sur la conception de protocoles cliniques et l'acceptabilité des sources de fibres nouvelles et des produits qui en contiennent, en conformité avec les présentes lignes directrices.



## **Références**

1. Lettre de renseignements N° 736. Les fibres alimentaires. Direction générale de la protection de la santé, février 1988.
2. Santé et Bien-être social Canada, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, Ottawa, Approvisionnement et Services Canada, 1985. (disponible sur demande auprès de la Division d'évaluation de la nutrition).
3. Mongeau, R. et R. Brassard. Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J. AOAC Int. 76:923-925, 1993.
4. Prosky, L., N-G. Asp, I. Furda, J.W. Devries, T.F. Schweizer et B.F. Harland. Determination of total dietary fibre in foods and food products: Collaborative study, J. Assoc. Off. Anal. Chem. 68(4):677-679, 1985.
5. Englyst, H., M.E. Quigley, G.J. Hudson et J.H. Cummings, Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. Analyst 117:1707-1714, 1992.
6. United Kingdom, Advisory Committee on Novel Foods and Processes. Guidelines on the Assessment of Novel Foods and Processes. Department of Health, Report on Health and Social Subjects No. 38, London: HMSO, 1991.
7. Proposed draft guidelines for testing the safety and nutritional quality of vegetable protein products. Comité du Codex sur les protéines végétales, 4<sup>e</sup> session, 2 février 1987, La Havane, Cuba.
8. Lettre de renseignements N° 700. Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires. Direction générale de la protection de la santé, le 6 décembre 1985.

## **ANNEXE 1**

### **PROJET DE LIGNES DIRECTRICES POUR DES ÉTUDES CLINIQUES**

Annexe I de la

LETTRE DE RENSEIGNEMENTS N° 700:  
RAPPORT DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR LES FIBRES  
ALIMENTAIRES

le 6 décembre 1985

## ANNEXE I

### PROJET DE LIGNES DIRECTRICES POUR DES ÉTUDES CLINIQUES

Il n'est pas possible, pour le moment, de définir des protocoles rigoureux pour des situations précises. Nous proposons ci-après des lignes directrices pour des études cliniques; elles pourraient servir à confirmer la valeur des déclarations au sujet des effets physiologiques qui seraient associés aux produits contenant des fibres alimentaires.

1) Cette section de l'original de l'annexe I du LR No. 700 est remplacée par l'Annexe 2.

#### **2) Effets des fibres alimentaires sur le métabolisme des lipides**

L'étude devrait porter, de préférence, sur des sujets hyperlipidémiques consommant leur régime habituel. Le nombre de sujets observés devrait permettre d'obtenir une différence significative sur le plan statistique entre les lipidémies obtenues au terme de la période d'expérience et les lipidémies au terme des périodes de contrôle. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin réparties à travers les âges inclus dans l'étude. Étant donné qu'il est important de savoir ce que les sujets ont mangé, il faudrait aussi faire des études diététiques. Il est proposé que soient inclus au hasard une période d'observation-contrôle ainsi qu'une période de traitement aux fibres de trois semaines chacune. Des échantillons de sang devraient être prélevés au moins au début et à la fin des périodes d'observation et de traitement. (L'échantillon prélevé à la fin de la période d'observation-contrôle permettrait de vérifier s'il y a un effet dû aux fibres). Il serait préférable, si cela est possible, de faire un prélèvement toutes les semaines, étant donné que les taux sanguins varient chez un individu et que, suivant la période de l'année pendant laquelle l'étude est faite, les taux peuvent être légèrement influencés par les saisons (Kritchevsky, 1984)<sup>1</sup>

Chez l'homme, les résultats indicateurs seraient les taux lipidiques du sérum et leur distribution dans les lipoprotéines. Des dosages d'apolipoprotéines pourraient fournir quelques indications, mais ils ne sont pas essentiels. Il serait important de doser le cholestérol sérique total et le cholestérol des HDL en même temps que les triglycérides sériques. Ceci permettrait de calculer le cholestérol des LDL. Ce qu'on

---

<sup>1</sup> Kritchevsky, D. Variation in sérum cholestérol levels. (Soumis pour publication, Nutrition Update, Vol. II).

souhaite obtenir, c'est un abaissement du taux de cholestérol des LDL avec peu ou sans changement dans le cholestérol des HDL. Les données sur les lipides devraient être exprimées en proportion, par exemple, cholestérol-LDL/cholestérol-HDL, ou encore, cholestérol-HDL/cholestérol total en plus des valeurs absolues.

### **3) Effets des fibres alimentaires sur la tolérance au glucose**

Le nombre de volontaires normaux requis serait celui qui permettrait d'obtenir une diminution de 20 à 30 p. 100 de la réponse glycémique par suite du traitement aux fibres. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin réparties à travers les âges inclus dans l'étude. On peut se demander si des produits qui induiraient une réaction moins importante, par comparaison avec le pain, pourraient avoir un effet physiologique important s'ils faisaient partie d'un régime mixte.

L'effet de la source de fibres à l'étude peut être mis en évidence en mesurant la glycémie toutes les 15 minutes pendant 1 ou 2 heures après un repas expérimental. L'abaissement du pic ou l'aplatissement de la courbe du glucose sanguin doit être observé par comparaison avec l'effet d'un placebo (aliment de la même composition mais dépourvu de fibres) ou du pain contenant la même quantité de glucides utilisé comme contrôle. Les épreuves doivent se faire au hasard, le matin, les sujets étant à jeun depuis la veille et la signification des différences entre les périodes d'expérience et les périodes de contrôles devrait être évaluée par test-t de Student apparié.

On peut également mesurer les taux d'insuline, quoique, en l'absence de différences importantes dans la teneur en protéines ou en lipides du produit utilisé, il est probable qu'on obtienne peu de données. On peut également recueillir des signes d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans des études de plus longue durée comportant l'ingestion quotidienne de suppléments de fibres et d'une dose normalisée de glucides avant l'expérience et à la fin de la période.

Pour terminer, disons qu'il est souhaitable que les aliments étudiés aient une teneur en matières grasses et en sucre suffisamment basse pour obéir aux directives internationales pour les régimes thérapeutiques des diabétiques.

#### **4) Effets des fibres alimentaires dans le contrôle du poids**

Un protocole pour l'examen de l'efficacité des fibres alimentaires en tant qu'agents susceptibles d'aider une personne à conserver ou à réduire son poids ou en tant que substances d'appoints dans le régime, devrait être orienté spécifiquement, pour ce qui est du plan, des populations cibles, du degré de surveillance et des mesures à effectuer, sur la nature du produit et le genre d'allégation que le fabricant désire faire. Si le fabricant désire alléguer qu'un supplément nutritif contenant des fibres est susceptible d'aider à perdre du poids, une étude clinique efficace devrait mettre en cause des individus menant leur train de vie ordinaire et consommant leur régime habituel (qui leur permet d'éviter de prendre du poids) avec ou sans supplément de fibres. Un modèle approprié serait une étude clinique randomisée avec groupe témoin dans laquelle, après une période de rodage, les sujets se verraient attribuer au hasard un régime contenant des fibres, ou un régime de contrôle qu'ils suivraient pendant 6 semaines; les régimes seraient ensuite inversés pour une autre période de 6 semaines. Une perte de poids pendant le traitement, constatée par comparaison avec les résultats des pesées pendant la période de contrôle, pourrait justifier une allégation relative à un effet de ce genre. Ce genre d'expérience serait probablement mené avec des personnes modérément obèses (leur poids dépassant d'au moins 20 p. 100 leur poids idéal) et pourrait être effectuée par exemple, dans un club de personnes obèses désirant perdre du poids, sous la surveillance d'un médecin et peut-être d'autres professionnels (psychologues, nutritionnistes, experts en conditionnement physique). Il ne serait pas nécessaire d'exercer une surveillance rigoureuse du régime, mais une évaluation précise des apports alimentaires, notamment des suppléments de fibres serait essentielle pour garantir que les effets observés soient bien attribuables à la consommation du produit de fibres plutôt qu'à d'autres facteurs conduisant à la perte ou au maintien du poids. Il faudrait tenir un registre de tous les aliments consommés pendant sept jours ou noter le poids des aliments consommés pendant trois jours, au début et à la fin de chaque période de traitement. Il serait utile de tenir un agenda dans lequel on inscrirait toutes les réactions indésirables, le degré d'activité (exercices) et les événements stressants. La surveillance de l'état de santé comporterait des examens médicaux préliminaires et périodiques avec la mesure de la tension artérielle et des analyses biochimiques et hématologiques appropriées. Le chercheur peut désirer évaluer la capacité du produit à induire la satiété. Ceci peut être fait subjectivement en utilisant une échelle de quatre points ayant pour limite d'une part l'absence de faim et d'autre part une faim prononcée. La réduction de la faim ainsi évaluée ne suffirait pas cependant pour appuyer une allégation à l'effet qu'un produit est susceptible de faire perdre du poids.

Si le produit est un substitut de repas contenant des fibres ou un produit de fibres devant servir de supplément à un régime hypocalorique (1000 Kcal ou moins), il faudrait un paradigme plus intensif. Le protocole requis dans ce cas serait probablement appliqué à des sujets fortement obèses sous surveillance médicale attentive, c'est-à-dire dans un service hospitalier pour le traitement de l'obésité. Le régime à faible valeur énergétique devrait être suffisamment nutritif; on donnerait des suppléments de vitamines et de minéraux au besoin. Les mesures de sécurité seraient plus rigoureuses et, selon ce que le médecin jugerait à propos, elles pourraient comprendre des examens additionnels comme un ECG et d'autres analyses du sang et de l'urine au début de l'expérience. Les mesures seraient prises à intervalles plus rapprochés que dans l'étude décrite plus haut. Les analyses de laboratoire peuvent comprendre des dosages des électrolytes, des examens de la fonction hépatique, des dosages du Mg, du Ca, du Fe, de la capacité totale de fixation du fer (TIBC) et des protéines totales ainsi qu'une numération globulaire complète. Il faudrait également, dans ces circonstances, évaluer l'apport alimentaire et noter les symptômes.

Étant donné que l'étude plus intensive comporterait vraisemblablement une stricte surveillance du régime, il est possible qu'il soit plus difficile d'obtenir des différences de poids significatives pendant les périodes de traitement et les périodes de contrôle, c'est-à-dire qu'on est susceptible d'obtenir une réduction acceptable du poids pendant les deux périodes. Dans ce cas, le produit peut se révéler bénéfique en ce qu'il peut augmenter la capacité d'adhérer à un régime hypo-calorique. Le degré d'observation du régime serait exprimé en pourcentage du nombre initial des sujets participant à l'expérience qui ont adhéré au régime pendant les deux périodes (traitement et contrôle). La nature de la réponse au produit de fibres doit, dans tous les cas, être clairement décrite, par exemple: "ce produit aidera à observer un régime alimentaire de 1000 Kcal" ou "ce produit est un agent efficace pour perdre du poids".

Les conditions générales d'expérience décrites ci-après s'appliquent aux deux paradigmes décrits plus haut: les sujets doivent être des personnes âgées de plus de 18 ans dont le poids dépasse d'au moins 20 p. 100 le chiffre souhaitable pour des individus de leur grandeur et d'ossature

comparable\*, ils doivent être appariés suivant l'âge, le sexe, les habitudes alimentaires, l'activité physique et d'autres paramètres démographiques que le chercheur juge utile. Le nombre des sujets participant à l'étude serait calculé de façon à ce qu'on puisse obtenir des résultats statistiquement significatifs. Ils ne doivent souffrir d'aucune maladie organique telle que des troubles cardiaques, rénaux, hépatiques ou endocriniens. Il faut que les volontaires désirent perdre du poids, mais ils ne doivent pas participer à un programme d'amaigrissement pendant la durée de l'étude.

\* 1983, tables de la compagnie d'assurance-vie Métropolitaine.

## **ANNEXE 2**

### **LIGNES DIRECTRICES POUR LA PLANIFICATION ET L'EXAMEN STATISTIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES TRAITANT DE L'EFFET DES FIBRES ALIMENTAIRES SUR LA FONCTION INTESTINALE**

Direction des aliments  
Direction générale de la protection de la santé  
Santé Canada  
Ottawa, Canada

Juin, 1994



## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	3
<b>I. PROTOCOLE</b> .....	5
1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	5
2. CONCEPTION DE L'ÉTUDE .....	6
2.1 La population étudiée .....	6
2.2 Traitements .....	6
2.3 Plan expérimental .....	8
2.4 Essais à l'insu .....	8
2.5 Précisions sur le déroulement de l'étude .....	9
2.6 Examen par un comité d'éthique .....	9
3. MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES	9
3.1 Variables primaires et secondaires .....	9
3.2 Types de mesures (continues, catégoriques) .....	10
3.3 Méthodes statistiques .....	11
3.4 Interprétation des résultats .....	11
4. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON .....	11
<b>II. EXAMEN DU PROJET D'ÉTUDE</b> .....	13
5. EXAMEN DU PROTOCOLE .....	13
6. FICHIERS DE DONNÉES .....	13
7. DOCUMENTATION DES MÉTHODES STATISTIQUES .....	14
7.1 Modèle statistique sous-jacent à l'analyse .....	14
7.2 Suppositions sous-jacentes aux méthodes statistiques et vérification des suppositions dans la mesure du possible ..	14
7.3 Vérification des allégations cliniques .....	14
8. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE STATISTIQUE ET ANALYTIQUE	15
8.1 Corrections en fonction de covariables aléatoires .....	15
8.2 Gestion des abandons et des données manquantes .....	15
8.3 Études multi-centriques .....	16
9. INTERPRÉTATION RÉGLEMENTAIRE .....	16
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	17
Méthodes acceptables d'analyse des fibres alimentaires .....	17
Taille des particules .....	17
Généralités .....	18

## **LIGNES DIRECTRICES POUR LA PLANIFICATION ET L'EXAMEN STATISTIQUE D'ÉTUDES CLINIQUES DE L'EFFET DES FIBRES ALIMENTAIRES SUR LA FONCTION INTESTINALE**

### **INTRODUCTION**

Les présentes lignes directrices visent à aider les candidats et les évaluateurs dans la planification, la présentation et l'examen des études cliniques sur la fonction intestinale soumises à la Direction générale de la protection de la santé en vue de démontrer l'efficacité d'une source nouvelles de fibres alimentaires. Des données portant sur l'innocuité devraient aussi avoir été fournies pour démontrer l'acceptabilité de ces sources de fibres alimentaires.

Les fibres nouvelles ou les sources de fibres nouvelles sont des produits alimentaires qui ont été fabriqués en tant que sources de fibres alimentaires et

- a) qui n'ont normalement jamais été employés dans une mesure significative pour l'alimentation humaine, ou
- b) qui ont subi un traitement chimique, comme l'oxydation, ou physique, comme le broyage très fin, qui a modifié les propriétés des fibres qu'ils contiennent, ou
- c) qui contiennent des fibres d'origine végétale très concentrées.

En 1988, la Direction générale de la protection de la santé a publié les Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent. Ces lignes directrices ont été élaborées en vue d'aider les fabricants à déterminer les méthodes qui pourraient être utilisées pour vérifier l'innocuité et l'efficacité physiologique des sources de fibres nouvelles. La régularisation de la fonction intestinale est l'un des effets physiologiques pour lesquels on peut tester une source donnée de fibres nouvelles en vue de démontrer sa valeur en tant que source de fibres alimentaires. Comme on avait besoin

d'un protocole normalisé pour la réalisation d'études à ce sujet et de critères pour l'évaluation des résultats, les présentes lignes directrices ont été établies.

Les lignes directrices se présentent en deux parties. La première (sections 1 à 4) traite principalement de la phase de planification du **PROTOCOLE** d'un essai clinique. La deuxième partie (sections 5 à 9) aborde les aspects statistiques touchés par l'**EXAMEN DES PROJETS D'ÉTUDES**.

Les présentes lignes directrices remplacent l'Annexe B 1) du Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires «Projet de lignes directrices pour des études cliniques - 1) Effets des aliments contenant des fibres alimentaires sur la fonction intestinale» et l'Annexe I 1) de la Lettre de renseignements N° 700, ainsi que la référence faite dans le document «Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent» à l'Annexe I 1) de la L.R. N° 700.

Pour établir ces lignes directrices, la Direction générale s'est basée sur le Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires publié en 1985 et sur le résultat d'une consultation menée en août auprès de scientifiques canadiens oeuvrant dans le domaine des fibres alimentaires. Ces scientifiques ont contribué à l'élaboration des exigences de base du protocole d'étude et ont défini les critères de réalisation de l'objectif primaire (pour plus de détails, voir «Consultation d'experts», sous la rubrique Références, à la fin du document.)

## I. PROTOCOLE

### 1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

1.1 On devrait décrire les objectifs précis de l'étude. L'objectif primaire et les questions ou objectifs secondaires devraient être clairement énoncés, de préférence sous forme d'hypothèses à vérifier et de critères à satisfaire. Ces renseignements sont nécessaires pour qu'on puisse déterminer si la taille des échantillons et le pouvoir statistique sont satisfaisantes.

1.1.1 L'**objectif primaire** de l'étude est de démontrer un effet positif sur la fonction intestinale. La démonstration que cet objectif a été atteint se fait en deux étapes.

La première étape consiste à vérifier une hypothèse nulle. En statistique, lorsqu'on vérifie une hypothèse, le rejet de l'hypothèse nulle constitue une confirmation de l'hypothèse contraire. Selon le présent protocole, l'**hypothèse nulle** serait formulée comme suit :

*Le poids moyen quotidien des selles des sujets sous régime contenant les fibres d'essai n'est pas supérieure à celui des «témoins négatifs», soit ceux sous régime exempt des fibres en question.*

Par conséquent, l'**hypothèse contraire** serait la suivante : *Le poids fécal avec les fibres d'essai est plus grand qu'en leur absence (témoins négatifs).*

La deuxième étape consiste à satisfaire au critère suivant, qui fournit une mesure de la signification biologique :

*Le changement du poids quotidien moyen des selles des sujets ayant consommé les fibres d'essai doit atteindre au moins 50 % de celui obtenu avec les «témoins positifs», soit ceux qui ont consommé un son de blé standard (gros son de blé dur roux, AACC).*

La différence dans le poids frais moyen quotidien des selles entre les groupes d'essai ou témoin positif et le groupe témoin négatif sera exprimée

en grammes par gramme de fibres ajoutées au régime des groupes d'essai ou témoin positif.

Pour plus de détails sur les questions et hypothèses secondaires, voir la sous-section 3.1.

1.1.2 L'étude doit produire des résultats qui peuvent être considérés comme démontrant de façon concluante, et non préliminaire, l'effet des fibres sur la fonction intestinale.

## **2. CONCEPTION DE L'ÉTUDE**

### **2.1 La population étudiée**

2.1.1 La population étudiée devrait être définie en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion des sujets. Ces critères devraient donner l'assurance que les sujets conviennent à l'objectif de l'étude.

2.1.2 La population étudiée devrait être composée d'individus en santé normaux, vivant chez eux. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin âgées de 18 à 65 ans. Si un produit vise un groupe d'âge précis, l'étude devrait être faite avec des sujets de ce groupe d'âge, les deux sexes étant représentés en nombre égal. Il est raisonnable d'exclure les personnes qui consomment des quantités très faibles ou très élevées de fibres. Lorsque la population comprend des femmes non ménopausées, chaque période de traitement devrait débuter à la même étape du cycle menstruel de chaque femme.

### **2.2 Traitements**

2.2.1 On devrait décrire les différents aspects des traitements : doses, fréquences, durées, ajustements, variables concomitantes, etc. On devrait aussi préciser les éléments tels que les périodes de base, les comparaisons entre les traitements proposés et la composition des groupes témoins.

2.2.2 Le régime témoin « négatif », c.-à-d. celui consommé pendant l'étude à part des produits contenant les fibres d'essai, devrait être similaire au régime qu'on retrouve

normalement dans la population en général. L'apport en protéine devrait représenter de 10 à 15 %, celui des matières grasses de

30 à 35 %, et celui des glucides de 45 à 55 % de l'apport en énergie. La teneur en fibres alimentaires du régime témoin devrait se situer entre 13 et 20 grammes par jour. Les repas devraient être planifiés, préparés et pesés par l'équipe de recherche; en d'autres termes, le régime devrait être «contrôlé sur le plan métabolique».

L'utilisation d'un régime non contrôlé sur le plan métabolique augmenterait le risque d'obtenir des résultats statistiquement non significatifs. Il serait alors essentiel d'avoir un plus grand nombre de sujets, qui devraient tenir un registre précis de tout ce qu'ils consomment. Bien que le recours à ce type de régime puisse constituer une approche moins coûteuse, il faut aussi tenir compte de la possibilité d'obtenir ainsi des résultats non concluants. Il est donc fortement recommandé d'adopter la méthode du régime contrôlé sur le plan métabolique. D'ailleurs, on présumera généralement, dans le reste du présent document, que cette méthode sera utilisée.

2.2.3 L'un des traitements doit être fondé sur la consommation de gros son de blé dur roux de l'AACC (American Association of Cereal Chemists), qui servira de substance témoin positive ou de norme contre laquelle on pourra mesurer le rendement des fibres d'essai.

2.2.4 Il faut fournir suffisamment de précisions sur la source de fibres d'essai pour pouvoir clairement identifier et caractériser le produit.

2.2.5 La quantité de fibres d'essai ajoutée au régime devrait être telle qu'elle aura un effet, sans toutefois compromettre l'équilibre du régime alimentaire ni produire d'effets indésirables sur le système gastro-intestinal. La meilleure façon d'arriver à ce résultat est de procéder à des essais préliminaires. La source de fibres devrait être incorporée à des aliments dans lesquels on s'attend normalement à retrouver ces fibres. Les fibres témoins positives doivent être ajoutées selon les mêmes quantités en fonction de la teneur en fibres et être incorporées dans les mêmes aliments que dans le cas des fibres d'essai. Outre le fait qu'il soit incorporé et cuit dans les aliments de la même façon que les fibres d'essai, le gros son de blé dur roux de l'AACC ne devrait être transformé ni physiquement ni chimiquement, p. ex. être blanchi, précuit ou finement moulu, car ces transformations peuvent modifier l'effet de cette source de fibres sur la fonction intestinale.

2.2.6 On devrait fixer la durée de chaque traitement en prenant en considération la période requise par les sujets pour s'adapter aux fibres d'essai et le temps nécessaire au transit des fibres dans le tube digestif. Il faut prévoir un minimum de sept jours au début du traitement pour l'adaptation et au moins quatre autres journées pour le prélèvement des selles (voir aussi la section 3.2.2). Une période plus longue tant pour l'adaptation que pour l'élimination serait plus sûre et augmenterait la précision des résultats.

## **2.3 Plan expérimental**

2.3.1 La description du plan expérimental devrait indiquer comment est structurée l'étude (essais croisés, blocs équilibrés incomplets, plusieurs chercheurs, etc.) ainsi que les méthodes de randomisation. On devrait expliquer la pertinence du plan expérimental à l'égard du traitement et de l'effet à l'étude. On devrait fournir des précisions sur la stratification ou la méthode des blocs utilisée pour éliminer les sources connues de variation. Les méthodes de randomisation devraient permettre d'éviter les biais de sélection pouvant découler de sources de variation connues ou inconnues qui n'ont pas été éliminées par la stratification.

2.3.2 Trois régimes seront étudiés : le régime expérimental, le régime témoin positif et le régime témoin négatif. On devrait contrôler et surveiller au cours de l'étude les facteurs qui pourraient influencer sur les résultats.

2.3.3 Dans le cas des études sur la fonction intestinale, les essais croisés à trois périodes, pour lesquels les sujets agissent comme leurs propres témoins, sont acceptables. Le plan expérimental en blocs équilibrés incomplets peut aussi convenir. Dans toute la mesure du possible, les études devraient consister en des essais à double insu.

## **2.4 Essais à l'insu**

2.4.1 Le type d'essai à l'insu effectué (à insu partiel, à simple insu ou à double insu) devrait être indiqué ainsi qu'un résumé de la méthode précise suivie pour garantir le caractère aveugle de l'étude. On devrait tenter de déterminer si le degré d'insu est suffisant pour réduire le plus possible les biais potentiels chez les sujets, les observateurs et les analystes.

2.4.2 Comme il est mentionné au paragraphe 2.3.3, les études sur la fonction intestinale devraient, dans la mesure du possible, être basées sur des essais à double insu.

## **2.5 Précisions sur le déroulement de l'étude**

2.5.1 Les renseignements additionnels à fournir touchant le protocole concernent les interventions prévues, la durée de l'étude, la gestion des cas d'abandon de traitement, la vérification de la conformité au traitement, le contrôle de la qualité, etc.

2.5.2 Il peut être utile de présenter un schéma descriptif du plan expérimental.

## **2.6 Examen par un comité d'éthique**

2.6.1 Le protocole proposé devrait être examiné par le comité de l'établissement chargé de veiller à ce que les études soient réalisées de manière acceptable sur le plan éthique.

# **3. MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES**

## **3.1 Variables primaires et secondaires**

3.1.1 La principale variable mesurée sera le poids quotidien moyen des selles, exprimé en poids frais total divisé par le nombre de jours de prélèvement. Toutes les selles produites durant la période de l'étude doivent être recueillies et pesées. Il faut également prendre note de l'heure et de la date de chaque selle.

3.1.2 La fréquence des selles et leur poids individuel doivent être consignés, car ces données seront évaluées en tant que variables secondaires, à des fins de vérification de la validité.

3.1.3 Les sujets devraient tenir tout au long de l'étude un registre quotidien, dans lequel ils noteront l'heure et la date des selles, les symptômes liés à la fonction gastro-intestinale, les changements dans les activités physiques habituelles, les événements sources de stress et toute



autre observation jugée pertinente par le chercheur. De plus, les questions suivantes devraient être posées à la fin de chaque période :

Avez-vous éprouvé des douleurs abdominales?

Avez-vous éprouvé des ballonnements abdominaux?

Avez-vous souffert d'incontinence anale (difficulté à prévenir la défécation)?

Avez-vous eu d'autres problèmes?

Ces renseignements aideront à déterminer si les fibres d'essai présentent des problèmes d'acceptabilité et si des facteurs non-contrôlés auraient pu avoir influencé les résultats.

3.1.4 La teneur en fibres de la source de fibres d'essai devrait être mesurée à l'aide de l'une des trois méthodes mentionnées à la fin des présentes lignes directrices. Toutes les mesures de fibres, y compris celles du son de blé de l'AACC, devraient être prises à l'aide de la même méthode puisqu'on ne peut présumer une équivalence totale entre les méthodes. De plus, selon la nature de la source de fibres, il serait bon de déterminer la taille des particules en appliquant la méthode de Mongeau et Brassard (1982) ou une méthode équivalente.

## **3.2 Types de mesures (continues, catégoriques)**

3.2.1 La fréquence des mesures et les techniques utilisées devraient être décrites. Dans le cas des variables impliquant l'attribution de cotes, on devrait définir clairement la méthode de cotation de façon à assurer la précision et la cohérence des données rapportées.

3.2.2 Le prélèvement des selles doit être effectué durant quatre jours consécutifs ou plus. En effet, si la période de prélèvement est trop courte, les résultats pourront varier considérablement, selon le moment et la fréquence des selles des sujets. Ce facteur devient moins important lorsque la période d'observation s'allonge. Bien que l'emploi de marqueurs soit recommandé (voir 3.2.3), on ne devrait pas remplacer une période de prélèvement adéquate par la correction des mesures de poids frais des selles en fonction d'un marqueur ou de la durée de transit. Il n'y a pas de rapport linéaire simple entre la quantité de selles et la présence de marqueurs dans les selles.

3.2.3 Il est recommandé d'utiliser des marqueurs opaques aux rayons X pour garantir que la totalité des selles a été prélevées. Au moins 95 % des marqueurs devraient être récupérés.

3.2.4 Toutes les selles doivent être prélevées durant des périodes de plusieurs jours consécutifs, les périodes devant être les mêmes pour les régimes expérimentaux et les régimes témoins.

### **3.3 Méthodes statistiques**

3.3.1 Les méthodes d'analyses proposées devraient être décrites avec suffisamment de précision pour qu'on puisse démontrer leur pertinence relativement aux objectifs visés, aux types de données et à la conception de l'étude.

### **3.4 Interprétation des résultats**

3.4.1 Le fondement des conclusions et des interprétations des résultats devraient être discuté.

3.4.2 L'écart en poids frais quotidien moyen des selles entre fibres ajoutées (celles à l'étude ou celles du témoin positif) et absence de fibre (témoins négatifs), doit être exprimé en grammes par gramme de fibres ajoutées, plutôt qu'en pourcentage du poids initial des selles.

3.4.3 La description détaillée de l'objectif primaire et des deux étapes à suivre pour atteindre cet objectif a été abordée à la section 1. Ces renseignements servent de base pour l'interprétation des résultats de l'étude.

## **4. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON**

4.1.1 On devrait expliquer comment on a procédé pour déterminer la taille de l'échantillon et décrire, s'il y a lieu, les considérations d'ordre statistique et pratique. On devrait fournir les formules appliquées pour déterminer la taille et la pertinence de l'échantillon ainsi que les calculs effectués à cet effet ou les sources de référence. Les données estimatives utilisées dans les formules devraient être indiquées et on devrait expliquer comment elles ont été obtenues.

4.1.2 Il doit y avoir au moins 12 sujets pour les essais croisés à trois périodes. Ce nombre devrait probablement être plus élevé dans le cas d'un plan expérimental en blocs équilibrés incomplets. Le nombre de sujets utilisés devrait être fondé sur les calculs dont il est fait mention au paragraphe 4.1.1. Le nombre de sujets sera en partie fonction du degré de contrôle que la personne qui mène l'étude peut avoir sur eux. Lorsque les sujets étudiés vivent chez eux ou consomment un régime non contrôlé, c'est possible qu'il en faudra un plus grand nombre que si les sujets sont observés dans un service d'étude du métabolisme ou que leur régime est contrôlé.

## II. EXAMEN DU PROJET D'ÉTUDE

### 5. EXAMEN DU PROTOCOLE

5.1 L'examen du projet d'étude commence par l'examen du **PROTOCOLE**, qui porte sur les éléments suivants : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE, CONCEPTION DE L'ÉTUDE, MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES, TAILLE DE L'ÉCHANTILLON, DÉVIATIONS DU PROTOCOLE, JUSTIFICATION DES DÉVIATIONS, MODIFICATIONS, ANALYSES ADDITIONNELLES, etc.

5.2 On devrait fournir, en plus des résultats, des précisions sur le déroulement de l'étude. Tout changement important dans le protocole ou le déroulement de l'étude apporté une fois les travaux commencés devrait être mentionné et les conséquences de ce changement analysés.

### 6. FICHIERS DE DONNÉES

Exemple:

<u>SUJET</u>	<u>CENTRE</u>	<u>ÂGE</u>	<u>SEXE</u>	<u>VARIABLE1</u>	<u>VARIABLE2</u>	<u>VARIABLE3</u>
#001	CODE 1	#	M	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#002	CODE 1	#	M	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#003	CODE 1	#	F	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#004	CODE 1	#	F	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3

6.1 Les fichiers de données peuvent être fournis sur disquette ou sur bande. Ces fichiers devraient être présentés sous forme de tableaux à double entrée (sujet par variable), ce qui permettra à l'évaluateur d'examiner rapidement les données sur un sujet particulier à la base des comparaisons de groupes critiques.

6.2 Les fichiers peuvent être divisés en catégories (ex. démographie, efficacité, aspects cliniques, laboratoire).

6.3 Les fichiers devraient être documentés de façon que les données puissent être facilement repérées et extraites s'il faut procéder à des analyses additionnelles.

## **7. DOCUMENTATION DES MÉTHODES STATISTIQUES**

### **7.1 Modèle statistique sous-jacent à l'analyse**

7.1.1 Le modèle statistique sous-jacent à l'analyse devrait être décrit avec précision et en profondeur. Il faut utiliser un modèle conforme à la conception de l'étude et préciser les suppositions sous-jacentes. Dans la mesure du possible, on devrait démontrer que les données satisfont aux suppositions critiques.

### **7.2 Suppositions sous-jacentes aux méthodes statistiques et vérification des suppositions dans la mesure du possible**

7.2.1 Les énoncés des allégations cliniques à l'étude devraient être exprimés sous forme d'hypothèses nulles et secondaires. On devrait décrire les méthodes statistiques appliquées pour évaluer les effets, établir les intervalles de confiance, etc. et fournir les références au besoin. Il est important d'indiquer la mesure dans laquelle les analyses étaient prévues avant que l'on dispose des données et, si tel n'est pas le cas, comment on a évité les biais en choisissant l'analyse particulière utilisée pour en arriver aux conclusions.

### **7.3 Vérification des allégations cliniques**

7.3.1 Les éléments statistiques de l'épreuve («test statistics»), les distributions d'échantillonnage en fonction de l'hypothèse nulle, les valeurs des variables à tester, les valeurs prédictives et les données sommaires intermédiaires devraient être présentées sous une forme qui permet une vérification facile et rapide. On devrait fournir, pour chaque type d'analyse utilisé, un spécimen d'imprimé d'ordinateur de l'analyse d'une variable, avec renvois aux tableaux de résultats. Par exemple, les données analysées à l'aide de méthodes d'analyse de variance devraient être accompagnées de sommaires des moyennes et des variances par sous-groupe approprié, d'une table d'analyse de variance avec décomposition adéquate des sommes des carrés, éléments statistiques d'épreuves, contrôles de validité, etc. Le fait

de fournir la liste des programmes utilisés pour l'analyse des données permettra également une vérification rapide et aisée des méthodes statistiques.

## **8. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE STATISTIQUE ET ANALYTIQUE**

### **8.1 Corrections en fonction de covariables aléatoires**

8.1.1 On devrait expliquer dans le rapport le choix des données démographiques ou des mesures de base, des traitements concomitants ou de tout autre covariable aléatoire ou facteur pronostique ainsi que les corrections effectuées en fonction de ces données. On devrait aussi fournir les méthodes de correction employées (p. ex. analyse de covariance, modèle de régression de Cox), les résultats des analyses et les renseignements à l'appui (ex. moyennes corrigées, effets des covariables aléatoires).

### **8.2 Gestion des abandons et des données manquantes**

8.2.1 On devrait évaluer les résultats de l'essai clinique en fonction tant du sous-groupe de sujets qui a pleinement participé à l'essai que de la population entière randomisée (la population qu'on veut traiter). Les personnes qui n'ont pas pleinement participé à l'essai sont des cas soit d'abandon soit de déviation. Les cas d'abandon sont ceux qui ont abandonné l'étude en raison de troubles dûs aux fibres testées ou d'autres facteurs qui peuvent être pertinents ou non à l'évaluation des fibres d'essai, du protocole, etc. Les cas de déviation sont les sujets qui n'ont tout simplement pas respecté le protocole. Il faut fournir toutes les données, et identifier tous les cas d'abandon et de déviation. Cependant, les données des cas de déviation ne doivent pas être utilisées pour l'analyse primaire, tandis que celles des cas d'abandon pourraient l'être.

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération lorsqu'on analyse les effets des abandons, y compris les raisons des abandons, le moment où ils surviennent et la proportion d'abandons au cours des différentes périodes de traitement. Ne pas tenir compte des cas d'abandon pourrait induire en erreur ou fausser les résultats de l'étude. On devrait aussi décrire comment on procédera relativement aux données manquantes (p. ex. l'imputation) et fournir des précisions sur les méthodes employées, les valeurs imputées et les hypothèses sous-jacentes.

### **8.3 Études multi-centriques**

8.3.1 Il est possible de planifier une étude qui sera réalisée dans plusieurs centres qui utilisent un protocole commun et dont les données seront analysées de façon globale. On devrait alors fournir les données et les résultats des tests d'homogénéité (p. ex. un test vérifiant l'interaction entre les centres et les traitements) obtenus pour chaque centre. L'analyse combinée devrait être pertinente à la conception de l'étude. Ces études multi-centriques diffèrent des études distinctes qui sont parfois réunies pour former une méta-analyse. La compilation des résultats provenant d'études distinctes exige qu'on prenne soigneusement en considération la composition des groupes de sujets, la conception et le déroulement des études, les critères d'efficacité, la disponibilité de résultats positifs et négatifs, etc.

## **9. INTERPRÉTATION RÉGLEMENTAIRE**

9.1 Des résultats démontrant l'efficacité d'une source donnée de fibres nouvelles sur la fonction intestinale (voir section 1), sous réserve que la source satisfait aux critères d'innocuité énoncés dans les «Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent», permettraient l'inclusion de cette source de fibres dans la déclaration concernant les fibres alimentaires qu'on retrouve sur l'étiquette d'un produit alimentaire. Cela permettrait également à cette source de faire l'objet d'une allégation concernant la teneur en fibres du produit, p. ex. «source de», «source élevée de» ou «source très élevée de» fibres alimentaires.

9.2 Si l'efficacité d'une source donnée de fibres nouvelles pour un produit ou un groupe de produits alimentaires particulier a été démontrée, en conformité avec les présentes Lignes directrices, les fabricants de produits alimentaires similaires contenant la même source de fibres pourront faire les allégations susmentionnées sans avoir à effectuer des essais cliniques, à condition que les caractéristiques physiques et les propriétés des fibres dans les aliments ainsi que les concentrations des macro-éléments des aliments soient similaires.

9.3 On peut également utiliser le présent protocole pour démontrer l'efficacité sur la fonction intestinale d'un apport quotidien raisonnable d'un produit donné, comme du pain ou des céréales, à l'appui d'allégations telles que «favorise la régularité» ou «améliore la fonction intestinale» sur l'étiquette du produit ou dans la publicité faite à son sujet.

## RÉFÉRENCES

### Méthodes acceptables d'analyse des fibres alimentaires

Mongeau, R. et R. Brassard. Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J.AOAC Int. 76:923-925, 1993.

(Nota : Il s'agit de la méthode n° 992.16 de l'AOAC. On peut se procurer auprès de la Direction générale de la protection de la santé une version détaillée de cette méthode, qui porte le code d'identification HPB-FC-12, janvier 1992.)

Prosky, L., N-G. Asp, I. Furda, J.W. Devries, T.F. Schweizer et B.F. Harland. Determination of total dietary fiber in foods and food products: Collaborative study. J. AOAC 68(4):677-679, 1985 ou révisions ultérieures.

(Nota : La méthode de Prosky et al. surestime la teneur en fibres des légumes secs autres que le soya, à moins que les échantillons soient analysés non cuits ou après autoclavage.)

Englyst, H., H.S. Wiggins et J.H. Cummings. Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. The Analyst, 117:1707-1714, 1992.

(Nota : Cette méthode, combinée à l'analyse lignine permanganate, produit des résultats comparables à ceux des deux autres méthodes, bien que dans certains cas les valeurs soient plus faibles malgré la correction effectuée.)

### Taille des particules

Mongeau, R. et R. Brassard. Insoluble dietary fibre from breakfast cereals and brans: bile salt binding and water-holding capacity in relation to particle size, Cereal Chem., 59(5):413-417, 1982.



## Généralités

Consultation d'experts en fibres alimentaires, Direction générale de la protection de la santé, 27 et 28 août 1992:

Terms of Reference (cadre de référence)

Meeting report (compte rendu de la réunion)

List of Participants (liste des participants)

Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent, Direction générale de la protection de la santé, février 1988.

Santé et Bien-être social Canada, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, Ottawa, Approvisionnements et Services Canada, 1985.

Direction générale de la protection de la santé, Lettre de renseignements N° 700, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, 6 décembre 1985.

Direction générale de la protection de la santé, Lettre de renseignements N° 736, Les fibres alimentaires, 5 février 1988.

On peut se procurer des exemplaires des publications et rapports de la Direction générale de la protection de la santé susmentionnés en s'adressant à : Division d'évaluation en nutrition, Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0L2, tél. (613) 957-0352, téléc. (613) 941-6636.