

Maisons-Alfort, le 23 janvier 2004

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire  
associant trois composés actifs : un extrait de tomate riche en lycopène  
associé à des lacto-protéines dénommé « lactolycopène », un extrait de  
soja riche en isoflavones et de la vitamine C**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 12 juin 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 juin 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire associant trois composés actifs : un extrait de tomate riche en lycopène associé à des lacto-protéines dénommé « lactolycopène », un extrait de soja riche en isoflavones et de la vitamine C.

La demande concerne un complément alimentaire, à visée cosmétique, formulé « pour lutter contre les altérations cutanées liées au vieillissement ».

Chaque dragée contient :

- 60 mg d'un extrait de tomate riche en lycopène associé à des lacto-protéines, le lactolycopène™, apportant 2 mg de lycopène,
- 41,5 mg d'un extrait de soja contenant 41 % d'isoflavones, soit 16,7 mg d'isoflavones sous forme de glycosides essentiellement (dont 28 % de génistine, 10 % de daïdzine, 2 % de glycitine),
- 20 mg de vitamine C (acide ascorbique).

Ces trois composés actifs, lycopène, isoflavones et vitamine C ont été « sélectionnés pour leur complémentarité sur les phénomènes de densité cutanée ».

La consommation quotidienne préconisée par le pétitionnaire est de 2 à 3 dragées, sur des périodes pouvant atteindre 6 mois.

La population visée est celle des « femmes adultes, en particulier celles préoccupées par des problèmes de vieillissement cutané, souvent en âge proche de la ménopause ».

Plusieurs allégations sont revendiquées :

- « Re-densifiant cutané par voie nutritionnelle. Raffermit et redonne de la densité à la peau »,
- « Formule exclusive au Lacto-Lycopène™, à l'extrait de soja et à la vitamine C pour renforcer le collagène et les glycanes de la peau »,
- « Efficacité visage et corps démontrée scientifiquement »,
- « Aide à maintenir la fermeté et la densité cutanée notamment lors du vieillissement hormonal »,
- « Efficacité démontrée. Résultats fermeté dès 2 mois, le résultat re-densifiant en profondeur est objectivé par mesure biophysique ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 20 novembre 2003, l'Afssa rend l'avis suivant :

### Considérant les aspects relatifs à la sécurité d'emploi du complément alimentaire :

Considérant que la vitamine C est inscrite sur la liste des substances pouvant être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires (directive 2002/46/CE) ; que l'apport quotidien de vitamine C atteint par la consommation de 3 dragées du complément alimentaire, soit 60 mg, correspond aux apports journaliers recommandés (AJR) en cette vitamine ; que ce niveau d'apport n'est pas susceptible de conduire à un éventuel dépassement de la limite de sécurité (1000 mg/jour) ;

Considérant que le lycopène est autorisé en tant que colorant (E 160d) dans l'Union européenne (Arrêté du 2 octobre 1997 modifié) ; qu'il est utilisé comme ingrédient, une oléorésine de tomate riche en lycopène, dans la formulation de ce complément alimentaire ; que le pétitionnaire fournit des résultats d'études non publiées pour la démonstration de la sécurité d'emploi de cet ingrédient ; que la dose journalière de lycopène atteinte par la consommation de 3 dragées est de 6 mg, niveau d'apport supérieur à celui communément observé dans les pays européens (1 à 2 mg/jour) ; que toutefois, sur la base de la dose maximale pour laquelle aucun effet secondaire n'est observé (NOAEL (No-observed adverse effect level) de 270 mg/kg), ce niveau d'apport ne présente pas de risque pour le consommateur : le facteur de sécurité d'emploi est d'au moins 650 pour un sujet jeune de moins de 15 kg et de 2500 pour un sujet adulte de 55 à 60 kg ; que la sécurité d'emploi de l'ingrédient a été établie sur la base d'une extrapolation dans la mesure où les études toxicologiques ont porté sur une oléorésine de tomate à 6 % de lycopène alors que la formulation du complément alimentaire met en œuvre une oléorésine de tomate à 10 % de lycopène ; que l'oléorésine de tomate riche en lycopène est utilisée sous une forme spécifique, le Lacto-Lycopène™, qui présente une biodisponibilité supérieure mais qu'un éventuel risque d'allergie lié à la présence de protéines de lait de vache n'est pas à exclure ; que ce risque n'est, toutefois, aucunement évoqué par le pétitionnaire ;

Considérant que l'apport journalier d'isoflavones de soja lié à la consommation de 3 dragées du complément alimentaire est de 52,8 mg ; que cet apport peut être considéré comme acceptable sur le plan sécuritaire : seuls 50 % de cette quantité sont susceptibles de passer au niveau de la circulation sanguine ; cette quantité est comparable à l'apport d'isoflavones induit dans le cadre d'une alimentation traditionnelle de type asiatique ; et l'extrait de soja utilisé a reçu le statut « GRAS »<sup>1</sup> de la FDA<sup>2</sup> en 2000 ;

Considérant que la sécurité d'emploi du complément alimentaire n'est pas spécifiquement démontrée mais extrapolée à partir de celle des trois composés actifs présents dans le complément alimentaire ; qu'elle peut être, toutefois, considérée comme assurée ;

Considérant que les procédés de fabrication et les spécifications du complément alimentaire sont clairement définis : ingrédients, étapes de la fabrication, contrôles et assurance qualité, conditionnement, conservation ;

**Considérant les aspects relatifs à l'efficacité contre le vieillissement cutané des trois composés actifs présents dans le complément alimentaire :**

Considérant que le stress oxydatif ainsi que l'accumulation des espèces radicalaires de l'oxygène sont reconnus comme les principales causes du vieillissement cutané ; que les propriétés anti-oxydantes des trois composés actifs présents dans le complément alimentaire, vitamine C, lycopène et isoflavones, sont communément admises sur la base d'une importante bibliographie scientifique découlant de travaux *in vitro*, et *in vivo* chez l'animal, mais plus rarement, d'études *in vivo* chez l'homme ; que des études complémentaires ont été conduites par le pétitionnaire, mais ne sont toutefois pas publiées :

- la capacité anti-oxydante de la vitamine C, ainsi que le couplage de son effet avec celui de la vitamine E, sont bien documentés : aide à la transformation du procollagène en collagène, réduction des tâches actiniques, régénération cutanée suite aux blessures ;
- le lycopène est l'anti-oxydant le plus puissant de la famille des caroténoïdes et cette propriété est essentiellement démontrée *in vitro* ; en ce qui concerne la peau, une étude sur des volontaires a montré que le lycopène (lycopène+huile d'olive *versus* huile d'olive) induit, après 10 semaines de consommation, une réduction de 40 % de l'érythème relatif à une irradiation par des ultra-violets ;
- les propriétés anti-oxydantes des isoflavones sont liées à leur structure phénolique et ne sont pas spécifiques à la génistéine comme indiqué par le pétitionnaire ; des études récentes, mais néanmoins de faible qualité méthodologique, ont montré chez la souris une augmentation du niveau de certaines enzymes anti-oxydantes (superoxyde

<sup>1</sup> GRAS : generally recognized as safe

<sup>2</sup> FDA : Food and Drug Administration

dismutase, glutathions peroxydase et réductase) au niveau de la peau sous l'effet de la génistéine ;

- l'effet anti-oxydant du complément alimentaire a été évalué *in vitro* de manière probante avec un mélange des trois composés actifs mais dans des conditions particulières ;

Considérant qu'une étude clinique a été conduite avec le complément alimentaire ; qu'il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée en double aveugle utilisant un placebo ; qu'elle a porté sur 2 groupes de 45 femmes ménopausées ; que l'un des critères d'exclusion était l'absence de traitement hormonal substitutif ; que la consommation de complément alimentaire était de 2 dragées par jour ; que différentes méthodes d'évaluation de l'efficacité du complément alimentaire, à savoir, auto-évaluation, examen clinique dermatologique et mesures bio-métrologiques, ont été mises en œuvre ;

Considérant que d'après les résultats de l'auto-évaluation, si les femmes des deux groupes, placebo et traité, ont ressenti une amélioration de l'état de leur peau, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes ;

Considérant que les résultats de l'examen clinique dermatologique font apparaître une légère amélioration de l'éclat du teint dans les deux groupes mais de manière plus rapide dans le groupe traité et sans qu'aucune différence n'ait été relevée entre les groupes placebo et traité ;

Considérant que les résultats des mesures bio-métrologiques effectuées sur la peau des sujets à l'aide d'appareillages classiquement utilisés lors de l'évaluation des effets de produits cosmétiques, ne mettent pas en évidence un effet spécifique du complément alimentaire :

- un effet placebo est mis en évidence ;
- les faibles différences entre les groupes traités et placebo ne sont pas interprétables sur le plan clinique ;

Considérant qu'un test « consommateur » a été réalisé chez une centaine de femmes âgées de 45 à 55 ans ; que son objectif était d'évaluer l'efficacité du complément alimentaire et son adéquation avec les allégations revendiquées ; que plusieurs paramètres ont permis d'évaluer le niveau de satisfaction des femmes impliquées ; que plus des 2/3 des femmes se disent satisfaites du complément alimentaire ; que toutefois, aucune indication n'est fournie sur leur niveau de satisfaction vis-à-vis d'autres compléments alimentaires habituellement consommés ;

#### **Considérant les aspects relatifs à l'adéquation entre les données scientifiques fournies et les allégations revendiquées :**

Considérant que les recommandations de la DGCCRF en matière d'évaluation des produits cosmétiques mentionnent que « A l'exception des cas où une corrélation aux données obtenues chez l'homme peut être établie, l'évaluation faite sur un support autre que l'être humain n'est pas suffisante pour refléter la réalité de l'effet chez le consommateur. » ; que de ce fait, les résultats de l'étude clinique doivent constituer le socle de la démonstration des allégations revendiquées ;

Considérant que les conclusions du rapport scientifique d'évaluation clinique de l'efficacité du complément alimentaire indiquent que « le produit favorise une bonne imprégnation hydrique des diverses couches cutanées ayant pour conséquence le maintien d'une bonne turgescence cutanée qui se traduit par un effet lissant mis en évidence par l'analyse du réseau micro dépressionnaire, par une meilleure échogénicité du groupe actif et par la sensation perçue d'un teint plus éclatant » ; qu'il apparaît à l'issue de l'analyse de l'ensemble des résultats présenté dans le dossier que l'efficacité revendiquée du complément alimentaire repose, pour une grande part, sur des données subjectives (auto-évaluation et test « consommateurs ») et un fort effet placebo, souvent rencontré lors des études sur les produits cosmétiques ; que les intitulés des cinq allégations revendiquées sont excessivement optimistes et ne sont pas totalement soutenus par les résultats présentés :

- l'étude bio-métrologique montre que le principal effet scientifiquement objectivé est l'hydratation significative au niveau des couches profondes, et non au niveau des

- couches superficielles de la peau ; très peu d'effets bénéfiques sont mis en évidence quant aux autres paramètres étudiés ;
- certaines techniques bio-méetrologiques ne sont pas en adéquation avec les effets cutanés recherchés ;
  - la zone utilisée pour réaliser les empreintes du réseau micro-dépressionnaire n'est pas précisée ;
  - le bronzage des sujets a pu interférer sur l'amélioration de l'éclat du teint, dans la mesure où l'étude a été réalisée entre les mois de mars et de septembre ; de plus, les mesures bio-méetrologiques ont été effectuées sur l'avant-bras alors que l'examen clinique dermatologique a été réalisé sur le visage ce qui n'autorise pas une comparaison aisée de l'efficacité du complément alimentaire sur le visage et le corps ;
  - les essais sur cultures cellulaires et sur explants de peaux montrent une action trophique des composés actifs du complément alimentaire, mais aucun paramètre clinique mesuré chez le sujet recevant le complément alimentaire ne permet de l'attester ;
  - l'une des allégations fait référence au vieillissement hormonal ce qui peut faire craindre une confusion entre les effets des isoflavones sur les troubles de la ménopause et leurs effets anti-oxydants au niveau cutané revendiqués par le complément alimentaire ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- la sécurité d'emploi du complément alimentaire est démontrée,
- le risque éventuel d'allergie lié à la présence de protéines du lait de vache doit être pris en compte,
- les allégations revendiquées ne sont pas justifiées par les données fournies par l'étude clinique même si certaines données *in vitro* apparaissent probantes,
- les réserves émises par des autorités belges lors de l'évaluation du complément alimentaire devraient être fournies.

**Martin HIRSCH**