



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2008-SA-0228

Saisine liée n° 2008-SA-0206 et 2007-SA-0032

Maisons-Alfort, le 8 janvier 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'évaluation des justificatifs des allégations pour un extrait lipidique de gluten de blé destiné à être utilisé comme ingrédient dans les compléments alimentaires et les aliments fonctionnels

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Afssa a rendu le 21 mai 2008 un avis relatif à l'évaluation des justificatifs des allégations pour un extrait lipidique de gluten de blé (*Triticum vulgare*) destiné à être utilisé comme ingrédient dans les compléments alimentaires (saisine n°2007-SA-0032). Le 24 juillet 2008, le pétitionnaire a adressé un nouveau dossier, reprenant l'ensemble des éléments et y apportant des modifications suite aux remarques émises par l'Afssa. Le présent avis a pour objet d'évaluer les compléments d'information apportés par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire revendique pour l'ingrédient un effet hydratant et une amélioration du confort des peaux sèches. L'ingrédient est associé à un antioxydant qui assure sa stabilité. Il se présente sous deux formes : une forme poudre et une forme huileuse. Il est destiné à être incorporé dans des compléments alimentaires ou des aliments fonctionnels tels que des boissons, des produits lactés fermentés ou non et des biscuits.

Les deux formes de l'ingrédient ont été autorisées en alimentation humaine par la Dgccrf.

Le produit est destiné, selon le pétitionnaire, aux personnes présentant une peau sèche, voire très sèche, non pathologique.

Les deux formes du produit contiennent des phospholipides, des glycolipides (digalactosyl-diglycérides, DGDG), des céramides, des triglycérides et des stérols, en quantité variable selon la forme.

Dans son avis du 21 mai 2008, l'Afssa a évoqué un certain nombre de points, notamment le fait que :

- la composition de l'ingrédient souffre de nombreuses imprécisions, notamment en ce qui concerne la teneur en céramides, composant de l'ingrédient jugé déterminant pour son action, ainsi que la teneur en acides gras. En aucun cas, la composition de l'ingrédient ne permet de justifier les allégations dites générales (l'ingrédient « apporte les lipides essentiels à la beauté et la santé des peaux sèches et très sèches » et « apporte les lipides essentiels au bon fonctionnement de la barrière lipidique de la peau ») où la notion de lipides essentiels prête à confusion ;
- le dossier apporte des éléments concernant l'utilisation cutanée de l'ingrédient (3 tests *in vitro* et des tests toxicologiques par voie cutanée), mais aucune étude de biodisponibilité ne vient étayer son utilisation par voie orale pour un bénéfice cutané. Ceci a amené l'Afssa à considérer que les allégations concernant l'activité hydratante-restructurante antiradicalaire et anti-élastase fondées sur ces études *in vitro* n'étaient pas justifiées ;
- les 2 études cliniques fournies par le pétitionnaire ne sont pas concluantes. Elles évaluent l'ingrédient sous une seule de ses deux formes, la forme poudre, alors que les deux formes (huileuse et poudre) sont de composition différente. Les protocoles expérimentaux ne précisent pas si un composant de l'ingrédient faisant l'objet des allégations a été contrôlé. La technique pour mesurer l'hydratation dans la 2^{ème} étude est considérée comme non fiable. Enfin, l'analyse statistique utilisée pour la 2^{ème} étude n'apparaît pas appropriée. L'Afssa a de ce fait considéré que les études réalisées avec la forme poudre ne permettent pas de montrer que l'ingrédient agit sur les paramètres

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

d'hydratation, de douceur, de confort ou de démangeaisons de la peau. Ceci a conduit l'Afssa à refuser les allégations relatives à l'hydratation, à la douceur, au confort et aux démangeaisons.

En conclusion, l'Afssa a considéré que les données n'étaient pas suffisantes pour appuyer les allégations revendiquées.

Le nouveau dossier contient une étude d'efficacité de l'ingrédient sous sa forme huileuse, que l'Afssa n'avait pas reçue initialement. Le pétitionnaire a de plus apporté des compléments d'information demandés par l'Afssa dans son avis du 21 mai 2008, à savoir :

- des données sur l'extraction des lipides de gluten de blé ;
- des éléments sur la biodisponibilité des sphingolipides ;
- des données de composition plus complètes (notamment en terme d'acide gras) et plus précises de l'ingrédient sous forme huile et poudre ;
- une étude de biodisponibilité réalisée avec des glycosphingolipides végétales, et non avec l'ingrédient, chez le rat « hairless » ;
- des précisions sur les études *in vitro* et cliniques réalisées ;
- un protocole d'utilisation de la Skin-Station® ;
- de nouvelles analyses statistiques ;
- un article publié à l'issue d'une des études.

Enfin, le pétitionnaire a supprimé les 42 allégations qu'il revendiquait initialement pour conserver les 4 suivantes :

- L'ingrédient « apporte des lipides importants pour les peaux sèches et très sèches » ;
- L'ingrédient « peut contribuer à améliorer l'état d'hydratation des peaux sèches et très sèches » ;
- « Les lipides apportés par l'ingrédient peuvent contribuer au maintien de l'hydratation des peaux sèches et très sèches » ;
- L'ingrédient « peut contribuer à l'amélioration de l'état d'hydratation de la peau, notamment chez les femmes présentant une peau sèche ».

Après consultation du Comité d'expert spécialisé en nutrition humaine réuni le 23 octobre 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la composition des deux formes de l'ingrédient

Le pétitionnaire apporte dans ce nouveau dossier une description plus claire et plus complète de son ingrédient sous ses formes poudre et huile.

- la forme poudre est constituée de 97,5-99,5 % de lipides, dont 30-35 % de phospholipides, 50-55 % de glycolipides (DGDG), 3-5 % de sphingolipides (céramides et glycosphingolipides), 1-2 % de stérols ;
- la forme huileuse contient 92-95% de lipides, dont 8-10% de phospholipides, 25-30% de glycolipides (DGDG), 2-2,5 % de sphingolipides (céramides et glycosphingolipides), 30-35 % de triglycérides et 2-3 % de stérols.

Il décrit de plus les compositions en acides gras des deux formes. Celles-ci sont proches, l'acide gras majoritaire étant l'acide linoléique (environ 60% des acides gras) et, dans une moindre mesure, l'acide palmitique (environ 20 %). L'ingrédient, quelle que soit sa forme, contient également environ 3 % d'acide α -linoléique.

Dans son 1^{er} avis, l'Afssa estimait que « de par sa composition et au vu des analyses de contaminants, des tests de toxicité par voie cutanée chez l'animal et l'homme, et par voie orale (DL50 > 2000 mg.kg⁻¹ chez le rat) et des analyses de contenu en gluten (dont la teneur est <0,001 % pour la forme huile et <0,02 % pour la forme poudre), la consommation de l'ingrédient, quelle que soit sa forme, ne présente pas de risque particulier. »

Concernant le niveau de consommation

Le pétitionnaire recommande une consommation de 200 mg.j⁻¹ de l'ingrédient sous forme poudre ou 350 mg.j⁻¹ sous forme huileuse, afin d'apporter la même quantité de sphingolipides (environ

8 mg.j⁻¹). Cette consommation correspondrait à la consommation de 100 g de pain, soit environ la moitié d'une baguette de pain. Cependant, bien que ces niveaux de consommation de lipides de gluten de blé soient facilement atteints par l'alimentation courante, les protocoles expérimentaux des études cliniques évaluant les effets de l'ingrédient ne précisent pas si la consommation de pain était contrôlée.

Concernant le métabolisme des sphingolipides

Dans son 1^{er} avis, l'Afssa considérait que « les sphingolipides alimentaires sont clivés puis hydrolysés au niveau intestinal, par différentes enzymes telles que des sphingomyélinases, glucocéramidases, céramidases... Une très faible quantité de ces sphingolipides est absorbée sans hydrolyse. Le métabolisme humain des sphingolipides est encore assez mal connu, mais on sait que l'essentiel de la sphingosine hydrolysée est rapidement captée et réincorporée dans les sphingolipides endogènes (Schmelz et al., 1994). Les investigations sur leurs effets, tant chez l'homme que chez l'animal, restent marginales. De nombreux travaux restent à entreprendre avant de caractériser l'effet des sphingolipides sur la peau et de connaître la pertinence d'une démarche d'enrichissement nutritionnel en sphingolipides à des fins dermatologiques. »

Le pétitionnaire rapporte dans ce nouveau dossier des études de biodisponibilité des sphingolipides. Aucune de ces études ne montre que la consommation de ces sphingolipides augmente leur teneur dans les tissus cutanés

Concernant les nouvelles allégations :

Le pétitionnaire présente une synthèse de la littérature concernant la structure lipidique de la peau, la composition en acides gras des extraits utilisés par les produits concurrents, le rôle structurel des céramides et la biodisponibilité des sphingolipides. Sa nouvelle demande d'allégations repose sur trois tests *in vitro*, une étude d'efficacité chez l'animal et trois études cliniques (dont une a été publiée (Boisnic et al., 2007). Les allégations revendiquées par le pétitionnaire font référence aux lipides de l'ingrédient et à ses propriétés hydratantes.

Concernant l'allégation : l'ingrédient « apporte des lipides importants pour les peaux sèches et très sèches »

Cette allégation peu précise n'est appuyée sur aucune donnée. En effet, le pétitionnaire ne fournit aucune étude réalisée avec l'ingrédient ou non, montrant que des sphingolipides ingérés se retrouvent au niveau des tissus cutanés. De plus, parmi les études fournies, il n'a pas été réalisé de dosage des lipides cutanés suite à l'ingestion de l'ingrédient.

L'Afssa considère donc cette allégation comme non justifiée.

Concernant les allégations relatives aux propriétés hydratantes

L'effet hydratant de l'ingrédient revendiqué s'appuie sur des études *in vitro*, déjà présentes dans le dossier initial, une étude d'efficacité chez l'animal, 2 études cliniques testant la forme poudre de l'ingrédient, déjà présentes dans le dossier initial, une nouvelle étude clinique testant la forme huileuse de l'ingrédient.

Dans son précédent avis, l'Afssa a considéré que les études *in vitro*, testant notamment les propriétés hydratantes et restructurantes de l'ingrédient, suggèrent un effet de l'ingrédient en application cutanée, mais ne permettent pas de conclure à un quelconque effet en utilisation par voie orale.

Le pétitionnaire fournit de plus une étude d'efficacité chez la souris « hairless » réalisée non pas avec l'ingrédient mais avec un extrait de glucosylcéramides végétaux. D'après le pétitionnaire, cette étude montre que les glucosylcéramides améliorent la fonction barrière de la peau des souris altérée chroniquement par un régime ou ponctuellement par une perturbation mécanique, chez la souris « hairless ».

L'Afssa souligne que l'étude n'a pas été réalisée avec l'ingrédient. Elle considère que le modèle animal utilisé est un modèle particulier, les souris « hairless » n'ayant pas les mêmes lipides intercornéocytaires que l'homme ni les mêmes caractéristiques cutanées (Godin & Touitou, 2007 ; Stahl et al., 2008).

Les deux études cliniques testant la forme poudre de l'ingrédient ont été considérées comme insuffisantes par l'Afssa dans son 1^{er} avis, notamment du fait de :

- l'absence de significativité des effets de l'ingrédient dans la 1^{ère} étude ;
- la technique utilisée pour mesurer l'hydratation de la peau dans la 2^{ème} étude (Skin-Station®), jugée comme non appropriée ;
- des méthodes d'analyse utilisées pour l'ensemble des résultats de la 2^{ème} étude (mesure objective d'hydratation, cotation clinique ou questionnaire d'auto-évaluation) estimées non appropriées ;
- des estimations par auto-évaluation sujettes à caution à cause de l'absence de mesure à l'état initial ;

Afin de répondre à ces remarques, le pétitionnaire fournit dans le nouveau dossier, une nouvelle analyse statistique des mesures du taux d'hydratation par Skin Station®. L'application d'un test de Wilcoxon montre une amélioration statistiquement significative du taux d'hydratation de la peau des jambes suite à l'ingestion de l'ingrédient sous sa forme poudre, contrairement à l'ingestion du placebo.

Le pétitionnaire fournit également le protocole d'utilisation de la Skin-Station®. Il indique notamment que :

- les mesures sont réalisées dans une pièce dédiée, dont la température et l'humidité sont contrôlées ;
- les sujets sont placés au repos strict pendant 30 minutes ;
- avant chaque mesure, les sondes de mesures de l'appareil sont calibrées dans la pièce de mesure dédiée, ces calibrations étant réalisées sur des peaux d'état d'hydratation différent (peau très sèche, sèche, moyennement hydratée et humidifiée).

L'Afssa considère que la calibration de l'appareillage ne permet pas de garantir une fiabilité de la mesure suffisante étant donné qu'elle dépend de l'état d'hydratation des peaux utilisées pour calibrer la machine. Le protocole d'utilisation fourni par le pétitionnaire ne remet pas en cause les réserves de l'Afssa sur la fiabilité des mesures d'hydratation réalisées selon cette méthode. Ainsi, étant données les incertitudes liées à la méthode de mesure utilisée pour évaluer le degré d'hydratation de la peau, l'Afssa considère que les résultats issus de ces deux études ne sont pas fiables.

Le pétitionnaire ne répond pas à la remarque relative à l'absence d'estimation à l'état initial évoquée ci-dessus.

Enfin, l'Afssa évoquait l'absence d'étude réalisée avec la forme « huileuse » de l'ingrédient. Une nouvelle étude clinique randomisée, en double aveugle contre placebo, a été réalisée par le pétitionnaire. Elle teste les effets de l'ingestion quotidienne de 350 mg de la forme huileuse de l'ingrédient pendant 3 mois chez 50 femmes décrites comme ayant la peau sèche, voire très sèche. L'évaluation de l'efficacité du produit est basée sur :

- l'évolution des signes cliniques de tolérance et d'efficacité évalués par le dermatologue, concernant l'aspect cutané avant et après la période de traitement ;
- le taux d'hydratation mesuré par cornéométrie, avant et après la période de traitement ;
- des données subjectives, à savoir l'efficacité perçue sur l'aspect de la peau au niveau du visage, des bras et des jambes, ainsi que l'acceptabilité des produits à l'essai en fin d'étude.

Les mesures d'hydratation par cornéométrie montrent une augmentation du pourcentage d'hydratation des bras (+20%) et des jambes (+10%) après 3 mois de consommation de l'ingrédient sous sa forme huileuse ($p < 0,01$ et $p = 0,01$ respectivement pour les bras et les jambes) et aucune modification après la consommation du placebo. Ces résultats ne sont pas confortés par les mesures de sécheresse par cotation clinique qui ne montrent aucune différence entre le placebo et l'ingrédient testé. Les estimations de l'état d'hydratation issues des auto-évaluations (EVA) rapportent une amélioration de l'hydratation du visage et du corps suite à l'ingestion du placebo et de l'ingrédient. L'amélioration de la perception de l'état d'hydratation du corps tend à être plus importante pour l'ingrédient que pour le placebo ($p = 0,06$).

Dans cette étude, le pourcentage initial d'hydratation des peaux des femmes était en moyenne de 63 %, ce qui correspond à une peau sèche, mais pas à une peau très sèche. Ainsi, les mesures objectives réalisées par cornéométrie montrent que l'ingrédient sous sa forme huileuse augmente le taux d'hydratation des bras et des jambes chez les femmes ayant une peau sèche.

Toutefois, elles ne montrent pas de maintien du taux d'hydratation. Par ailleurs, aucune étude n'a testé l'effet de l'ingrédient sur des peaux normales.

Enfin, l'Afssa rappelle que les lignes directrices françaises (saisine 2006-SA-0182) et européennes (Efsa, EFSA-Q-2007-066) pour la constitution et l'évaluation de dossiers portant sur les allégations nutritionnelles et de santé pour les denrées alimentaires préconisent que les données apportées par le pétitionnaire apportent la preuve d'un lien de cause à effet entre l'ingrédient et les effets revendiqués chez l'homme en précisant la force, la consistance, la spécificité, le caractère dose-dépendant et la plausibilité biologique de l'effet revendiqué.

Conclusion

L'Afssa estime que les différents éléments fournis par le pétitionnaire ne modifient pas la conclusion de son 1^{er} avis du 21 mai 2008 concernant l'absence de démonstration des allégations revendiquées pour la forme « poudre » de l'ingrédient.

En ce qui concerne l'efficacité de la forme « huileuse » de l'ingrédient, une seule étude a été fournie par le pétitionnaire. Elle montre une amélioration du taux d'hydratation des bras et des jambes, seulement chez des femmes ayant une peau sèche et pendant la durée du traitement.

L'Afssa estime que ce faible niveau de preuve n'est pas compatible avec les exigences formulées dans les lignes directrices françaises et européennes pour l'évaluation des allégations.

Références :

Boisnic, S & Branchet, M.-C. (2007), Intérêt clinique d'un ingrédient alimentaire à visée hydratante: Lipowheat. Etude randomisée en double aveugle contre placebo. Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique 34 (136) 239-42.

B. Godin & E. Touitou Transdermal skin delivery (2007), Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models, Advanced Drug Delivery Reviews (59) 1152-61.

J. Stahl, F. Niedorf, M. Kietzmann, (In Press, Accepted manuscript), Characterisation of epidermal lipid composition and skin morphology of animal skin ex vivo, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.

Mots clés : céramides, sphingolipides, peau sèche, cosmétique

**La Directrice Générale
Pascale BRIAND**