



Maisons-Alfort, le 7 mars 2008

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité d'un complément alimentaire associant quatre composés actifs (un extrait de thé vert, un extrait de raisin, de la taurine et du gluconate de zinc).

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 5 août 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 4 août 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation relative à la sécurité d'un complément alimentaire associant quatre composés actifs (un extrait de thé vert, un extrait de raisin, de la taurine et du gluconate de zinc) ainsi que des allégations qui lui sont associées.

La demande concerne l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire (CA) à visée cosmétique et des allégations revendiquées. Le produit, proposé sous forme de comprimés pelliculés de 680 mg, contient notamment, par comprimé : 75 mg de taurine, 52,3 mg de gluconate de zinc, ainsi que deux extraits végétaux riches en polyphénols : un extrait de thé vert (187,5 mg) et un extrait de pépins de raisins (75 mg). Selon le pétitionnaire, « le produit associe [ces] quatre ingrédients actifs sélectionnés pour leur complémentarité d'action sur la qualité de la chevelure ».

La consommation conseillée par le pétitionnaire est de deux comprimés par jour pendant au minimum trois mois, apportant quotidiennement 375 mg d'extrait de thé vert, 150 mg d'extrait de pépins de raisins, 150 mg de taurine et 15 mg de zinc. Le conditionnement du complément alimentaire est de 5 unités de 12 comprimés chacune, correspondant à 1 mois de consommation. Les quantités journalières recommandées par le pétitionnaire apparaissent clairement sur l'étiquetage, ainsi que la mention « en complément d'une alimentation variée ».

Le produit est présenté par le pétitionnaire comme destiné aux « femmes non ménopausées concernées par une déficience de la masse capillaire, notamment chute quotidienne de cheveux, cheveux mous et fins ». Les allégations revendiquées sont les suivantes :

- « Energisant capillaire par voie nutritionnelle »
- « Beauté et qualité de la masse capillaire »
- « Cible le bulbe pour favoriser la fabrication d'un cheveu sain »
- « Freine la chute quotidienne »
- « Efficacité masse capillaire évaluée en étude clinique »
- « Amélioration de la qualité de la chevelure constatée par les femmes »

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 20 décembre 2005 et le 26 janvier 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### En ce qui concerne les aspects relatifs à la sécurité d'emploi du complément alimentaire :

Le zinc et la forme d'apport « gluconate de zinc » sont inscrits sur la liste des substances pouvant être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006). La prévalence du déficit en zinc de la population française est estimée à une proportion inférieure à 10 % de la population (Martin *et al.*, 2001); et l'apport quotidien de zinc atteint par la consommation de deux comprimés du CA, soit 15 mg.j<sup>-1</sup>, correspond à 100 % des Apports Journaliers Recommandés (AJR). Ce niveau d'apport et les précautions d'emploi proposées par le pétitionnaire limitent un éventuel dépassement de la limite de sécurité, qui est de 25 mg.j<sup>-1</sup> selon le Scientific Committee on Food (SCF, 2003).

La taurine est inscrite sur la liste des substances pouvant être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (Directive 2001/15/CE et arrêté du 5 juin 2003). Elle est conditionnellement indispensable chez le prématuré pour la maturation de la rétine mais à l'inverse, chez l'adulte, la synthèse endogène est significative et la dose journalière apportée par l'alimentation atteint 180 mg.j<sup>-1</sup> (Laidlaw *et al.*,

1990) ; il n'existe pas à l'heure actuelle d'intérêt démontré d'une supplémentation en taurine chez l'Homme (Martin *et al.*, 2001).

En ce qui concerne les extraits de thé vert et de pépins de raisins, aucune fiche technique n'est fournie afin d'étayer la qualité des extraits (recherche de métaux lourds et résidus phytosanitaires, recherche de bactéries et de levures).

En ce qui concerne l'extrait aqueux de thé vert, l'origine des feuilles de thé est spécifiée et l'ensemble du procédé d'obtention de l'extrait est décrit de façon succincte. Le pétitionnaire indique que la composition de l'extrait est équivalente à celle d'une infusion traditionnelle de thé vert mais note que la teneur en catéchines dans une tasse de thé varie selon le mode de préparation de l'infusion. Cet extrait est riche en catéchines (environ 30 %) et particulièrement riche en épicatechine gallate (ECG) et en épigallocatechine gallate (GECG) ; les teneurs des différents polyphénols (qui peuvent varier selon l'espèce et la saison de récolte) autres que les catéchines n'ont pas été déterminées dans le CA, et seules des données bibliographiques sont communiquées. Certains extraits de thé vert ayant été associés à des notifications de pharmacovigilance, l'ensemble du procédé d'obtention de l'extrait est à décrire précisément.

En ce qui concerne l'extrait de pépins de raisins, le mode d'obtention détaillé n'est pas fourni, le pétitionnaire affirme que les solvants alimentaires utilisés lors du procédé de fabrication n'entraînent pas de modification chimique de l'extrait. Selon le pétitionnaire, l'extrait de pépins de raisins est particulièrement riche en polyphénols et présente des teneurs en constituants principaux (environ 20% de catéchines et 70% de pro-anthocyanidines) comparables à celles d'un autre produit présent sur le marché mais il ne fournit aucune information permettant d'étayer cette affirmation. Les données sur le profil précis de l'extrait final ne sont pas communiquées, notamment la caractérisation et les teneurs des différents polyphénols et des autres constituants concentrés par le procédé.

La consommation de deux comprimés par jour apporte environ  $255 \text{ mg.j}^{-1}$  de polyphénols :

- environ  $142 \text{ mg.j}^{-1}$  de catéchines totales (apportées par les extraits de thé vert et de pépins de raisins) ;
- environ  $105 \text{ mg.j}^{-1}$  de pro-anthocyanidines (apportées par l'extrait de pépin de raisin) ;

Les études toxicologiques *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont été réalisées avec des produits généralement proches de l'extrait de thé vert et de pépins de raisins.

- L'analyse des effets d'un extrait de thé vert contenant 50 % de GECG et 30 % d'autres catéchines ont montré :
  - o l'absence d'effet génotoxique à des doses inférieures à  $2,0 \text{ g.kg}^{-1}$  de poids corporel.j<sup>-1</sup> ;
  - o l'absence d'effet toxique en administration chronique avec une dose sans effet (NOAEL : No Observable Adverse Effect Level) de  $1,0 \text{ g.kg}^{-1}$  de poids corporel.j<sup>-1</sup> ;
- L'analyse des effets d'un extrait proche de l'extrait de pépins de raisins contenant 89,3 % de pro-anthocyanidines ont montré :
  - o l'absence d'effet génotoxique *in vitro* (test d'Ames, aberration chromosomique) ;
  - o l'absence d'effet toxique aigu chez le rat consommant jusqu'à  $4 \text{ g.kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$  de poids corporel et l'absence d'effet toxique en administration chronique avec une NOAEL de  $1,4 \text{ g.kg}^{-1}$  de poids corporel.j<sup>-1</sup>.

Chez l'homme, la consommation de polyphénols aux teneurs auxquelles ils sont incorporés n'est pas sans risque : des études notamment cliniques ont montré un effet inhibiteur des polyphénols (tels que pro-anthocyanidines, catéchines, acide gallique quelle que soit leur origine) sur l'absorption du fer non hémérique (Hurrell *et al.*, 1999 ; Temme *et al.*, 2002). A titre d'exemple cet effet inhibiteur est observé lors de la consommation pendant 8 jours de  $150 \text{ mg/j}$  de gallate d'épigallocatechol (Ullmann *et al.*, 2005). Cette réduction de l'absorption du fer peut présenter un risque chez les personnes anémiées (3-4% des femmes françaises en âge de procréer) ne consommant pas de viande. Le statut en fer chez les consommateurs du CA n'a pas été évalué (en particulier lors de l'étude clinique présentée dans le dossier) et le risque que la consommation régulière de CA riches en polyphénols ait une incidence sur le statut en fer doit être mesuré et

mis en regard des bénéfices attendus. Toutefois, le pétitionnaire indique dans la notice « qu'en cas de supplémentation nutritionnelle en fer, il est préférable de consommer le CA à un moment décalé dans la journée pour en optimiser l'assimilation (espacer les prises de 3 heures minimum) ».

Aucune donnée n'est fournie afin d'étayer la stabilité du CA.

**En ce qui concerne les aspects relatifs à l'efficacité des composés actifs présents dans le complément alimentaire sur la qualité et la chute du cheveu :**

**En ce qui concerne les aspects relatifs à la biodisponibilité :**

L'étude de pharmacocinétique mise en œuvre par le pétitionnaire montre une augmentation significative du taux plasmatique de taurine après 8 jours de consommation du CA et une élimination dans les urines. La même étude a également permis de mesurer les taux de catéchines circulantes et de montrer un pic d'absorption des catéchines 3 heures après la prise du CA.

**En ce qui concerne les aspects relatifs aux études *in vitro* :**

Les propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-ischémiques/anti-fibrotiques des composés actifs dans le CA sont présentées par le pétitionnaire « pour expliquer leurs effets bénéfiques sur le maintien de la physiologie du bulbe face aux agressions exogènes et endogènes ». Le pétitionnaire présente une large étude bibliographique et des études complémentaires sur les différents éléments constitutifs du produit ont été réalisées *in vitro* sur des modèles constitués de follicules pileux humains maintenus en survie.

- En ce qui concerne la taurine :

L'étude *in vitro* conduite par le pétitionnaire a montré la présence de taurine dans le bulbe pileux et mis en évidence la protection de la taurine vis-à-vis de l'effet profibrogénique du TGF- $\beta$ 1. Cet effet délétère du TGF- $\beta$ 1 a été mis en évidence dans l'alopecie androgénétique et son étude semble pertinente pour améliorer les états capillaires déficients. Toutefois, l'effet profibrogénique du TGF- $\beta$ 1 inhibé par la taurine concerne en priorité les hommes qui ne constituent pas la population cible du produit. De plus, ces résultats ont été obtenus pour des concentrations environ 20 fois supérieures aux taux plasmatiques circulants et aucune étude clinique ne permet de confirmer ces résultats.

- En ce qui concerne le zinc :

Des études de biologie moléculaire ont été conduites *in vitro* par le pétitionnaire sur des cellules génétiquement modifiées pour synthétiser de façon constitutive l'enzyme responsable dans le cuir chevelu de la synthèse de di-hydrotestostérone (DHT). La présence de gluconate de zinc permet de diminuer la production locale de DHT, facteur déterminant de l'alopecie androgénétique. Cependant, bien d'autres facteurs que la DHT peuvent être impliqués dans la chute des cheveux et l'effet du zinc sur le taux de DHT concerne en priorité les hommes (qui ne constituent pas la population cible du produit). Enfin, un effet bénéfique d'une supplémentation orale de zinc chez l'Homme sur la perte de cheveux est rapporté dans la littérature, mais à des doses 40 fois supérieures (600 mg.j<sup>-1</sup>) à celle proposée par le pétitionnaire.

- En ce qui concerne les polyphénols :

Le pétitionnaire justifie l'incorporation des extraits polyphénoliques dans le CA en posant l'hypothèse qu'un processus inflammatoire ou thrombotique est susceptible d'expliquer la chute des cheveux. Toutefois, il doit encore être démontré qu'un effet anti-inflammatoire et anti-thrombotique est nécessaire au maintien ou à la progression de la masse capillaire. L'étude bibliographique présente ainsi des hypothèses qui sont pour la plupart encore controversées. Les études effectuées par le pétitionnaire à l'appui des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques des flavonoïdes ont été effectuées uniquement *in vitro*.

Pour les catéchines, l'ensemble des essais *in vitro* conduits par le pétitionnaire laisse suggérer une légère prévention de la micro inflammation périfolliculaire. Lors d'une légère inflammation du follicule pouvant conduire à un ralentissement du cycle pileux, une diminution de la micro-inflammation pourrait avoir un rôle sur la réduction de la fragilisation du cheveu. Au vu des concentrations physiologiques de catéchines circulantes (largement inférieures à celles qui ont

été utilisées dans les essais *in vitro*) rapportées par ailleurs dans l'étude de pharmacocinétique, il n'est pas démontré que l'effet anti-inflammatoire mesuré *in vitro* (qui par ailleurs est faible aux concentrations les plus faibles utilisées) soit véritable.

Au final, l'ensemble de ces études *in vitro* a permis de montrer une activité de chaque élément du CA sur un paramètre de la croissance pilaire. Toutefois, le milieu de culture nécessaire à cette survie *in vitro* incorpore de nombreux composés dont la concordance avec le milieu cellulaire *in vivo* reste à faire.

#### **En ce qui concerne les aspects relatifs à l'étude clinique :**

L'étude clinique a été conduite dans le but de déterminer l'effet d'une consommation régulière de 2 comprimés du CA par jour. Cette étude, randomisée et contrôlée en double aveugle utilisant un placebo, a porté sur 66 femmes de type caucasien de phototype II, III ou IV, âgées de 18 à 45 ans. Les femmes suivies dans l'étude sont : les femmes préménopausées ou ménopausées, les femmes buvant plus d'une tasse de thé par jour et celles consommant par ailleurs d'autres compléments alimentaires contenant des vitamines ou des minéraux.

L'évaluation de l'efficacité du complément alimentaire (après 3 et 6 mois de consommation) a porté sur :

- la qualité des cheveux (mesure du diamètre et de la résistance à la traction) ;
- l'état sébacé du cuir chevelu ;
- le critère chute des cheveux (test des 3 coups de peigne avec comptage et observation des cheveux restés sur le peigne) ;
- un questionnaire d'auto-évaluation avec 9 critères portant sur les ongles (leur résistance et leur état de surface) et sur les cheveux : le volume capillaire, la fréquence de lavage, les sensations de démangeaison, la brillance de la chevelure, la perception de chute de cheveux, l'état pelliculaire, la nature du cheveu.

Le test statistique non paramétrique utilisé dans la comparaison traitement-contrôle à 24 semaines ne tient pas compte des variables de confusion et n'est donc pas adapté pour tenir compte de l'effet *placebo* hautement significatif souvent observé lors des études sur les produits cosmétiques.

Seul le comptage des cheveux après 3 coups de peigne, montre une diminution significative après 6 mois de traitement. En ce qui concerne les autres paramètres, aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes *placebo* et traité mais il apparaît en revanche que le produit est bien toléré. Cette étude clinique n'aboutit pas à une conclusion convaincante quant à l'effet bénéfique du CA sur la masse capillaire et la qualité du cheveu ; en effet, la chute des cheveux est un phénomène multifactoriel ; le stress oxydatif y joue certes un rôle important, mais les états hormonaux, les facteurs nutritionnels et physiques, l'origine ethnique, de nombreux paramètres environnementaux comme les variations saisonnières, la pollution, les variations de températures ou le stress psychologique sont également essentiels. Les facteurs les mieux connus sont ceux impliqués dans l'alopecie androgénétique : le critère génétique familial et les hormones mâles (DHT), ce qui ne concerne pas les sujets de l'étude clinique. Enfin, on peut noter que l'attention portée par les sujets à leur chevelure lors de cette étude clinique peut à elle seule favoriser un meilleur état capillaire général.

#### **En ce qui concerne les aspects relatifs à l'adéquation entre les données scientifiques fournies et les allégations revendiquées :**

L'étude clinique n'a pas démontré l'efficacité du produit. En effet, il apparaît à l'issue de l'analyse de l'ensemble des résultats de l'étude que l'efficacité revendiquée du CA repose, pour une grande part, sur l'étude du nombre de cheveux sur le peigne. Ce facteur seul ne constitue pas un critère permettant de démontrer l'efficacité du produit et l'effet *placebo* n'a pas été suffisamment pris en compte. Aucune des six allégations revendiquées par le pétitionnaire n'est justifiée par les données fournies par l'étude clinique même si certaines données *in vitro* obtenues dans des conditions éloignées de la physiologie pourraient paraître probantes, elles ne sont pas directement transposables à l'homme.

#### **Conclusion :**

L'Afssa estime que dans l'état actuel des connaissances et des données transmises par le pétitionnaire, il n'est pas possible de conclure quant à l'innocuité de ce complément alimentaire. Des informations complémentaires sont nécessaires sur :

- les données sur la qualité des ingrédients (recherche de métaux lourds et résidus phytosanitaires, recherche de bactéries et de levures) et les données techniques concernant le procédé d'obtention des deux extraits, notamment le mode d'extraction des polyphénols de pépins de raisin ;
- la composition précise du CA, en particulier de l'extrait de pépins de raisins ;
- la stabilité du CA ;
- les données concernant la sécurité d'emploi de cet apport supplémentaire de polyphénols au regard du statut en fer.

Par ailleurs, les 6 allégations proposées pour ce produit ne sont pas justifiées.

**Bibliographie :**

Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. J.O. du 28 mai 2006.

Arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière. J.O. du 5 juillet 2003.

Directive 2001/15/CE du 15 février 2001, relative aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

Hurrell R F, Reddy M & Cook J D. (1999) Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Brit J Nutr* 81, 289-295.

Laidlaw, S. A., M. Grosvenor, JD. Kopple (1990). "The taurine content of common foodstuffs." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14(2): 183-8.

Martin A, Azais-Braesco V., Bresson JL, Couet C, Cynober L, Guéguen L, Lairon D, Laville M, Legrand P, Patureau Mirand P, Pérès G, Potier de Courcy G, Vidailhet M. (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, Tec&Doc.

SCF/CS/NUT/UPPLEV/62 Final -Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc.- 5 mars 2003.

Temme E H & Van Hoydonck P G (2002) Tea consumption and iron status. *Eur J Clin Nutr* 56, 379-386.

Ullmann U, Haller J, Bakker G C M, Brink E J. & Weber P (2005) Epigallocatechin gallate (EGCG) (TEAVIGO (TM)) does not impair non-haem-iron absorption in man. *Phytomedicine* 12, 410-415.

**Mots clef :**

Cosmétique ; capillaire ; cheveux ; allégations ; polyphénols ; pro-anthocyanidines ; catéchines ; épicatechine gallate ; épigallocatechine gallate.

**La Directrice Générale**

**Pascale BRIAND**