

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2006

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité et des allégations (concernant le bronzage) d'un complément alimentaire, à base d'un extrait de fougère (*Polypodium leucotomos*), de thé vert, de bêta-carotène et de magnésium

LA DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 24 août 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 août 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de la sécurité et des allégations (concernant le bronzage) d'un complément alimentaire à base d'un extrait de fougère (*Polypodium leucotomos*), de thé vert, de bêta-carotène et de magnésium.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 21 décembre 2004 et 26 juin 2005, et du Comité d'experts spécialisé « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » le 10 mai 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant la demande

La demande concerne l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire et des allégations revendiquées.

Le produit, proposé sous forme de gélules de 550 mg, contient notamment un extrait de fougère, un extrait de thé vert, du bêta-carotène et du stéarate de magnésium à hauteur, respectivement, de 240 mg, 50 mg, 4,8 mg et 8 mg, dans une gélule. Selon le pétitionnaire, « le stéarate de magnésium est utilisé dans la formule pour améliorer ses propriétés rhéologiques et faciliter sa mise en capsule » et « cet excipient n'est ni un additif [alimentaire], ni un minéral à but nutritionnel ». Par ailleurs, le produit contient de l'amidon de maïs (108,5 mg/gélule), de la gélatine (92,5 mg/gélule), et des colorants alimentaires (E122, E104, E171, E110).

Le conditionnement du complément alimentaire consiste en 2 unités de 30 gélules chacune, correspondant à 2 mois d'exposition à raison d'une gélule par jour.

Le produit est présenté comme destiné à préparer la peau avant exposition aux ultra-violets (UV), en augmentant le pool des substances anti-oxydantes. Les allégations revendiquées sont les suivantes :

- « contribue à la réduction des radicaux libres responsables des dommages cellulaires »,
- « favorise l'apparition du bronzage et améliore son intensité »,
- « participe à la prévention du vieillissement cutané ».

Considérant les éléments de botanique sur la fougère utilisée

La fougère à partir de laquelle est obtenu l'extrait est *Polypodium leucotomos*, de la famille des Polypodiacees. Cette plante est décrite dans la flore de l'Amérique centrale. Le laboratoire commercialisant le complément alimentaire en Espagne possède des plantations près du lac Yohoa au Honduras. Selon le pétitionnaire, la culture se fait sans pesticide ni herbicide.

Par ailleurs, des accidents ont été rapportés suite à la consommation de certaines fougères :

- la consommation de fougère aigle (*Pteridium aquilinum*) est susceptible de provoquer chez l'animal herbivore des syndromes hémorragiques, des pétéchies, des troubles neurologiques avec atteinte de la moelle osseuse induisant une leucopénie, une dégénérescence rétinienne, une incoordination motrice avec tremblements ; l'un des principes actifs est le ptaquiloside, un hétéroside norsesquiterpénique responsable d'hémorragies et d'hématuries dues à une atteinte vésicale qui peut évoluer vers des adénomes et des cancers vésicaux ;
- la fougère du Japon est susceptible d'induire des troubles digestifs ;
- la consommation d'un extrait de fougère mâle (extrait étheré de racines de *Dryopteris filix-mas*) a également eu des effets négatifs (accidents qui ont conduit à des troubles

digestifs et nerveux, en particulier visuels, et ce notamment lors de l'absorption conjointe d'huile ou d'alcool).

- L'Afssa estime que la plante (*Polypodium leucotomos*) est bien identifiée, ainsi que son fournisseur au Honduras. Toutefois, elle souligne les risques induits par la consommation d'autres fougères qui peuvent pousser également en Amérique centrale. Cependant, le risque de confusion est minime dans la mesure où la plante est cultivée.

Considérant les données relatives à l'extrait de fougère utilisé

L'extrait de *Polypodium leucotomos* (PLE) est un extrait de parties aériennes, récoltées au stade de la sporulation. Après broyage, la poudre rouge marron est extraite à l'eau et l'extrait est ensuite concentré à sec sur de l'amidon. Cette étape devrait aboutir à l'obtention d'une poudre ; toutefois, selon le certificat d'analyse fourni, le PLE est un liquide brun rouge. Le PLE, breveté et au nom commercial déposé, n'a jamais été utilisé en France mais est librement commercialisé en Espagne depuis 2002, et en Italie et au Portugal depuis 2003.

- L'Afssa estime que des compléments d'information sur le PLE sont nécessaires, précisant (i) le rapport plante / extrait et (ii) la nature de l'extrait (liquide ou sec).

Considérant les constituants chimiques du PLE

Selon les données de composition fournies par le pétitionnaire, le PLE contient : des phénols (3-10%), des sucres (1-12%), de l'acide quinique (0,1- 1%), de l'acide malique et de l'acide citrique (0,1-1%), et des esters d'acides phénols (0,1-1%).

- L'Afssa estime que la composition chimique du PLE devrait être mieux précisée et qu'il conviendrait de justifier la forte variabilité des teneurs en phénols et en sucres.

Considérant les données relatives à l'extrait de thé vert utilisé

Le dossier précise le fournisseur de l'extrait mais ne précise ni la nature de l'extrait, ni le rapport plante/extrait, ni l'origine géographique du thé.

Considérant la démonstration de la sécurité de consommation au regard de la démarche de qualité établie et de la standardisation de la fabrication du produit

- En ce qui concerne le contrôle de la qualité du PLE, les spécifications portent sur : l'absorbance à 290 nm, la teneur en phénols (supérieure ou égale à 0,01 mg/mg TS¹), le taux de cendres (inférieur ou égal à 0,4 mg /mg TS), la teneur en sucres (supérieure ou égale à 0,1 mg /mg TS), les paramètres microbiologiques, les métaux lourds, l'activité anti-oxydante (FRAP², ABTS³) et la photoprotection. Par ailleurs, un profil de chromatographie liquide haute performance est fourni pour le PLE, sans aucune substance de référence, ni identification.

- En ce qui concerne le contrôle de la qualité de l'extrait de thé vert, les spécifications portent notamment sur la teneur en caféine (6-12 %), la teneur en dérivés catéchiques (26-32 %) et la recherche des bactéries et des levures. Aucune recherche des métaux lourds ou des résidus phytosanitaires n'est cependant prévue. Toutefois, l'extrait de thé vert, dont le fournisseur est bien identifié, est très utilisé et présente un certain recul d'utilisation.

- En ce qui concerne le produit fini :

- les informations concernant le mode de fabrication du produit sont satisfaisantes ;
 - le contrôle de la qualité du produit porte sur le poids moyen d'une gélule, l'uniformité de masse des gélules, le temps de désagrégation, la perte à la dessiccation, les teneurs en glucides, protéines, lipides et béta-carotène et sur des paramètres microbiologiques ; toutefois, aucune évaluation des traceurs des extraits de *Polypodium leucotomos* et de thé n'est prévue ;
 - la durée de conservation proposée par le pétitionnaire est de 3 ans, alors que l'étude de stabilité fournie, qui concerne 3 lots, ne porte que sur 9 mois à 25°C, et 6 mois à 40°C.
- L'Afssa estime que des compléments d'information sur le PLE sont nécessaires : (i) la justification de la valeur des spécifications concernant la teneur en phénols totaux et en

¹ TS : total solid content

² FRAP : ferric reducing ability of plasma

³ ABTS : 2,2' azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) antioxidant capacity

sucres, au regard des données de composition fournies, (ii) des précisions sur les normes des essais sur l'activité anti-oxydante et l'activité de photoprotection et (iii) des données sur la recherche des résidus phytosanitaires ou un certificat d'agriculture biologique.

Par ailleurs, l'Afssa estime que des compléments d'information sur le produit fini sont également nécessaires : (i) la preuve d'un délai de conservation de 3 ans et (ii) l'évaluation des teneurs des extraits de *Polypodium leucotomos* et de thé vert.

Considérant la démonstration de la sécurité de consommation, au regard des données expérimentales

- L'extrait de fougère n'étant pas traditionnellement utilisé en France dans l'alimentation, c'est uniquement sur cet extrait qu'ont porté toutes les études toxicologiques présentées.
- Le dossier présenté par le pétitionnaire contient des études de toxicologie *in vitro* et *in vivo* réalisées avec l'extrait de fougère ainsi que des études chez l'Homme.
- Les résultats d'une étude de génotoxicité *in vitro* (test d'Ames) et de deux études de cytotoxicité *in vitro* (sur des cultures de fibroblastes et kératinocytes humains) réalisées avec l'extrait de fougère ne mettent pas en évidence d'effet mutagène ou cytotoxique.
- Les résultats de l'étude de toxicité aiguë chez le rat ont montré que la DL50 est supérieure à 2000 mg/kg poids corporel (p.c.)/jour.
- Les résultats de deux études toxicologiques sub-chroniques chez le rat exposé pendant 90 jours à 0,1 mg/kg p.c./jour et 180 jours à 10 mg/kg p.c./jour, ne montrent aucun effet indésirable d'ordre histopathologique, hématologique, rénal et comportemental.
- Une étude réalisée chez le rat pendant la gestation à la dose de 0,1 mg de l'extrait de fougère/kg p.c./jour par voie intraveineuse pendant 14 jours conclut à une normalité des paramètres mesurés, dont le développement post-natal des jeunes rats.
- Ces études, cependant, ont été réalisées selon des voies d'administration autres qu'orale (ex : étude 180 jours) ou à des doses très inférieures à celles correspondant à la consommation du complément alimentaire chez l'Homme (soit 4 mg/kg p.c./jour).
- En outre, elles n'ont pas été réalisées suivant des protocoles reconnus (OCDE⁴, FDA⁵, ...).
- Les résultats des études d'exposition à l'extrait de fougère chez l'Homme sont également peu informatifs car l'exposition la plus longue rapportée dans le dossier ne dépasse pas 2 jours ou a été conduite à une dose unique.
- En conséquence, ces résultats ne permettent pas d'apprécier les effets sanitaires d'une exposition chez l'Homme durant 60 jours comme le préconise le pétitionnaire.

➤ L'Afssa considère que :

- dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible d'évaluer la sécurité sanitaire du complément alimentaire à base d'extrait de fougère ;
 - avec le seul test de génotoxicité *in vitro* réalisé avec l'extrait de fougère, il n'a pas été mis en évidence d'effet mutagène, mais le pétitionnaire ne fournit pas d'études de génotoxicité réalisées avec la formulation complète du complément alimentaire ;
 - les autres études de toxicité chez l'animal nécessiteraient d'être complétées par des études réalisées de préférence avec la composition complète du complément alimentaire. Le traitement dans ces études devrait couvrir, au minimum, la durée de traitement attendue chez l'Homme et comporter des doses suffisantes pour utiliser les facteurs de sécurité classiques lors de l'extrapolation à la consommation humaine ;
 - ces études devront être réalisées en accord avec des lignes directrices établies par l'OCDE ou équivalentes.
- En ce qui concerne le bêta-carotène, chez des personnes exposées à un carcinogène environnemental (en premier lieu le tabac), des apports quotidiens de 20 à 30 mg ont augmenté le risque de cancer du poumon (études ATBC⁶ et CARET⁷). L'apport quotidien préconisé par le pétitionnaire (4,8 mg) reste dans les valeurs de l'apport nutritionnel. Cependant, l'Afssa attire l'attention sur la multiplicité d'apports complémentaires de ce micro-constituant dont la

⁴ OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

⁵ FDA : Food and drug administration

⁶ ATBC : the alpha-tocopherol/beta-carotene trial

⁷ CARET : the beta-carotene and retinol efficacy trial

consommation ne devrait de toute façon pas dépasser 20 mg/j et relève que plusieurs instances sont en faveur d'une grande prudence en ce qui concerne des niveaux d'apport inférieurs à cette valeur notamment chez les fumeurs.

Considérant la démonstration de l'effet du produit au regard des données expérimentales

- Le PLE, utilisé par voie orale ou locale, est présenté par le pétitionnaire comme diminuant la formation des radicaux libres induits par les UV et stimulant les défenses immunitaires de la peau en protégeant les cellules de Langerhans. Le pétitionnaire fournit à l'appui 6 publications menées *in vitro* ou *in vivo* :

- une étude montrant un effet anti-oxydant *in vitro* d'un extrait de *Polypodium leucotomos* ;
- une étude menée *in vitro* sur des fibroblastes et des kératinocytes et montrant notamment un effet inhibiteur d'un extrait de *Polypodium leucotomos* sur l'expression de l'enzyme MMP-1 (métalloprotéase matricielle) responsable de la dégradation de la matrice extracellulaire du compartiment dermique ;
- une étude *in vitro* qui précise les propriétés d'un extrait aqueux de feuilles de *Polypodium leucotomos* ;
- une étude indiquant qu'un extrait hydro-alcoolique de *Polypodium leucotomos* inhibe les radicaux libres induits par les UV, la peroxydation lipidique, l'érythème et la photosensibilisation (données obtenues *in vitro* et *in vivo*) ;
- une étude menée sur 21 volontaires indiquant qu'un extrait de *Polypodium leucotomos* par voie orale (gélules contenant 120 mg d'extrait au nom commercial défini) ou topique (lotion à base d'un extrait hydro-alcoolique de *Polypodium leucotomos*) prévient la phototoxicité du psoralène et la déplétion des cellules de Langerhans ;
- une étude clinique, menée sur 10 patients et consommant un extrait de *Polypodium leucotomos*, qui montre une diminution de la phototoxicité induite par les UV.

Toutefois, les extraits de *Polypodium leucotomos* utilisés dans ces publications ne sont pas précisément définis, alors qu'il existe une grande variété d'extraits disponibles à partir de cette plante (des extraits aqueux de feuilles, hydro-alcooliques de feuilles, méthanoliques de feuilles, hydro-alcooliques de racines et aqueux de racines).

- En ce qui concerne le thé vert, les publications fournies font état d'effets anti-inflammatoire, photo-protecteur, inhibiteur de la MMP, anti-carcinogène par voie orale et topique, aussi bien chez l'animal que chez l'Homme.

- En ce qui concerne le bêta-carotène, une publication fournie montre le stockage cutané du bêta-carotène administré par voie orale (capsule de 25 mg de caroténoïdes totaux) et son effet protecteur vis-à-vis de l'érythème induit par les UV d'un simulateur solaire.

- En ce qui concerne le magnésium, une carence en magnésium est susceptible d'induire chez le rat des troubles cutanés (rougeur, lésions de grattage). Toutefois, l'apport de magnésium par gélule est trop faible pour avoir un effet sur ce plan.

- L'Afssa estime que le pétitionnaire devrait montrer que le PLE utilisé dans le produit présente effectivement les activités mises en évidence pour des extraits de *Polypodium leucotomos* dans les publications fournies.

Considérant les allégations proposées par le pétitionnaire et la proposition d'étiquetage

La présentation par le pétitionnaire des effets délétères du rayonnement UV sur la peau est satisfaisante, notamment en ce qui concerne la formation des radicaux libres induits par les UV, qui est responsable de pathologies et du vieillissement actinique. Par ailleurs, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) s'est prononcé en 1998 et en 2000 de façon défavorable sur des compléments alimentaires se positionnant vis-à-vis des conséquences de l'exposition au soleil. Toutefois, la bibliographie fournie par le pétitionnaire apporte des éléments sur les effets de la consommation d'extraits de *Polypodium leucotomos*, d'extraits de thé vert et de bêta-carotène, mais aucune étude n'a porté sur le complément alimentaire (combinaison des substances choisies, au niveau de consommation recommandé par le pétitionnaire).

En ce qui concerne la proposition d'étiquetage, il est indiqué que le PLE « contribue à diminuer la formation des radicaux libres UV-induits responsables de la baisse des défenses naturelles

cellulaires, des dégâts de l'ADN⁸ et des intolérances solaires ». Les réactions photo-toxiques citées dans la littérature sont en effet des réactions induites par des psoralènes, donc mettant en jeu des espèces réactives de l'oxygène comme O₂⁻. Toutefois, toutes les réactions d'intolérance solaire ne mettent pas en jeu ce mécanisme et en particulier les intolérances liées aux prises médicamenteuses.

- L'Afssa souligne que les études fournies sont de qualité mais estime qu'elles sont insuffisantes pour justifier, pour le produit fini consommé dans les conditions prévues par le pétitionnaire, les allégations envisagées.
Par ailleurs, l'Afssa estime que l'imprécision relevée sur la proposition d'étiquetage devrait être corrigée.

L'Afssa estime finalement que des compléments d'information sont nécessaires pour conclure quant à la sécurité du produit et à la justification des allégations revendiquées.

Pascale BRIAND

Référence bibliographique

Démarche pour l'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine – Afssa – Février 2003.

⁸ ADN : acide désoxyribonucléique