

Intérêt clinique d'un ingrédient alimentaire à visée hydratante : Lipowheat™. Etude randomisée en double aveugle versus placebo

S. BOISNIC*, M.-C. BRANCHET**
Paris

Divers nutriments, vitamines et polyphénols présents dans de nombreuses espèces végétales, minéraux, et tout particulièrement certains composés lipidiques naturels, jouent un rôle actif dans la physiologie de la peau. Entrant dans la composition de compléments alimentaires ou intégrés à des aliments fonctionnels, ils sont destinés à améliorer les capacités de protection, la trophicité et les propriétés mécaniques de l'enveloppe cutanée.

Parmi les composés lipidiques, les céramides, qui appartiennent à la famille des sphingolipides, jouent un rôle biologique de grande importance. Ce sont, en effet, des constituants essentiels de la peau. Ils représentent 35 à 40% des lipides du ciment intercornéocyttaire [1] et sont utilisés depuis longtemps dans la composition de nombreux produits topiques. Il existe des céramides extracellulaires et des céramides intracellulaires [2]. Les céramides extra-cellulaires de type 1 et 6 a agissent comme des rivets qui stabilisent les couches lipidiques lamellaires et régulent la perte en eau par évaporation. Les céramides 2 sont eux directement impliqués dans le maintien de l'eau au sein des bicouches du stratum corneum. Les céramides intra-cellulaires, appartenant aux céramides non acylés, sont des régulateurs du turn-over trans-épidermique. Ils agissent sur la prolifération et la différenciation cellulaires, ainsi que sur l'apoptose [3]. La plupart des céramides sont d'origine endogène (biosynthèse), mais une partie variable est apportée par l'alimentation. De nombreuses études [4,5,6,7,8] ont confirmé que les sphingolipides alimentaires sont hydrolysés par l'intestin grêle en composés bioactifs tels que des céramides ou des sphingosines. Quant aux cérébrosides, forme particulière de sphingolipides liés à un ose, ils subissent un faible clivage dans l'estomac et sont ensuite hydrolysés en céramides dans l'intestin grêle [4,6]

L'ingrédient qui fait l'objet de cette étude, Lipowheat™ (fourni par Hitex, Vannes-56, www.lipowheat.com) est un extrait de lipides de blé non-OGM, qui se distingue par sa composition unique très riche en céramides et glycosylcéramides (environ 4 %) et en digalactosyldiglycérides ou DGDG (45 à 50 %), glycolipide constituant des membranes cellulaires.

La caractérisation de Lipowheat™ a été réalisée par méthode HPLC par le Centre Technique Industriel des Corps Gras. (ITERG, Pessac-53)

Élément important, l'absence de gluten résiduel analysé par l'Institut Supérieur d'Hygiène Alimentaire (ISHA, Paris), permet de classer Lipowheat™ dans les produits non allergènes.

* Hôpital Pitié-Salpêtrière.

e-mail : sylvie.boisnic@psl.ap-hop-paris.fr

** GREDECO (Groupe d'Evaluation et de Recherche en Dermatologie et Cosmétologie).

Intérêt clinique d'un ingrédient alimentaire à visée hydratante : Lipowheat™. Etude randomisée en double aveugle versus placebo

Son procédé d'obtention et ses applications en cosmétique, en compléments alimentaires et en aliments fonctionnels ont fait l'objet de deux brevets, l'un français et l'autre mondial.

Il faut souligner que le Japon s'est très rapidement intéressé à Lipowheat™ qui était le premier extrait apportant non seulement, des céramides végétales, mais également cet autre lipide présentant un grand intérêt pour la peau : le digalactosyldiglycérade.

C'est ainsi que dès 1997, des boissons fonctionnelles et des compléments alimentaires ont été mis sur le marché japonais, incluant Lipowheat™ dans leur formulation. Ces produits sont destinés principalement aux femmes et ont pour objectif d'améliorer les problèmes de sécheresse cutanée.

En France, Lipowheat™ est autorisé comme ingrédient alimentaire par la DGCCRF (Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes).

Afin de vérifier l'effet hydratant de cet ingrédient alimentaire, une étude clinique a été menée sur un panel de femmes ayant une peau sèche ou très sèche à travers une étude monocentrique comparative, randomisée en double aveugle. Le traitement était administré pendant 3 mois.

1 MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

1 - PROTOCOLE CLINIQUE

45 volontaires sains (femmes, de phototype II à V) d'âge supérieur à 25 ans (à l'exclusion des femmes enceintes) ont été recrutés. Ces personnes devaient présenter une peau sèche à très sèche ; la sélection a été réalisée par une évaluation dermatologique de l'état de la peau au niveau des jambes. Un consentement éclairé a été signé en cas d'accord par le sujet et le médecin.

Les patientes ont été sélectionnées selon les critères d'inclusion suivants :

- Sexe féminin, d'âge compris entre 25 et 60 ans.
- Peau sèche à très sèche (évaluation dermatologique).
- Volontaire apte à suivre les modalités de l'essai dans

leur intégralité et s'engageant à ne pas utiliser de produits à visée hydratante, oraux ou topiques au niveau des membres inférieurs, durant les 3 mois de l'étude.

- Absence de modification du traitement hormonal substitutif depuis moins de trois mois chez les femmes en ménopause ou pré-ménopause.

- Absence de modification du régime alimentaire durant la période d'essai.

- Absence d'exposition solaire supérieure à 15 jours durant l'essai.

- Absence de traitement susceptible d'influer sur le processus d'hydratation depuis moins d'un mois à la date d'inclusion dans l'essai (corticoïdes, rétinoides, complément alimentaire à visée hydratante, vitamines...) ou susceptible de prendre ce traitement durant l'essai.

- Absence de traitement dermatologique au niveau des membres inférieurs en cours ou terminé depuis moins d'1 mois.

L'état de la peau (sécheresse cutanée et rugosité) au niveau des jambes a été évalué par le dermatologue à l'aide de scores semi quantitatifs :

- Examen à l'œil nu pour mise en évidence de la présence de squames évaluée selon 4 scores semi-quantitatifs de 0 (peau normale) à 3 (sécheresse importante correspondant à de nombreux squames).

- Cotation de la rugosité : examen au toucher, évaluation faite selon 4 scores semi-quantitatifs de 0 (peau lisse) à 3 (rugosité importante).

Les sensations subjectives de prurit ou sensations de tiraillements ont été notées (score de 0 à 3).

Mesures de l'hydratation :

Avant les mesures, les patientes sont placées au repos pendant 10 min. Une calibration des sondes de mesure est effectuée avant les analyses (T°C et humidité ambiantes sont mesurées).

L'état d'hydratation a été mesuré à l'aide d'un appareil de mesure ainsi que le pH et la température de la peau :

La mesure de l'hydratation de la peau au niveau de la jambe se fait par une mesure d'impédance (résultat en % relatif par rapport à une unité arbitraire pré-calibrée sur des états extrêmes de la peau).

Le traitement, complément alimentaire verum ou placebo, a été remis aux patientes pendant 3 mois (verum : 4 comprimés par jour correspondant à 200 mg de Lipowheat par jour), une liste de randomisation en double aveugle. Un cahier d'autoévaluation a été remis à chaque patiente pour permettre d'évaluer la sécheresse cutanée au niveau des jambes à J15, J30, J45, J60, J75 et J90 ainsi que les sensations subjectives de prurit ou sensations de tiraillements.

En fin de traitement à J90, La tolérance et la compliance ont été notées. Tous les paramètres cliniques relevés à J0 ont été évalués à J90.

Les cahiers d'autoévaluation ont été récupérés et contrôlés par le dermatologue.

2 - ANALYSE STATISTIQUE

Pour chaque critère analysé, une moyenne \pm écart-type a été calculée.

Les comparaisons de variables quantitatives ont fait appel au test t de Student, avec un risque alpha faible fixé à 5 %. L'analyse a été effectuée selon une distribution unilatérale des variances. Une analyse statistique intra-groupe a été également effectuée selon le test t de Student apparié. Une analyse statistique inter-groupe a enfin été effectuée selon le test de Student non apparié (nombre différent de sujets dans chaque groupe). Notamment, il a été vérifié que chaque groupe était comparable à J0.

2 RÉSULTATS

1 - POPULATION ÉTUDIÉE

45 sujets ayant tous rempli les conditions d'inclusion et de non inclusion ont été inclus dans l'étude.

Trois sujets du groupe verum et trois sujets du groupe Placebo sont sortis de l'étude. Un groupe de 20 sujets ayant pris Lipowheat™ est donc comparé à un groupe de 19 sujets ayant pris le placebo.

L'âge moyen des volontaires était de $41,9 \pm 9,1$ ans pour le groupe Lipowheat™ et $37,6 \pm 8,6$ ans pour le groupe placebo (il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes).

L'analyse statistique inter-groupe ne met pas en évidence de différence à J0 entre le groupe Lipowheat™ et le groupe placebo pour les critères quantité de squames, prurit, taux d'hydratation.

2 - RÉSULTATS CLINIQUES

a - Évaluation dermatologique

L'évaluation par le dermatologue de la **quantité de squames** permet de mettre en évidence une diminution significative de ce critère dans le groupe Lipowheat™ : score de $2,4 \pm 0,7$ à J0 versus $1,15 \pm 0,65$ à J90 ($p < 0,01$). Dans le groupe placebo, la quantité de squames n'est pas modifiée : score de $2,05 \pm 0,75$ à J0 versus $2 \pm 0,65$ à J90. Une différence entre les 2 groupes est notée à J90, en faveur du groupe Lipowheat™ ($p < 0,01$).

L'évaluation par le dermatologue de la **rugosité** permet de mettre en évidence une diminution significative de ce critère dans le groupe Lipowheat™ : score de $2,15 \pm$

Intérêt clinique d'un ingrédient alimentaire à visée hydratante : Lipowheat™. Etude randomisée en double aveugle versus placebo

$0,7$ à J0 versus $0,95 \pm 0,7$ à J90 ($p < 0,01$). Dans le groupe placebo, le critère rugosité n'est pas modifié : score de $1,5 \pm 0,9$ à J0 versus $1,5 \pm 0,8$ à J90.

Les 2 groupes ne sont pas statistiquement différents à J90, malgré une amélioration du score dans le groupe Lipowheat™.

L'évaluation par le dermatologue du **prurit** permet de mettre en évidence une diminution significative de ce critère dans le groupe Lipowheat™ : score de $1,25 \pm 1,1$ à J0 versus $0,2 \pm 0,4$ à J90 ($p < 0,01$). Dans le groupe placebo, le critère prurit n'est pas modifié : score de $0,7 \pm 0,7$ à J0 versus $0,7 \pm 0,9$ à J90.

L'analyse statistique inter-groupe ne met pas en évidence de différence à J0 selon ce critère entre le groupe Lipowheat™ et le groupe placebo. Une différence significative est notée lorsqu'ils sont comparés entre eux à J90, en faveur du groupe Lipowheat™ ($p < 0,05$).

b - Mesure des paramètres cutanés

La mesure du taux d'hydratation (%) met en évidence une augmentation significative de ce critère dans le groupe Lipowheat™ : taux de $26,4 \pm 13,2$ % à J0 versus $43,0 \pm 16,15$ % à J90 ($p < 0,01$). Dans le groupe placebo, l'hydratation cutanée n'est pas modifiée : taux de $30,6 \pm 8,1$ % à J0 versus $33,7 \pm 12,2$ % à J90.

L'analyse statistique inter-groupe ne met pas en évidence de différence du taux d'hydratation à J0 entre le groupe Lipowheat™ et le groupe placebo. Une différence significative est notée lorsque les deux groupes sont comparés à J90, en faveur du groupe verum ($p = 0,01$).

3 - AUTO-ÉVALUATION PAR LE SUJET

a - Auto-évaluation de la sécheresse cutanée

Dans le groupe Lipowheat™, les sujets notent une amélioration progressive de leur peau entre J15 et J90 (score de $2,4$ à 1). Cette amélioration est statistiquement significative dès J30 ($p < 0,01$).

Dans le groupe placebo, les sujets notent une amélioration progressive de leur peau entre J15 et J90 (score de $2,2$ à $1,45$), mais moins importante que dans le groupe Lipowheat™. Cette amélioration est statistiquement significative dès J30 ($p < 0,01$).

La comparaison inter-groupe permet de mettre en évi-

Intérêt clinique d'un ingrédient alimentaire à visée hydratante : Lipowheat™. Etude randomisée en double aveugle versus placebo

dence une différence statistiquement significative en faveur du groupe Lipowheat™ à J90 (score de 1 versus 1,43 dans le groupe placebo) ($p < 0,05$).

b - Auto-évaluation de la sensation de prurit

Dans le groupe Lipowheat™, les sujets notent une diminution progressive de la sensation de prurit entre J15 et J90 (score de 1,43 à 0,5). Cette amélioration est statistiquement significative dès J30 ($p < 0,01$).

Dans le groupe placebo, les sujets notent une diminution progressive de la sensation de prurit entre J15 et J90 (score de 1,05 à 0,51). Cette amélioration n'est statistiquement significative qu'à partir de J75 ($p < 0,05$).

3 CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence, de manière statistiquement significative, l'effet hydratant du Lipowheat™.

Nous avons ainsi observé une **amélioration clinique** des scores dermatologiques **squames et rugosité**, en corrélation avec l'amélioration de l'hydratation.

L'auto évaluation a mis en évidence une amélioration

également statistiquement significative portant sur des critères cliniques particulièrement importants pour les patientes, c'est-à-dire la **diminution des squames et du prurit**.

La comparaison entre les groupes Lipowheat™ et placebo est ainsi nettement en faveur de cet ingrédient alimentaire qui peut jouer un rôle dans la protection au long cours des peaux sèches.

Ces résultats confortent ceux obtenus précédemment par notre équipe, sur un modèle d'explants de peaux humaines maintenues en survie, mettant en évidence un effet anti-radicalaire, anti-élastasique et une activité réhydratante de Lipowheat™.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAZIERE J.C. « Histophysiology of skin and cutaneous lipids layers of the epidermis and metabolism of lipids in relation to the hydric barrier function of the skin ». *Oléagineux Corps gras, lipides*, 1997, vol 4, n° 4, 258-265.
2. CLAUDY A. « Les lipides cutanés : de la physiologie à la clinique », *Pathologie Biologie*, 2003, 51, 260-263.
3. TAKEDA S. « Apoptosis occurs via the ceramide recycling pathway in human HaCaT keratinocytes » 2006, *J. Biochem*, 139 : 255-62.
4. SUGAWARA T. « Digestion of maize sphingolipids in rats and uptake of sphingadienine by Caco-2 cells » 2003, *J. Nutr.* 133 : 2777-82.
5. MERRILL A.H. « Importance of sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism as components of animal diets », 1997, *J. Nutr.* 127 ; 830-3.
6. VESPER H. « Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition » 1999, *J. Nutr.* 129 ; 1239-50.
7. DUAN R.D. « Anticancer compounds and sphingolipid metabolism in the colon » 2005, *In vivo*, 19(1) : 293-300.
8. IMAIZUMI D.K. « Effects of dietary sphingolipids on levels of serum and liver lipids in rats » 1992, *Nutrition research*, vol. 12, n° 4-5, pp. 545-548.