

**Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de
l'allégation des denrées alimentaires contenant des
plantes destinées à la consommation humaine**

Le 27 février 2003

OBJECTIFS DU PRESENT DOCUMENT

L'objectif de ce document est d'**évaluer, en se fondant sur la réflexion scientifique d'experts pharmacognostes, nutritionnistes et toxicologues, les risques pour le consommateur liés à la consommation de denrées alimentaires (aliments et compléments alimentaires) à base de plantes**. En particulier, ce document pourrait alimenter les réflexions européennes initiées par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats-membres concernant les compléments alimentaires.

La réflexion s'est fondée sur le travail mené à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), et précédemment sous l'égide du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF).

Une étape importante du travail a consisté en une collecte et une analyse de données sur 19 plantes¹ d'intérêt pour l'industrie agro-alimentaire au travers de monographies détaillées, en relation avec les industriels. Une deuxième étape a été l'élaboration du présent document, en se fondant d'une part sur les données apportées en groupe de travail, et d'autre part sur les réflexions menées au sein de l'Afssa dans un groupe de travail d'experts pluridisciplinaires. Ce document constitue une synthèse des problématiques liées à la consommation de plantes en alimentation humaine.

A travers des exemples illustratifs, nous avons tenté de mettre en évidence les particularités et les difficultés spécifiques à ce domaine et nous proposons une démarche d'évaluation qui pourrait être appliquée à ces produits. **Tout en tenant compte des particularités propres aux plantes, cette démarche rejoint dans ses grandes lignes les principes généraux d'évaluation scientifique appliqués en alimentation humaine** : identification et caractérisation des risques, et évaluation de l'exposition sur le plan de la sécurité, intérêt en terme d'effet et démonstration de l'allégation.

¹ Alfalfa, ananas, aubépine, camu-camu, cyprès, echinacée, épilobe, eschscholtzia, fragon épineux, grande camomille, hamamélis, harpagophyton, kawa, passiflore, pissenlit, prêle, saule, trèfle rouge, valériane.

MEMBRES DU GROUPE DE REFLEXION

■ *Experts du Comité d'experts Nutrition Humaine*

M. le Professeur Robert Anton

Laboratoire de Pharmacognosie - Université Louis Pasteur - Strasbourg

M. le Professeur Jean-Louis Lamaison

Laboratoire de Pharmacognosie – Faculté de Pharmacie - Clermont-Ferrand

M. le Professeur Bruno Lesourd

Département de Gériatrie – Hôpital Nord - Cebazat

Mme Irène Margaritis

Laboratoire des Sciences du Sport – Faculté des Sciences du sport - Nice

■ *Expert du Comité d'experts Contaminants et Résidus physico-chimiques*

Mme Annick Pichard

INERIS – Verneuil en Halatte

■ *Experts hors Comités*

Mme le Docteur Mariette Gerber

Groupe d'Epidémiologie métabolique – INSERM –CRLC - Montpellier

M. le Professeur Joël Guillemin

Université François Rabelais- Tours

M. le Professeur Claude Moulis

Laboratoire de Pharmacognosie - Faculté des Sciences Pharmaceutiques - Toulouse

Représentants de l'Afssa

M. le docteur Jean-Louis Berta

Mme Marie-Hélène Louergue

Mme Isabelle Vanrullen

I - CONTEXTE GENERAL	7
II - DEMARCHE DE L'EVALUATION D'UNE PLANTE INTEGREE A L'ALIMENTATION DANS L'OBJECTIF D'EXPLOITER SON (SES) EFFET (S) PHYSIOLOGIQUE (S)	11
1. Evaluation de la sécurité intrinsèque de la plante, de ses composants, et du produit fini	11
A- Identification et caractérisation des dangers et des risques	11
1. <i>Au niveau de la plante</i>	13
2. <i>Au niveau de l'extraction</i>	13
B - Exposition et conditions de consommation ou d'emploi	13
C - Référentiels et particularités propres à l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes	14
D - Maîtrise de la qualité	15
E - Surveillance post-commercialisation et ré-évaluation	16
2. Evaluation de l'effet physiologique	16
A - Place du nutritionnel dans la physiologie de l'organisme	16
B - Séparation des états physiologiques et pathologiques- Principes de la démarche de l'évaluation de l'intérêt physiologique	18
C- Ce qui relève de la nutrition - Proposition	22
D- Proposition d'un principe de démarche pour l'évaluation de l'intérêt physiologique appliqué aux plantes	23
1. <i>Les entrées</i>	23
2. <i>Démonstration de l'effet</i>	23
3. Evaluation de l'allégation associée au produit fini	24
A - Les catégories d'allégations	24
1. <i>Principe de proportionnalité</i>	24
2. <i>Réflexions en cours au niveau européen</i>	25
B - Cohérence du libellé avec le degré de démonstration de l'effet allégué	25
CONCLUSIONS	27
ARBRE DE DECISION POUR L'EVALUATION	29
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXE 1 : plan d'une monographie	33
ANNEXE 2 : guide pour la constitution du dossier industriel pour la maîtrise de la qualité	35

L'alimentation est un déterminant majeur du maintien de l'organisme dans un état satisfaisant du point de vue de la santé et l'acquisition de cette connaissance a permis d'établir des recommandations nutritionnelles (1, 2). L'investigation des relations entre nutrition et santé met également en évidence les mécanismes moléculaires auxquels participent les nutriments. Il apparaît ainsi que l'interface de ces mécanismes avec le fonctionnement physiologique dépasse souvent la fonction de nutrition *stricto sensu*. Cette prise de conscience s'accompagne de nombreux développements autour du caractère fonctionnel des aliments et des nutriments. Des données expérimentales mettent aujourd'hui en évidence l'effet des nutriments et des constituants de l'alimentation sur un grand nombre de cibles biologiques. La démonstration du lien de causalité direct sur les pathologies majeures reste plus difficile à établir. En outre, des déterminants autres que l'état nutritionnel sont impliqués dans ces pathologies (tabac, alcool, activité physique, susceptibilité génétique, ...).

Ces développements s'accompagnent d'une forte expansion sur le marché des produits alimentaires à base de plantes mais le rationnel qui précède la mise sur le marché de ces produits déborde souvent et largement les logiques scientifiques et les nécessités de Santé publique requises pour les denrées alimentaires. Les produits disponibles sur le marché peuvent être soit nouveaux, soit issus de la phytothérapie mais ils sont alors sortis du cadre du système des produits de santé (formulation, présentation, indication, pharmacovigilance). L'analyse des risques liés à ces produits montre la nécessité de les encadrer avec rigueur. En outre, il importe de définir la place de ces produits en alimentation humaine.

Pathologie – Physiologie – Nutrition

Une première borne se trouve dans le consensus selon lequel les plantes dont l'intérêt se situe clairement sur le terrain de la pathologie doivent être exclues de l'alimentation. Par exemple, lors du travail mené en collaboration avec les industriels de l'agro-alimentaires, le fragon épineux ou petit houx (*Ruscus aculeatus* L.) n'a pas été retenu car il possède une activité anti-oedémateuse due à la présence des saponosides. Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* Cham.) n'a pas été retenu car l'effet qui pourrait lui être attribué est de type anxiolytique.

En fait, traditionnellement, l'emploi de plantes en alimentation humaine vise à couvrir les besoins nutritionnels de l'organisme (énergie, mais aussi vitamines, minéraux, etc. : éléments indispensables que l'organisme humain ne sait pas synthétiser). Pourtant, quelques plantes sont intégrées dans l'alimentation européenne classique dans un but non-nutritionnel : par exemple, si le café et le thé sont acquis au titre de denrées alimentaires, leur intérêt nutritionnel est limité et ce sont leurs vertus stimulantes qui sont revendiquées. Par ailleurs, des aliments conventionnels peuvent être consommés dans un objectif non-nutritionnel. Par exemple, l'action sur le transit du riz est classiquement utilisée en tant qu'adjuvant dans le traitement des diarrhées.

La consommation de plantes dans un objectif non nutritionnel (autre que la couverture des besoins qualitatif et quantitatif en éléments indispensables) peut être envisagée soit que les plantes soient incorporées dans un aliment, soit dans un complément alimentaire. La directive relative au rapprochement des législations des Etats-membres concernant les compléments alimentaires a été adoptée par le Parlement européen en 2002. Cette directive définit le cadre réglementaire du complément alimentaire. Elle donne des indications de portée générale et définit une liste positive pour les vitamines et les minéraux. **Le complément alimentaire se présente sous des formes uniquement pré-dosées** (gélules, flacon compte-gouttes, ...), comparables à celles employées dans le domaine du médicament. Le complément alimentaire constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances **ayant un effet nutritionnel ou physiologique**². Cependant, les dispositions précises concernant les nutriments et substances autres que les vitamines et

² définition du complément alimentaire au titre de la directive 2002/46/CE : source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seules ou combinées, qui sont commercialisées sous forme de doses, et dont le but est de compléter le régime alimentaire normal »

minéraux (plantes, fibres, acides gras, ...) seront définies ultérieurement, après analyse des spécificités et exigences propres à ces catégories de produits.

L'évaluation de la sécurité de consommation des plantes doit en effet prendre en compte certaines spécificités. De nombreux paramètres influent sur la composition du profil chimique du produit vendu ou consommé. La diversité des plantes en terme d'espèce, de variété, d'écotype, de chémotype, notamment liée aux pratiques culturales, rend disponible des plantes botaniquement très proches, mais présentant des compositions très différentes. De plus, le profil chimique présente une composition souvent complexe, dont les constituants ne sont pas toujours parfaitement connus. Outre la variabilité naturelle de la plante, les modes de présentation (plante entière, poudre de plantes, ...), de transformation de la plante fraîche en un extrait brut, puis d'extractions sélectives de certains constituants particuliers, sont susceptibles de conduire à des préparations très différentes en terme d'activités et de risques. Les notions de définition et d'identification botanique, ainsi que l'adéquation (spécificité, sensibilité, ...) des contrôles analytiques mis en œuvre, sont donc déterminants pour l'évaluation du risque.

Par ailleurs, l'existence même d'un effet physiologique de ces plantes peut induire des risques spécifiques, notamment en terme d'interactions avec les médicaments ou les nutriments indispensables.

L'évaluation du risque et des effets allégués

La démarche suivie pour l'évaluation doit permettre l'identification des dangers et la caractérisation du risque ; elle doit se fonder sur l'ensemble des données disponibles pour identifier les points d'alertes, en gardant présent à l'esprit qu'en terme de profil chimique, il existe un « continuum » de possibilités de compositions entre la plante, l'extrait brut, l'extrait sélectif, voire les constituants chimiques caractérisés et isolés (micro-constituants tels que polyphénols, phytostérols, phytoestrogènes, ...).

Dans le cas de micro-constituants³ plus ou moins purifiés, l'évaluation des risques et des effets allégués repose sur des études démonstratives conformes à l'approche classique développée pour des molécules isolées et chimiquement définies, notamment sur des études de toxicité et des études cliniques. A titre illustratif dans un domaine autre que celui des plantes, le lait est un mélange organique complexe consommé en alimentation humaine et des propriétés « apaisantes » lui sont souvent attribuées. Récemment, des études ont montré que le lait contient un petit peptide qui aurait des propriétés atténuant le stress. Ce peptide fait actuellement l'objet d'une évaluation fondée sur des études de sécurité, de tolérance et d'efficacité. De même, l'ananas est un fruit consommé en Europe. Un constituant caractérisé et extrait de ce fruit (la bromélaïne) est utilisé dans des médicaments actuellement sur le marché.

En revanche, les spécificités du « totum⁴ » de ces plantes limitent la possibilité de se fonder sur cette démarche. En effet, si les constituants chimiques essentiels sont en général bien définis par l'approche analytique, en revanche les essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques réalisés sur des plantes ou des préparations à base de plantes, sont parfois anciens et fragmentaires, voire inexistantes, et de toute façon d'interprétation délicate :

- en terme de méthodologie (randomisation et placebo absents, analyses statistiques déficientes, caractérisation du produit utilisé imprécise) ;
- en terme d'activité : les effets sont en général modérés et donc difficiles à mettre en évidence de façon significative ;
- en terme d'imputabilité d'un effet observé sur le totum à un ou des constituants de la préparation ;

³ micro-constituants : outre les macro-nutriments, les fibres, des vitamines et des minéraux, les végétaux renferment une variété de métabolites secondaires, dépourvus de valeur nutritionnelle *stricto sensu*, dont beaucoup de travaux établissent qu'ils pourraient avoir également un effet préventif sur certaines pathologies. Ces métabolites secondaires appartiennent à différentes familles : les composés phénoliques (en dehors des tocophérols), les caroténoïdes (en dehors des caroténoïdes provitaminiques A), les composés soufrés, ...

⁴ totum : ensemble des constituants d'une plante contribuant à l'activité attribuée à cette plante.

- enfin, les essais qui pourraient être réalisés sur une préparation ne sont pas nécessairement extrapolables à d'autres préparations (variabilité des constituants et de leurs teneurs).

Dans le domaine des plantes alimentaires, les limites inhérentes à la réalisation de ce type de démarche sont illustrées par la difficulté d'établir par les études épidémiologiques le lien entre fruits et légumes et effet bénéfique sur la santé, même si les méta-analyses parviennent à la conclusion d'un effet protecteur (2, 3).

La notion de tradition

Les connaissances concernant l'usage des plantes reposent pour beaucoup sur la tradition. La notion de tradition n'est pas nécessairement facile à définir, elle varie d'un pays à l'autre. Cependant, le Règlement⁵ relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients se réfère à ce concept lorsqu'il souligne que les méthodes traditionnelles de manipulation et de préparation du végétal peuvent prévenir les mauvaises utilisations ou les effets nocifs à court ou à long terme sur la santé, par exemple les effets imputables à des facteurs anti-nutritionnels/toxiques intrinsèques. Ce Règlement ajoute que l'on constate souvent que les précautions nécessaires se reflètent dans les habitudes régionales et culturelles correspondantes.

La prise en compte du caractère traditionnel établi peut constituer un moyen d'assurer une meilleure prévention des risques liés à l'emploi de plantes mal connues, voire toxiques, face à l'engouement actuel pour « l'exotisme » ou la « bonne mère nature ».

Comme indiqué précédemment, il n'est pas toujours aisé d'imputer à tel ou tel constituant les propriétés traditionnellement alléguées aux plantes. En revanche, la tradition apporte des informations tant sur le plan de la sécurité que de l'effet physiologique éventuel. Corroborée par des données expérimentales sur le « totum » et sur des constituants isolés, la tradition peut participer à établir un corpus/référentiel de connaissances, dans des domaines où les études cliniques sont peu nombreuses et difficiles à mettre en oeuvre sur un plan méthodologique.

La tradition doit cependant rester dans les limites de ce qu'elle apporte : un recul d'observations *a priori* acquises de manière empirique, initialement sans fondement scientifique rigoureux. Elle ne peut donc en aucun cas être assimilée en terme de démonstration aux données apportées par une étude expérimentale selon les critères actuels.

De plus, la tradition ne permet pas de se prémunir contre des risques émergents nouveaux liés à des modifications récentes de l'environnement du consommateur, tant sur le plan alimentaire (nouveaux aliments et ingrédients) que thérapeutique. Ainsi, il est apparu récemment que le millepertuis, plante médicinale traditionnelle utilisée en tant que médicament notamment dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires, présente des interactions avec d'autres médicaments, notamment la digoxine, la théophylline, les anti-vitamines K, la ciclosporine, des contraceptifs oraux (4) et des anti-rétroviraux (4, 5). De même, des études rapportent des effets de l'ail sur le cytochrome P450, qui pourraient modifier la biodisponibilité de nombreux médicaments, notamment certains anti-viraux (6, 7, 8). Il ne s'agit pas d'effets toxiques qui pourraient remettre en cause l'usage alimentaire de l'ail, mais d'effets qui pourraient conduire à énoncer des recommandations pour éviter des interférences médicamenteuses.

Des effets indésirables, parfois graves, liés à l'utilisation de plantes, sont régulièrement rapportés. Leur survenue, observée le plus souvent dans des situations de confusions de plantes (sur le nom ou sur l'espèce), mais aussi pour des plantes bénéficiant d'un recul d'utilisation traditionnelle (germandrée petit chêne *Teucrium chamaedris* L.), nécessite d'accorder une grande vigilance dans l'évaluation des préparations à base de plantes, vigilance qui doit être toute particulière dès que l'on s'écarte d'un usage traditionnel bien établi. L'absence d'effets indésirables observés pour

⁵ Règlement (CE) 258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients

une plante d'usage traditionnel mais d'utilisation restreinte doit ainsi notamment être pondérée par l'incertitude quant à la possible mise en évidence d'un effet nocif dès lors que le niveau de consommation de cette plante augmenterait fortement.

Au niveau national⁶, la prise en compte du caractère traditionnel a fait l'objet depuis plus de 20 ans d'une réflexion ayant conduit à l'élaboration d'une procédure pour l'enregistrement des médicaments à base de plante.

Au niveau communautaire, l'évaluation de ce caractère traditionnel est actuellement placée au centre de l'enregistrement simplifié pour les médicaments à base de plantes⁷. Un délai de 30 ans d'utilisation du produit au sein de la Communauté européenne pourrait conférer le caractère traditionnel à un produit. La difficulté de vérifier parfois la fiabilité des informations sur l'usage à l'extérieur de la Communauté pour conclure à l'efficacité et à la sécurité du produit est soulignée.

Enfin, pour informer pleinement le public des caractéristiques particulières de ce type de médicaments traditionnels à base de plante, une mention serait obligatoire sur l'étiquetage, la notice et toute publicité, selon laquelle le produit est un médicament traditionnel à base de plantes, dont l'efficacité n'a pas été cliniquement démontrée.

La diversité des situations et des éléments à prendre en compte montre donc qu'il est déterminant, avant d'envisager l'utilisation d'une plante en alimentation humaine, d'en évaluer les risques et les impacts sur l'organisme (effet nutritionnel, physiologique, santé, selon une échelle de valeur) par une approche nécessairement détaillée, fondée sur une revue exhaustive et une analyse des données disponibles dans les domaines de :

- la caractérisation botanique et chimique,
- la tradition d'emploi,
- l'expérimentation pharmaco-toxico-clinique,
- la pharmacovigilance/toxicovigilance,
afin d'identifier les points d'alertes éventuels.

Cette démarche a été mise en œuvre à titre expérimental sur plusieurs plantes par l'établissement de monographies à partir de l'analyse des données collectées (la trame des monographies est présentée en annexe 1).

⁶ Cahiers de l'agence, Afssaps (9).

⁷ Proposition de directive du parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plante 2002/0008 (COD).

L'enregistrement simplifié est conçu pour établir un cadre législatif harmonisé pour les médicaments traditionnels à base de plantes. Cette catégorie de produit concerne des médicaments anciens pour lesquels une littérature scientifique publiée suffisante n'est pas disponible pour démontrer un « usage médical bien établi ». mais dont l'usage traditionnel autorise des conclusions fiables quant à la sécurité et à l'efficacité.

DEMARCHE DE L'EVALUATION D'UNE PLANTE INTEGREE A L'ALIMENTATION DANS L'OBJECTIF D'EXPLOITER SON (SES) EFFET (S) PHYSIOLOGIQUE (S)

(voir l' arbre de décision pour l'évaluation page 29)

Tout en prenant en compte les spécificités liées aux plantes, la démarche d'évaluation devrait rejoindre dans ses grandes lignes les principes généraux d'évaluation scientifique appliqués en alimentation humaine, *i.e.* identification et caractérisation des risques et évaluation de l'exposition sur le plan de la sécurité, niveau d'allégation d'un effet physiologique proportionnel au niveau de démonstration.

Ainsi, toute position sur une plante à intégrer dans l'alimentation dans l'objectif d'exploiter son (ses) effet (s) physiologique (s) devrait répondre à une double exigence de sécurité et de santé publique : la démarche d'évaluation doit donc intégrer à la fois le souci de la sécurité optimale du consommateur et l'intérêt physiologique lié à la consommation de la plante. En outre, l'association d'une allégation sur un effet physiologique à un produit à base de plantes devrait être cohérente avec l'intérêt physiologique reconnu à cette plante. Le fondement de l'allégation doit être démontré par des données adéquates.

1. EVALUATION DE LA SECURITE INTRINSEQUE DE LA PLANTE, DE SES COMPOSANTS, ET DU PRODUIT FINI

A) Identification et caractérisation des dangers et des risques

L'évaluation de la sécurité de consommation des plantes dans un objectif physiologique est d'autant plus cruciale que ces produits (i) ne sont pas indispensables au maintien en bonne santé, et (ii) sont utilisés dans un objectif d'amélioration de l'état de santé.

Cette évaluation doit prendre en compte les spécificités propres aux plantes. Ces spécificités de caractérisation de la plante elle-même et de ses préparations sont en effet souvent étroitement corrélées à des profils chimiques variables, parfois très différents, déterminants sur le plan des risques et de l'effet physiologique. Les facteurs de risque suivants peuvent être cités :

1. Au niveau de la plante

▪ L'identification de la plante

Le profil chimique peut varier en fonction de l'espèce, de la sous-espèce, de la variété, de l'hybride, voire du chémotype. L'identification de la plante impose de connaître sa dénomination internationale comportant les noms de genre et d'espèce en latin, complétés par le nom de l'auteur et éventuellement par la variété. Ces éléments sont de première importance, notamment lorsque des espèces voisines plus toxiques peuvent être confondues avec la plante en question. Ainsi, les fruits du badianier de Chine (*Illicium verum* Hook. f.) renferment une huile essentielle dont le constituant majoritaire est le E-anéthole et ne présentent guère de toxicité. Ses follicules sont traditionnellement consommés, notamment en Europe, mais en décembre 2001 des cas de convulsions ont été rapportés chez des personnes ayant absorbé des infusions ou des préparations (vin chaud ...) à base de badiane et ce en raison d'une substitution de cette plante par les fruits du badianier du Japon (*Illicium anisatum* L.), dont le fruit et les graines accumulent certaines lactones sesquiterpéniques à propriétés convulsivantes.

Des substitutions peuvent également provenir de situations de confusion. Les plantes chinoises font l'objet d'une forte demande sur le marché. En janvier 2001, des décisions d'interdiction ont ainsi été prises à l'encontre des Aristolochiaceae à la suite d'accidents néphrotoxiques (dus à la présence d'acides aristolochiques), avec parfois la nécessité de greffes rénales ; ces accidents ont été générés par une confusion entre le nom chinois de *Stephania tetrandra* et une autre espèce, *Aristolochia fangchi*, dont la dénomination chinoise est proche.

- **La nature de l'organe**

Pour une même plante, la composition des constituants peut varier sur le plan qualitatif et quantitatif en fonction de l'organe considéré. Ainsi, les écorces de quinquina biosynthétisent des alcaloïdes à noyau quinoléique comme la quinine, alors que les feuilles accumulent des alcaloïdes à structures indoliques (cinchonamine ...) dont les propriétés sont différentes. Les constituants toxiques peuvent être également présents en concentration plus élevée dans certaines parties de la plante qui ne sont pas traditionnellement consommées. C'est notamment le cas de la pomme de terre, où des glycoalcaloïdes toxiques (type solanine) sont biosynthétisés dans les feuilles, les fruits, les fleurs et les germes, mais très peu présents dans les parties superficielles des tubercules qui, en outre, sont éliminées par la pratique empirique de l'épluchage.

- **La provenance**

Les racines des ginsengs originaires du Japon, de Chine ou de Corée ou de ceux cultivés en Amérique du Nord, possèdent des taux et des profils en ginsénosides différents. L'état sauvage et les conditions de culture ainsi que les facteurs environnementaux jouent un rôle non négligeable, à la fois sur les aspects qualitatifs mais aussi quantitatifs des ginsénosides présents. Il en est de même pour la teneur des racines d'une plante jeune qui peuvent atteindre 10 fois le taux des ginsénosides présents comparativement à la racine primaire, âgée de 6 à 8 ans, et que seul l'empirisme avait sélectionné dans la médecine chinoise. L'on voit avec cet exemple *a priori* contradictoire que l'aspect quantitatif des constituants triterpéniques n'est pas le seul facteur intéressant, mais que l'aspect qualitatif a également un sens.

- **La période de récolte :**

Le taux des dérivés 1,8-dihydroxyanthracéniques présents dans les rhizomes de rhubarbe n'est pas constant au cours de la période végétative. Ainsi, les hétérosides anthraquinoniques laxatifs s'accumulent surtout en hiver, alors qu'au cours de l'été, les hétérosides anthroniques à effet purgatif apparaissent en plus grande quantité. L'âge de la plante peut également intervenir.

- **La conduite de la culture**

Dans des situations où la plante est agressée (insectes, ...), des synthèses de molécules spécifiques peuvent se produire.

- **Le traitement de la plante**

Le mode de séchage peut faire intervenir certains systèmes enzymatiques pouvant notamment hydrolyser les hétérosides primaires en aglycones. D'une façon générale, les hétérosides sont physiologiquement plus actifs que les aglycones, qui subissent d'emblée une détoxification via le cycle entéro-hépatique. En effet, les fractions osidiques ont une fonction de transport et augmentent la solubilisation des principes actifs, ce qui modifie leur biodisponibilité. Dans certains cas, au contraire, l'intervention de certaines enzymes (β -glucosidase ...) favorise l'apparition de composés à propriétés physiologiques marquées. C'est le cas du vanilloside présent dans la « gousse » verte de vanille qui est dépourvu de caractère organoleptique et qui doit être transformé au cours d'une maturation en vanilline, qui est le constituant dont l'arôme est bien connu.

Le mode de « débactérisation » joue également un rôle important : l'utilisation des rayonnements ionisants au-delà de 10 kGY peut amener des modifications des principes actifs, principalement des hétérosides et des polysaccharides qui peuvent être scindés et qui peuvent ainsi perdre une partie de leurs propriétés physicochimiques. C'est le cas bien connu des mucilages qui perdent leur pouvoir gonflant et par conséquent leur effet sur le transit intestinal.

La quantité d'eau résiduelle dans la plante est également un facteur important de dégradation potentielle et/ou de développement bactérien ou de moisissures.

- **Les contaminants d'origine externe**

En dehors des variations du profil chimique du totum qui proviennent de la constitution et des évolutions naturelles de la plante, diverses contaminations peuvent intervenir.

Ainsi, les conditions de stockage peuvent favoriser l'apparition de moisissures (élaboration de stérols, mycotoxines, ...), et le développement microbiologique. Par ailleurs, l'évolution des pratiques culturales peut entraîner des modifications dans la nature et les teneurs en certains contaminants (issus de pesticides notamment), modifiant ainsi le risque lié à la toxicité d'extraits sélectifs.

2. Au niveau de l'extraction

Différents types d'extraction peuvent être appliqués à la matière première.

La nature du solvant utilisé joue un rôle essentiel, en sélectionnant des gammes de produits lipophiles et/ou hydrophiles, donc d'activités différentes. Des paramètres comme l'intensité du broyage préalable, la durée d'extraction, la température, sont primordiaux. Ainsi, si la température est trop élevée, les hétérosides précurseurs de l'acide salicylique antalgique *in vivo*, et présents dans les sommités fleuries de reine des prés, peuvent être partiellement détruits.

De nouveaux modes d'extraction ont fait leur apparition, comme ceux impliquant l'utilisation des gaz supercritiques. Dans ces conditions d'extraction spécifique, il est tout à fait concevable que certains constituants toxiques puissent être éliminés ou au contraire extraits sélectivement. C'est notamment le cas de la thuyone, cétone monoterpénique neurotoxique présente dans les sommités fleuries d'absinthe et qui peut être absente de l'extrait obtenu par CO₂ supercritique ; celui-ci, au contraire, concentrera les principes amers non toxiques et caractéristiques de cette plante.

Enfin, il est particulièrement important de prendre en compte la tradition, sorte de sagesse populaire, qui, au cours des siècles, a choisi ou éliminé certains types de préparations en raison de leur activité physiologique et de leurs caractéristiques organoleptiques notamment l'amertume.

Si l'on avait continué d'utiliser le mode d'utilisation traditionnelle, c'est-à-dire l'infusion de germandrée, pratiquement dépourvue de diterpènes lactoniques lipophiles, aucun cas d'hépatite cytolytique aiguë n'aurait vraisemblablement été observé. C'est le recours à l'usage non traditionnel de la poudre qui a engendré ces accidents.

Remarquons aussi que les teintures traditionnelles utilisées en thérapeutique sont préparées à partir d'alcool de degrés alcooliques variables, dont la balance hydrophile/lipophile est intéressante pour extraire les principes actifs d'une plante donnée. En effet, l'alcool se situe à un carrefour de polarités, qui à la fois sélectionne des composés hydrophiles et lipophiles, ce qui a pour conséquence de fournir une préparation rassemblant les constituants pharmacologiquement les plus actifs (hétérosides, alcaloïdes, lignanes ...).

B. Exposition et conditions de consommation ou d'emploi

Le niveau d'exposition est un élément fondamental de toute évaluation du risque. Il est particulièrement pertinent à prendre en compte dans le secteur alimentaire au regard de la diffusion potentielle de ces produits à très grande échelle par rapport à la diffusion dans un secteur pharmaceutique notamment. Or l'apport additionnel de substances actives par supplémentation d'aliments ou par compléments alimentaires modifie l'exposition des consommateurs.

Pour les plantes médicinales d'usage traditionnel en Europe, un élargissement de leur utilisation à travers l'alimentation courante et les compléments alimentaires est susceptible d'augmenter l'apport de substances actives dans certains groupes de population, notamment chez les forts consommateurs. Ces modifications peuvent également induire chez certains individus présentant

une susceptibilité particulière des effets indésirables inattendus (dont des manifestations allergiques).

D'autres plantes ayant une action physiologique peuvent être traditionnellement consommées sous forme d'épices, d'arômes ou d'aromates. Pour les arômes qui pour leur grande majorité correspondent à des molécules chimiques identifiées, l'évaluation des risques liés à leur utilisation fait état d'études toxicologiques et d'exposition qui permettent, suivant les procédures de bonnes pratiques d'utilisation, de s'assurer qu'aux doses employées dans les aliments, ces arômes ne présentent pas de risques sanitaires. En revanche, pour les épices et les aromates, qui sont des mélanges complexes, leur évaluation toxicologique n'est pas courante car elle s'avère beaucoup plus compliquée.

Qu'il s'agisse d'épices, d'aromates, ou d'aliments courants, la présentation d'un produit sous forme brute intègre des caractéristiques gustatives qui contribuent à la régulation de la prise alimentaire. Or ce paramètre disparaît dans les conditionnements définis pour des compléments alimentaires (gélules, ...), entraînant ainsi une augmentation importante possible de la quantité ingérée et de la fréquence de consommation par rapport à l'alimentation courante.

Des enquêtes de consommation et des études de simulation d'apport seront donc nécessaires pour vérifier que les consommateurs ne sont pas exposés à des doses entraînant des risques pour leur santé.

En outre, le mode de consommation traditionnel peut interférer sur la composition chimique de l'aliment. C'est le cas bien connu de certaines variétés du manioc qui renferment un hétéroside cyanogène (linamaroside) dans les parties externes du tubercule et qui est éliminé par son mode traditionnel de préparation. Les cyanures volatils sont en effet détruits lors de la fabrication de la fécule, puis par chauffage, ce qui diminue les risques de goitre observés dans certaines régions d'Afrique et qui sont dus à l'activité antithyroïdienne des thiocyanates issus du métabolisme des cyanures.

Au cours de la cuisson, les macro- et micro-constituants d'une plante subissent des modifications physico-chimiques qui peuvent modifier le risque lié à la consommation de la plante. Ainsi, le caractère allergène du tubercule de pomme de terre, lié à une protéine abondante, la patatine, disparaît avec la cuisson.

Les effets matrices peuvent également intervenir. Ils sont difficiles à prédire lorsque la plante est incorporée dans un autre aliment complexe et non plus consommée seule.

Enfin, le mode de préparation peut modifier la bio-disponibilité des constituants (hydrolyse des hétérosides, modification des structures, accessibilité aux enzymes, ...).

C. Référentiels et particularités propres à l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes

1) Champs d'application

La stratégie d'application développée doit s'appliquer à toutes les situations, que la plante soit d'origine alimentaire ou médicinale, que la composition du produit fini soit proche de la plante à l'état brut ou s'en éloigne par les processus d'extraction mis en œuvre.

2) Usage traditionnel

L'usage traditionnel de certaines plantes doit être considéré, à travers la caractérisation précise du recul d'utilisation en terme de durée et d'amplitude, des usages traditionnellement allégués et du bien-fondé de leur corrélation aux constituants connus de la plante ainsi que des spécificités d'utilisation dans les usages traditionnels (partie utilisée, modes de préparation, ...).

4) Constitution d'un corpus référentiel des connaissances disponibles

Les données issues de la tradition peuvent mettre en évidence des éléments concernant d'une part la sécurité et d'autre part l'intérêt physiologique.

L'évaluation de la sécurité et de l'intérêt physiologique doit également se fonder sur les données expérimentales disponibles. Ces données incluent des études *in vitro* et *in vivo* toxicologiques, pharmacologiques, des études cliniques, et des données de pharmacovigilance lorsqu'elles existent. *L'intérêt, la possibilité et les modalités d'établissement d'une dose sans effets indésirables chez l'animal ou chez l'homme doivent être discutés.*

En terme d'innocuité, les points d'alerte doivent être identifiés. Ces points d'alerte concernent notamment la toxicité avérée ou potentielle de certains constituants, l'existence d'effets indésirables rapportés, les contre-indications éventuelles, les interactions médicamenteuses connues, les risques liés à des formes galéniques, et les interrogations liées à l'allégation.

4) Ecart entre les conditions d'emploi traditionnelles et les conditions d'emploi du produit fini

Le corpus établi constitue un référentiel à partir duquel on peut mesurer l'écart entre les conditions d'emploi traditionnelles et les conditions d'emploi du produit fini.

Plus le produit fini s'écarte de l'utilisation alimentaire traditionnelle (poudre de plante, extraits plus ou moins sélectifs, ...), plus grande doit être l'attention portée à la collecte de données démonstratives de l'absence de risque et de l'intérêt physiologique. Le mode d'utilisation traditionnel doit donc être examiné plante à plante et la composition qualitative et quantitative du produit fini devra être comparée à celle des produits d'usage courant. Dans le cas où la préparation serait très éloignée, l'industriel devrait notamment justifier de l'innocuité du produit par un argumentaire démonstratif et un dossier toxico-pharmacologique adapté.

5) Cas des micro-constituants chimiquement définis

La stratégie d'évaluation communément appliquée à toute molécule ou groupe moléculaire chimiquement défini devrait être adoptée pour les micro-constituants issus de plantes (démonstration de l'innocuité et de l'efficacité par des études expérimentales toxicologiques et cliniques). Cependant, lorsque les micro-constituants sont isolés à partir d'une plante et non synthétisés, la question se pose du niveau d'extraction à partir duquel le produit fini peut être considéré comme un micro-constituant isolé (95% ? 97 % ? 99% ?), les autres constituants naturels devenant des contaminants ...

D. Maîtrise de la qualité

Le professionnel doit apporter la preuve qu'il maîtrise les éléments de risque mis en lumière dans les pages précédentes. Il est indispensable qu'il définisse avec rigueur l'identification de la matière première (caractéristiques botaniques, organe, origine géographique), le procédé de transformation et les conditions de production jusqu'au produit fini ainsi que la nature de ce produit. Le principe et les modalités d'application d'une démarche d'analyse des points critiques pour leur contrôle (Hazard Analysis Control Critical Point – HACCP) devraient être approfondis. Enfin, une standardisation de la qualité de la matière première et de la mise en œuvre des procédés jusqu'au produit fini est indispensable pour assurer la reproductibilité des données relatives au produit sur lesquelles se fonde l'évaluation.

Les différentes étapes de l'obtention de la plante, de la préparation et du produit fini doivent être clairement énoncées. Ces étapes conditionnent la qualité du produit fini, dans la mesure où la composition qualitative et quantitative peut se trouver affectée au cours des opérations effectuées. La nature du produit fini et ses caractéristiques doivent également être clairement définies. Cette caractérisation peut s'appuyer sur des ouvrages de références sur le plan de la qualité, tels que la Pharmacopée européenne (voir annexes 2).

E. Surveillance post-commercialisation et ré-évaluation

Cette surveillance, selon le principe de la pharmacovigilance dans le domaine des médicaments, **doit accompagner la commercialisation de tout produit comportant des substances physiologiquement actives et qui seront potentiellement l'objet d'une utilisation large et parfois prolongée par une population non homogène**. Elle se justifie pleinement dans le contexte d'évolution des consommations de ces produits vers le domaine alimentaire, d'une part en raison de la sur-exposition possible de certains individus, d'autre part en raison de l'augmentation de la capacité à recueillir d'éventuels effets indésirables de faible incidence qui n'auraient pas été mis en évidence jusqu'alors, même dans le contexte actuel de la pharmacovigilance.

2. EVALUATION DE L'EFFET PHYSIOLOGIQUE

La notion d'effet physiologique est inscrite dans la directive relative aux compléments alimentaires qui définit cette denrée alimentaire comme « une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant **un effet nutritionnel ou physiologique**, seules ou combinées, qui sont commercialisées sous forme de doses, et dont le but est de compléter le régime alimentaire normal ». Dès lors, « l'effet physiologique » constitue une porte d'entrée réglementaire des produits sur le marché, et l'on peut se demander quelle est sa signification sur le plan scientifique.

A. Place du nutritionnel dans la physiologie de l'organisme

➤ La frontière entre « nutritionnel » et « physiologique »

La frontière implicite entre ce qui relèverait du « nutritionnel » et du « physiologique » apparaît être simpliste sur le plan scientifique car ce qui est nutritionnel ne peut pas être dissocié de la physiologie.

Les nutriments interviennent selon un aspect énergétique et/ou un aspect non énergétique, sur le plan structurel et dans les diverses fonctions de la physiologie de l'organisme. Les exemples pourraient être multipliés à l'infini. Ainsi :

Les lipides apportent en moyenne 9Kcal/g, ils interviennent également sur le plan structurel (composition, fluidité des membranes), et dans diverses fonctions de l'organisme : la fonction immunitaire (en tant que précurseur des prostaglandines ...), la fonction hormonale en tant que précurseur de certaines hormones sexuelles, etc.

Pour leur part, la majorité des micro-nutriments n'intervient pas sur le plan énergétique mais uniquement sur la physiologie de l'organisme. Ainsi par exemple, la vitamine D intervient principalement dans le maintien du pool calcique osseux. La fonction de cette « hormone calciotrope » est médiée par des effets qui font intervenir des mécanismes physiologiques aussi variés que l'absorption intestinale, la réabsorption rénale, la différenciation cellulaire (différenciation des myocytes et des ostéoclastes), ou le contrôle de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne. De plus, d'autres activités biologiques de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 sont observées *in vitro* et *in vivo* : sur la fonction de reproduction chez l'animal, sur le contrôle de certaines sécrétions hormonales, dans la synthèse de régulateurs locaux du système nerveux central, sur les cellules du système immunitaire.

Les besoins en un nutriment sont d'ailleurs définis comme « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien (ou maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie) comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation » (1). La détermination de la valeur de l'apport nutritionnel conseillé (ANC) pour un nutriment donné se fonde notamment sur la caractérisation des fonctions métaboliques et sur les effets d'apports non optimaux du nutriment ainsi que sur les effets sur la santé.

➤ **Liens entre la science de la nutrition et les sciences couvrant les divers domaines de la physiologie et de la physiopathologie.**

D'un point de vue historique, il peut être observé que la science de la nutrition nourrit des liens privilégiés avec certains domaines de la physiologie et/ou de la physiopathologie.

Ces liens sont en rapport avec l'implication déterminante de facteurs nutritionnels dans le développement de la pathologie (obésité, diabète, etc).

Les domaines cardiovasculaires et digestifs sont sans doute les branches scientifiques où les échanges avec la nutrition sont les plus riches, étudiés, et reconnus. Pour sa part, le lien entre alimentation (notamment les facteurs nutritionnels) et cancer émerge depuis une dizaine d'années.

La physiologie et la pathologie relative à certains organes et fonctions sont également connectées à la nutrition, soit que des hypothèses fortes existent mais que le sujet soit plus distant des préoccupations traditionnelles de la nutrition (nutrition et santé de l'œil (10, 11, 12)), soit que les hypothèses soient encore faiblement étayées ou sujet à de fortes controverses (troubles de la ménopause, hypertrophie prostatique, ...).

➤ **Les constituants**

Les facteurs liés à l'évolution ont peu à peu façonné deux types distincts de métabolites végétaux :

- le métabolisme primaire élabore principalement les macronutriments - glucides (dont les fibres), lipides, protéines - et certaines vitamines. Ces substances, qui sont nécessaires pour la vie de la plante, sont également utilisées dans la base classique du régime alimentaire de l'Homme.

- le métabolisme secondaire biosynthétise d'autres substances dont la nature dépend à la fois de l'espèce végétale considérée, mais aussi de divers paramètres (partie de la plante concernée, influence des facteurs écologiques ...). Certains de ces métabolites, comme les polyphénols par exemple, ont une distribution relativement large et sont notamment présents dans les parties aériennes de la plante exposées aux rayons UV. Ces substances sont largement consommées par l'homme car elles sont aussi présentes dans les fruits et les légumes. De nombreux travaux scientifiques y font référence, posant clairement l'hypothèse de leur impact sur la santé. Diverses études épidémiologiques ont mis en évidence une relation inverse entre la consommation *per capita* de fruits et de légumes et le risque de cancer : dans l'état actuel des connaissances, on peut dire avec certitude qu'une consommation importante de fruits et de légumes (plus de 400 g/j) assure une réduction du risque de développer certains cancers (3). Si les anti-oxydants ont d'abord été suspectés d'être le support de cet effet protecteur, les résultats des études d'intervention récentes montrent les limites de cette hypothèse pour un composé considéré isolément (13, 14, 15). Diverses hypothèses, dont celle relative au rôle des nombreux micro-constituants présents dans les fruits et légumes sont actuellement émises pour expliquer les différences observées entre les études d'intervention et les études d'observation (3), ouvrant de nouvelles voies de recherche en matière de prévention. L'identification de ces micro-constituants biologiquement actifs, de leur bio-disponibilité et de leurs mécanismes d'action devra être approfondie par de nouvelles études ; les polyphénols, les glucosinolates (présents dans les Crucifères), les composés soufrés des *Allium* sp., et les monoterpènes font ainsi l'objet de nombreux travaux.

Ces substances sont parallèlement et depuis longtemps utilisées dans des médicaments traditionnels pour des indications thérapeutiques variées. C'est ainsi que les tanins par exemple sont présents en quantité notable non seulement dans le vin, mais aussi dans des plantes comme l'hamamélis, dont l'écorce est traditionnellement recherchée pour ses propriétés vasoconstrictrices et préconisée dans des pathologies légères comme les jambes lourdes ... Les anthocyanes accumulés dans les fruits de myrtille, de cassis, voire dans les feuilles de vigne rouge, sont également préconisés dans les troubles vasculaires (pétéchies, ecchymoses ...). Il en est de même pour certaines formes coumariniques présentes dans les parties aériennes du mélilot. Enfin, les flavonoïdes comme certains hétérosides du quercétol et du kaempférol sont souvent considérés, au moins en partie, comme responsables de l'effet antispasmodique des infusions de camomille par exemple.

Les iridoïdes de la gentiane, de la centaurée, du ményanthe stimulent les sécrétions gastriques, d'où cette sensation de faim (leur emploi est d'ailleurs préconisé dans les apéritifs), qui peut être à l'origine d'un « mieux-être » et notamment d'un effet antiasthénique, voire d'une prise de poids. D'autres iridoïdes comme ceux de la valériane sont considérés comme des neurosédatifs. Enfin, la classe des mono- et des sesquiterpènes présents dans la plupart des plantes aromatiques possède des propriétés sur la santé plus diversifiées.

Ces quelques exemples mettent en relief l'existence ***d'une possible zone d'interface où certains constituants sont présents à la fois dans les plantes alimentaires, mais aussi dans certaines plantes utilisées en phytothérapie***, le profil chimique de la préparation pouvant s'éloigner graduellement de celui caractérisant la composition en macro et micronutriments des aliments courants.

Un cas extrême concerne la classe des alcaloïdes qui sont à la fois à l'origine de lignées de médicaments mais qui incluent également des alcaloïdes de portée pharmacologique plus modeste contenus par exemple dans le boldo, le fumeterre, le genêt ... le laurier commun (laurier sauce).

B. Séparation des états physiologiques et pathologiques

La frontière entre activité thérapeutique et effet physiologique, même si elle n'est pas toujours facile à cerner, doit être gardée à l'esprit avec vigilance.

La définition du médicament, donnée dans la directive 2001/83/CE instituant un cadre communautaire relatif aux médicaments à usage humain, est la suivante : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament ».

S'il est très clairement admis qu'un composé démontrant ou présenté comme possédant des propriétés curatives, relève clairement et uniquement du domaine du médicament, d'autres points de la définition du médicament sont aujourd'hui débattus aux niveaux national, européen, et international pour ce qui est de leur application. Ces débats, enrichis par l'évolution de la recherche médicale et scientifique, témoignent de la difficulté à positionner la frontière qui sépare un état physiologique d'un état pathologique.

Pour plusieurs pathologies, des seuils définissant la normalité et la pathologie sont déterminés et régulièrement revus. Cependant dans certains cas, des zones d'incertitudes demeurent : ainsi pour l'hypertension artérielle, l'ANAES (16) définit qu'une pression artérielle systolique de 160-mmHg correspond à un état hypertendu, et que des valeurs de 140- mmHg correspondent à un état normotendu, laissant donc une zone grise comprise entre 140 et 160 mmHg.

Pour considérer cette zone floue entre état physiologique et état pathologique, l'approche consiste à considérer les éléments qui permettent de caractériser l'état physiologique par rapport à l'état pathologique, et à poser des bornes, en parallèle, au moyen de marqueurs indiquant le franchissement des seuils considérés comme relevant de la pathologie.

Quelques éléments majeurs peuvent être considérés pour caractériser ce qui relève d'un état physiologique.

➤ **les fonctions normales de l'organisme**

La physiologie est définie comme la science qui étudie les fonctions, généralement normales, et les propriétés des organes et des tissus des êtres vivants (17).

L'intervention des denrées alimentaires dans les fonctions de l'organisme est évidente pour certaines fonctions (digestive par exemple), admise ou discutée pour d'autres. Cet aspect a été envisagé précédemment.

La définition du médicament fait en effet référence aux fonctions physiologiques de l'organisme (restauration, correction, modification). Le rôle des nutriments sur les fonctions de l'organisme selon ces trois voies peut être discuté : le rôle préventif d'un apport nutritionnel satisfaisant vis à vis de l'apparition de certaines pathologies est aujourd'hui reconnu (2) montrant ainsi que la nutrition est un déterminant de leur prévention.

➤ **l'état physiologique inclut une certaine variabilité inter- et intra-individuelle qui n'est pas lié à un caractère pathologique**

Le contrôle de cette variabilité en dehors du champ de la pathologie est intégré par l'homéostasie, c'est à dire la tendance pour un individu à maintenir ou à rétablir l'équilibre de ses propres constantes physiologiques, en particulier celles du milieu intérieur, malgré les perturbations externes.

➤ **Des états physiologiques qui évoluent pour un même individu**

L'organisme évolue à travers des états physiologiques qui varient de façon cyclique (sur 24h par exemple), ou sur la durée de la vie. Le caractère physiologique ou pathologique de certaines situations peut ainsi être discuté : le sommeil est un état physiologique mais quelle est la marge à partir de laquelle les troubles du sommeil doivent être considérés comme pathologiques ? La même question peut être posée pour le stress. Le vieillissement pose des questions un peu différentes : cette évolution est normale pour l'organisme, mais peut on envisager que certains troubles liés à son développement puissent être mieux vécus grâce à l'usage de produits ayant un effet bénéfique sur la physiologie de l'organisme ?

➤ **Les troubles fonctionnels (symptômes)**

Sur la base des analyses médicales actuellement disponibles, les troubles fonctionnels (symptômes) ne peuvent pas toujours être considérés comme relevant de la pathologie. Une action sur ces symptômes pourrait-elle alors se situer plutôt à un niveau physiologique ?

A titre d'exercice, il a été procédé à partir des indications thérapeutiques listées actuellement dans le Cahier de l'Agence relatif aux médicaments à base de plantes (9), à un essai de distinction de celles qui relèveraient plutôt de la pathologie ou plutôt de la physiologie (Tableau I).

Dans le cadre de ce tableau à vocation illustrative, notons que certains des libellés pourraient être rapprochés simultanément de symptômes fonctionnels et de pathologies (par exemple le deuxième item du tableau I- b inclut « fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies").

Tableau I : indications actuellement retenues dans les cahiers de l'Agence : exercice de distinction du caractère pathologique ou physiologique des symptômes auxquels se rapporte le libellé (9)

I-a : Indications relevant clairement de la pathologie (symptômes)

Traditionnellement utilisé (i) dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes ; (ii) dans la symptomatologie hémorroïdaire

Information du public : Traditionnellement utilisé en vue de diminuer les sensations de jambes lourdes ou les troubles hémorroïdaires.

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les diarrhées légères. Attention : toute diarrhée importante expose au risque de déshydratation, surtout chez le nourrisson et l'enfant de moins de 30 mois et nécessite une consultation urgente du médecin.

Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses.

Traditionnellement utilisé dans les états fébriles et grippaux

Information du public : Traditionnellement utilisé en cas de fièvre légère et d'état grippal.

Traditionnellement utilisé comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)

Information du public : Traditionnellement utilisé en cas de douleurs (maux de tête, douleurs dentaires)

Traditionnellement utilisé dans la prévention des céphalées

Information du public : Traditionnellement utilisé dans la prévention des maux de tête.

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les toux bénignes occasionnelles. Attention : si la toux persiste, consulter le médecin.

Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes

Information du public : Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes. Attention : si la toux persiste, consulter le médecin.

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les manifestations articulaires douloureuses, tendinites, foulures

Traditionnellement utilisé comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins

Information du public : Traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant des troubles urinaires bénins.

Traditionnellement utilisé comme adjuvant dans les troubles de la miction d'origine prostatique

Information du public : Traditionnellement utilisé comme adjuvant dans les troubles de la miction d'origine prostatique.

A n'utiliser qu'après diagnostic médical.

Traitement de courte durée de la constipation occasionnelle [L1]

Information du public : ce médicament est un laxatif stimulant ; il stimule l'évacuation intestinale. Il est préconisé dans le traitement de courte durée de la constipation occasionnelle

Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Il s'agit d'un médicament de courte durée des états de tristesse passagère accompagnés de baisse d'intérêt et de troubles du sommeil.

I-b : Indications dont on peut considérer qu'elles relèvent apparemment de la physiologie (symptômes)

Traditionnellement utilisé dans les troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte (cœur sain)

Information du public : traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité des adultes, notamment en cas de perception exagérée des battements cardiaques (palpitations) après avoir écarté toute maladie cardiaque

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies.

Information du public : traditionnellement utilisé dans les manifestations de fragilité des petits vaisseaux de la peau.

Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau

Information du public : traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau (peau grasse)

Traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs.

Information du public : Traditionnellement utilisé pour calmer les douleurs abdominales d'origine digestive.

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive

Information du public : Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme.

Traditionnellement utilisé dans le mal des transports

Information du public : Traditionnellement utilisé dans le mal des transports

Traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue

Information du public : Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination de la bile et faciliter la digestion

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique

Information du public : Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique

Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit

Information du public : Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit.

Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles

Information du public : Traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passager

Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants

Information du public : Traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques

Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids

Information du public : Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des l'adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil

Information du public : Traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil

Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau

Information du public : Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau

Traitement symptomatique de la constipation [L2]

Information du public : ce médicament est un laxatif modificateur de la consistance des selles. Il est préconisé dans la constipation.

Il est néanmoins important de considérer qu'une approche exclusivement physiologique de certains symptômes risque de masquer une pathologie vraie. Ainsi, l'éréthisme cardiaque ne doit pas être confondu avec un trouble du rythme cardiaque d'origine organique. De même, la « gêne urinaire » peut trouver son origine soit dans une modification de la prostate liée à l'âge qui peut être considérée comme non pathologique, soit dans une pathologie organique telle un cancer.

Dans ces situations où un risque de confusion pourrait exister, il apparaît que deux options peuvent être envisagées. La première consiste à considérer, par précaution, que ces produits ne doivent pas être utilisés dans le domaine alimentaire. La seconde consiste à encadrer le risque de pathologie vraie par des **indications appropriées portées sur une notice**. Cette dernière option paraît en tout état de cause conduire à restreindre l'emploi de ce type de produits à des compléments alimentaires et à les exclure de l'enrichissement d'aliments.

➤ **La réduction d'un facteur majeur de risque :**

Le cholestérol est associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL) pour atteindre les cellules et y jouer son rôle structural dans les membranes. Cependant un taux élevé de cholestérol-LDL dans le plasma constitue un facteur de risque cardiovasculaire par accumulation au niveau de la paroi artérielle. Il est aujourd'hui prouvé que les phytostérols diminuent l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire(18) et par là peuvent contribuer à maintenir un taux de cholestérol-LDL dans les limites de la normale.

➤ **Les doses :**

La nutrition revendique une démarche de maintien dans un état physiologique satisfaisant à travers une action sur le long terme et des apports de micronutriments ou autres substances actives à dose nutritionnelle et non pharmacologique. Ainsi, il peut être considéré que des doses physiologiques correspondent aux ANC – des apports qui couvrent les besoins proprement nutritionnels « normaux » définis par ailleurs et qui doivent être considérés comme des apports optimaux au niveau d'une population.

Les constituants végétaux, concentrés dans des extraits, peuvent parfois atteindre des doses d'apport sur une prise qui présentent, des effets pharmacologiques. C'est notamment le cas de la réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., dont l'un des constituants principaux est la glycyrrhizine, à propriétés anti-inflammatoire et inhibitrice de la sécrétion gastrique acide. C'est la raison pour laquelle la réglisse, ses extraits et certains dérivés plus ou moins purifiés sont utilisés traditionnellement dans les cas d'ulcères gastriques ; mais c'est aussi un antispasmodique utile dans le traitement symptomatique des troubles digestifs, et encore plus traditionnellement un fluidifiant des sécrétions bronchiques.

Si les doses maximales sont de l'ordre de 5 g/jour pour la poudre, de 8 g/jour pour l'infusion, la consommation d'un extrait ne doit pas dépasser une dose de 3 mg/kg de glycyrrhizine par jour. En effet, lorsque la réglisse ou ses produits dérivés sont consommés de façon abusive et au-delà des doses précitées, voire sur de longues périodes, des oedèmes, une hypokaliémie et une hypertension accompagnés d'anomalies du rythme cardiaque peuvent survenir. Ces symptômes rappellent ceux observés en cas d'hyperaldostérionisme (syndrome de Conn) liés à une activité de type minéralo-corticoïde et ce en raison de certaines analogies de structures entre les corticoïdes d'une part et la glycyrrhizine d'autre part.

Cet exemple choisi parmi d'autres peut illustrer de façon significative l'importance de la dose ingérée, même pour des plantes que le consommateur croit bien connaître a priori.

C. Ce qui relève de la nutrition - Proposition :

Il pourrait être considéré que les constituants issus de denrées alimentaires (aliments bruts, ou transformés par les industries agro-alimentaires) relèvent de la nutrition **dès lors qu'ils participent à la physiologie de l'organisme de façon bénéfique**. Les aliments traditionnels, les nutriments, les nouveaux ingrédients et extraits, et enfin certaines plantes, peuvent répondre à cette définition mais **le degré de démonstration de cette assertion et le caractère indispensable de l'effet varie selon l'élément considéré**.

D. Proposition d'un principe de démarche pour l'évaluation de l'intérêt physiologique appliqué aux plantes

1. Les entrées :

La démonstration de la participation bénéfique à la physiologie de l'organisme pourrait être envisagée selon 2 entrées : (i) la démonstration d'un effet sur un marqueur ou un facteur de risque; (ii) l'effet sur une fonction physiologique .

➤ Les marqueurs de risque et les facteurs de risque :

Les marqueurs de risque et les facteurs de risque ont un lien reconnu avec une pathologie. Ces indicateurs doivent être pertinents, ce qui peut être explicité en reprenant une définition précédemment émise (19) : « indicateur biologique, clinique ou épidémiologique bien défini :

- modulé par l'ingestion de l'aliment ou de l'ingrédient alimentaire ;
- pour lequel il existe un consensus de la communauté scientifique internationale sur la relation entre la modulation de cet indicateur et l'état de santé de la population dans lequel il est mesuré ;
- pour lequel les mécanismes biochimiques ou physiologiques expliquant l'effet bénéfique sur la santé sont soit élucidés, soit explicables avec un niveau suffisant de certitude dans l'état actuel des connaissances. »

➤ Fonctions physiologiques :

Les marqueurs physiologiques ont un lien reconnu avec une fonction normale de l'organisme. Ces indicateurs doivent être pertinents, ce qui peut être explicité en adaptant la définition précédemment émise : « indicateur biologique, physiologique ou épidémiologique bien défini ».

2. Affirmation de l'effet

En cohérence avec la stratégie développée pour la sécurité d'emploi, trois catégories de démonstration de l'effet bénéfique sur la santé doivent être envisagées :

(i) « Totums » et extraits traditionnels :

Justification de l'effet bénéfique à partir d'un corpus de connaissances établi à partir des données issues de la tradition, corroborées par des données expérimentales sur le « totum » et/ou sur des constituants isolés : pharmacologiques, physiologiques, cliniques et épidémiologiques, si elles existent.

(ii) Molécules isolées chimiquement définies :

Démonstration de l'effet bénéfique à partir de données pharmacologiques, physiologiques, cliniques et épidémiologiques sur ces molécules.

(iii) Autres extraits plus ou moins sélectifs :

Démonstration évoluant entre les 2 catégories précédentes avec un niveau d'exigence d'autant plus élevé que le produit évalué s'éloigne des conditions d'emploi traditionnelles.

3. EVALUATION DE L'ALLEGATION ASSOCIEE AU PRODUIT FINI

Le libellé de l'allégation revendiquée par une denrée alimentaire à base de plantes devrait respecter deux principes fondamentaux. Celui-ci doit être cohérent avec : l'effet physiologique reconnu, et le degré de démonstration de l'effet allégué.

Plusieurs réflexions d'experts ont eu lieu dans ce domaine, il est important de s'inscrire dans leur lignée. Deux d'entre elles sont reprises ci-dessous : la réflexion d'un Groupe de travail du Conseil scientifique de l'Agence du Médicament (19) et la réflexion en cours au niveau européen.

A. Les catégories d'allégations

1. Principe de proportionnalité (19)

Le principe de proportionnalité consiste à « vérifier l'exactitude ou la véracité de l'effet allégué sur la base de la preuve apportée par l'industriel. L'évaluation repose sur un principe de proportionnalité entre l'importance de la preuve exigible et la force de l'effet allégué, c'est à dire l'importance de l'impact du produit ou du composant objet de l'allégation sur la physiologie et de ses conséquences pour la santé».

Quatre niveaux de démonstrations d'effets étaient caractérisés :

- « Niveau 0 : il n'existe que des arguments biochimiques ou expérimentaux chez l'animal concernant les effets de la substance considérée ou des modifications en plus ou moins des quantités de substances ingérées ;
- Niveau 1 : il existe des arguments biochimiques ou expérimentaux montrant que l'utilisation de la substance (ou son élimination) améliore certains paramètres connus pour être impliqués chez l'homme dans certaines manifestations pathologiques : donc il existe un effet bénéfique possible chez l'homme mais non démontré.
- Niveau 2 : il existe des arguments épidémiologiques forts et des données d'études cliniques ouvertes chez l'homme suggérant un effet bénéfique de la substance sur des paramètres biologiques (littérature validée) ou de critères cliniques validés : donc il existe un effet bénéfique probable chez l'homme ;
- Niveau 3 : il existe des arguments cliniques forts tirés d'études d'intervention contrôlées de haute qualité méthodologique documentant l'effet sur des indicateurs validés (réduction de la morbidité, mortalité, espérance de vie, etc.) : il existe un effet bénéfique démontré chez l'homme. »

Les particularités liées aux plantes exposées dans le contexte général pourraient amener à définir un autre niveau d'allégation, fondé notamment sur la tradition. Ce niveau pourrait être défini en reprenant les développements précédents :

Niveau « tradition » :

Il existe un corpus de connaissances établi à partir des données issues de la tradition (européenne et datant de 30 ans minimum), corroborées par des données expérimentales sur le totum et/ou sur des constituants isolés : pharmacologiques, cliniques, et épidémiologiques si elles existent, qui associe la plante à un effet bénéfique sur la physiologie de l'organisme mais dont le niveau de qualité scientifique est discutable au regard des critères actuels (études ouvertes, ...)

Le totum ou les extraits traditionnels relèvent du niveau « tradition ». Les molécules isolées rentrent dans l'appréciation relative aux quatre niveaux de proportionnalité. Les extraits sélectifs sont à voir au cas par cas.

Les plantes issues traditionnellement d'autres régions du monde devraient en l'état actuel de la réglementation relever du règlement CE n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires.

2. Réflexions en cours au niveau européen

Le projet de proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les allégations à propos des denrées alimentaires (document de travail SANCO/1832/2002) définit trois catégories d'allégations : les allégations nutritionnelles, fonctionnelles et relatives à la santé.

➤ **Les allégations nutritionnelles :**

Les allégations nutritionnelles sont du type « faible apport », « apport réduit », « sans matière grasse », « source de » ... Une liste, révisable, d'allégations nutritionnelles et leurs conditions spécifiques d'emploi serait fixée en annexe de la directive.

➤ **Les allégations fonctionnelles :**

Elles doivent décrire les rôles bien établis et généralement reconnus des nutriments dans la croissance, le développement et les fonctions physiologiques normales de l'organisme, elles sont du type : « le calcium contribue au développement d'une ossature et d'une dentition solides ». Elles devraient reposer sur des données scientifiques établies de longue date et non controversées. Les autorités nationales auraient la possibilité de vérifier le fondement scientifique d'une allégation fonctionnelle et/ou sa conformité aux dispositions du règlement.

➤ **Les allégations relatives à la santé :**

Elles seraient de deux catégories : (i) les allégations relatives à l'amélioration d'une fonction physiologique par un effet bénéfique spécifique et (ii) les allégations relatives à la réduction d'un facteur majeur de risque de développement d'une maladie. Les allégations santé ne pourraient être utilisées qu'après une évaluation scientifique réalisée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments avec procédure d'autorisation communautaire *a priori*. Des discussions sont encore en cours et des questions sont posées, notamment les interférences de ces définitions avec celle du médicament.

Le projet de réglementation générale sur les allégations nutritionnelles, fonctionnelles et relatives à la santé doit être considéré pour les produits à base de plantes.

Pour les « Totums » et extraits traditionnels, la justification scientifique est généralement apportée par les modalités de l'usage traditionnel. Ces données doivent être corroborées par des données expérimentales sur le « totum » et/ou sur des constituants isolés : pharmacologiques, physiologiques, cliniques et épidémiologiques, si elles existent.

B. Cohérence du libellé avec le degré de démonstration de l'effet allégué

Afin de ne pas induire de distorsion, et ne pas induire de tromperie, dans l'information donnée au public par des allégations de niveau 1, 2 et 3, il serait indispensable ***d'éclairer pleinement le public sur les caractéristiques particulières des allégations*** que revendiqueraient des denrées alimentaires à base de plante reconnues à partir d'un corpus de connaissance fondé sur la tradition.

Cet objectif pourrait être atteint au moyen d'une ***mention obligatoire dans le libellé de l'allégation, sur l'étiquetage, la notice et toute publicité, selon laquelle l'effet est traditionnellement reconnu, et que l'efficacité n'a pas été cliniquement démontrée.***

Le présent document a porté sur l'évaluation des denrées alimentaires à base de plantes, soit les « totums », les extraits, et les molécules isolées et chimiquement définies, employés dans des aliments ou des compléments alimentaires.

Une réflexion menée sur des fondements scientifiques issus des disciplines de la pharmacognosie, la nutrition et la toxicologie, amène à établir que ***l'évaluation de ces denrées doit rejoindre les principes généraux d'évaluation scientifique appliqués en alimentation humaine⁸, tout en tenant compte des spécificités propres aux plantes.***

Une particularité importante est que pour nombre de ces plantes, ***les données reposent en grande partie sur la tradition.*** Les données issues de la tradition présentent à la fois un intérêt spécifique à la problématique des plantes et des limites (absence de recul sur les risques émergents, ...). Par ailleurs, elles ne permettent d'encadrer le risque et l'intérêt lié à la consommation de ces plantes qu'à la condition expresse que les caractéristiques du produit mis sur le marché et que ses conditions d'utilisation correspondent effectivement à « ***toute la tradition et uniquement la tradition*** ».

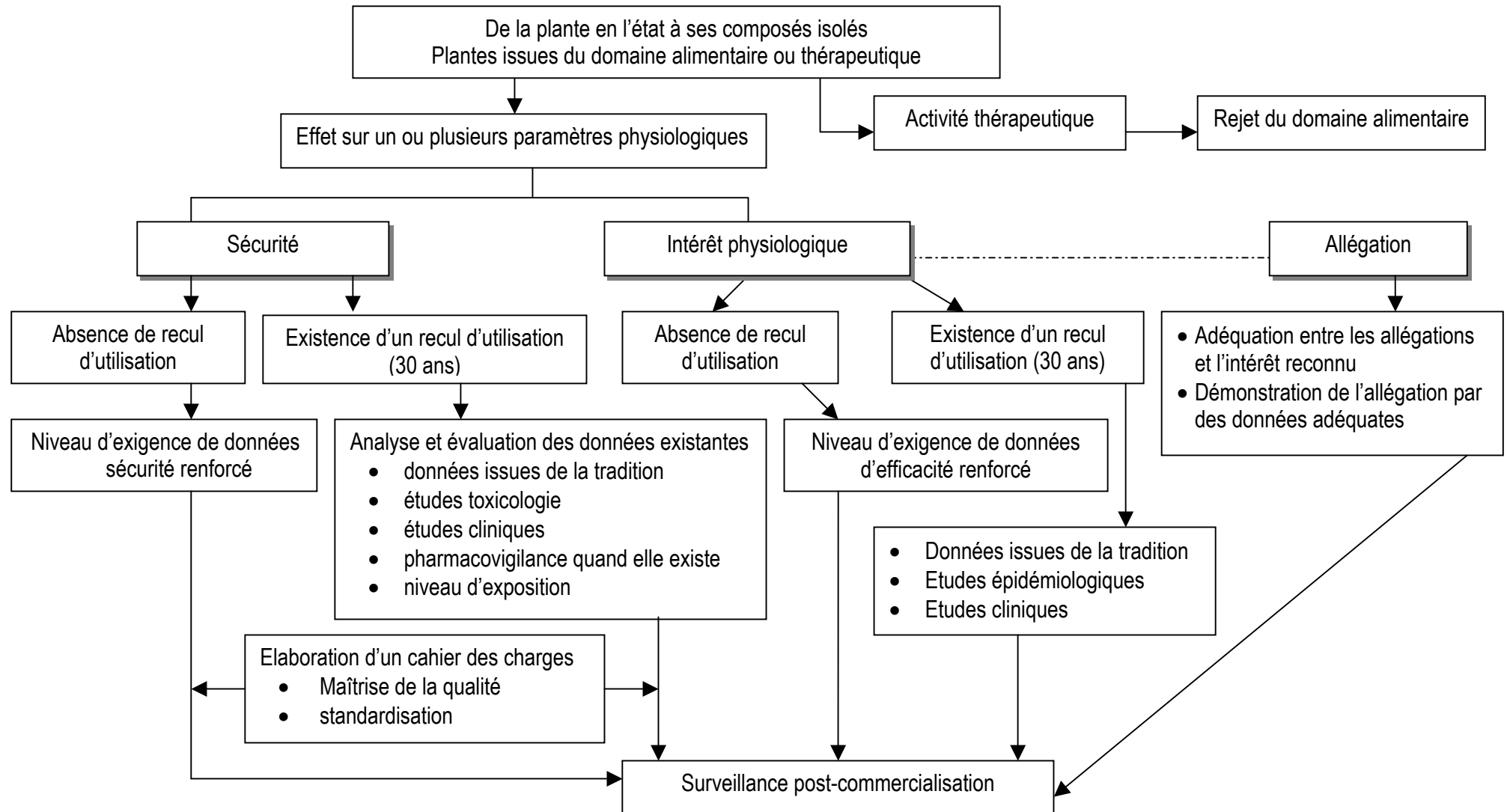
Ces données peuvent alors être prises en compte dans un cadre strictement défini qui peut correspondre à un niveau d'allégation propre.

Cependant, dès que le produit s'éloigne de l'usage traditionnel, le niveau d'exigence doit être relevé tant pour la démonstration de l'innocuité que celle de l'effet physiologique, et donc celle de l'allégation.

⁸ identification et caractérisation des risques et évaluation de l'exposition sur le plan de la sécurité, niveau d'allégation d'un effet physiologique proportionnel au niveau de démonstration

UTILISATION DE PLANTES EN ALIMENTATION HUMAINE DANS UN OBJECTIF D'EFFET PHYSIOLOGIQUE

ARBRE DE DECISION POUR L'EVALUATION



- (1) Martin A. Coordinateur. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Editions Ed. Tec&doc, 2001.
- (2) Haut comité de santé publique. Pour une politique nutritionnelle de Santé publique en France. Enjeux et propositions. Ed. ENSP, 2000.
- (3) Gerber M, Boutron-Rault M.C., Hercberg S., Riboli E., Scalbert A., Siess, M.H.; Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre ; Bull. Cancer 2002 ; 89 (3) : 293-312.
- (4) EMEA public statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (St John's wort) and antiretroviral medicinal products, 2000, EMEA/6321/00.
- (5) S. Piscitelli et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000, 355 : 547-548.
- (6) The effect of Garlic Supplements on the Pharmacokinetics of saquinavir Stephen C; Piscitelli, Aaron H. Burstein, Nada Welden, Keith D; Gallicano and Judith Falloon HIV/AIDS CID 2002;34 (15 January) 234-238
- (7) An *In vitro* Evaluation of Human Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Garlic Brian C. Foster, Meredith S. Foster, Susan Vandenhoeck, Anthony Krantis, Jason W. Budzinski, John T. Arnason, Keith D. Gallicano, Shurjeel Choudri J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2001, 4 (2):176-184.
- (8) Interaction between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review Izzo AA, Ernst E. Dugs 2001; 61 (15):2163-2175.
- (9) Médicaments à base de plantes. Les cahiers de l'Agence n°3. Ed. Agence du médicament, 1998.
- (10) Delcourt C. , Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L, et al. Age-related macular degeneration and antioxydant status in the POLA study. Pathologies Oculaires Liées à l'age. Arch. Ophthalmol. 1999 ; 117 : 1384-1390.
- (11) West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, et al. Are antioxydants or supplements protective for age-related macular degeneration ? Arch Ophthalmol 1994 ; 112 : 222-227.
- (12) Eye disease Case –Control Study group. Antioxydant status and neovascular age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 1993; 111 : 104-109.
- (13) The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study 1994. GR. N. Engl. J. Med., 330, 1029-1035.
- (14) Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L., Valanis B., Williams J.H., Barnhart S., Cherniack M.G., Brodtkin C.A, and Hammar S. 1996, J. Natl. Cancer Inst. 88, 1550-1559
- (15) Hennekens C H, Buring JE, Manson J E Stampfer M, Rosner B, Cook N R, Belanger C, La Motte F, Gaziano Jm, Ridker Pm, Willet W C , Peto R. Lack of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardio-vascular disease, N. Engl. J. Med., 334, 1145-1149
- (16) ANAES. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. Ed. ANAES – Service des Références médicales – Septembre 1997.
- (17) Le Petit Robert – dictionnaire de langue française. Ed. Dictionnaires Le Robert – Paris. 2000.
- (18) Nguyen T.T. The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. J. Nutr. 1999, 129 : 2109-2112.
- (19) Groupe de Travail du Conseil Scientifique de l'Agence du Médicament. Les « produits frontières » et les aliments porteurs d'allégations santé. Cah. Nutr. Diét., 1998, 33 (5) : 289 -292.

**Plan d'une monographie de plantes en vue de leur évaluation scientifique
sous forme de compléments alimentaires**

1. Eléments de botanique**Dénomination**

- dénomination scientifique complète
- famille
- synonymie et nom vernaculaire

Partie utilisée**Description ou monographie disponible**

- Pharmacopée européenne,
- ESCOP,
- OMS
- ...

Risques de falsification par une espèce voisine toxique**Origine géographique et production****2. Constituants chimiques**

- molécules présentes classées par groupes et affinités chimiques (par exemple flavonoïde, alcaloïde, ...)
- incidence quantitative (méthodes ?)
- influence éventuelle des pratiques culturales sur la composition

3. Pharmacologie**Pharmaco-clinique humaine**

- Propriétés décrites, formes galéniques utilisées, voie d'administration, posologies ...

Pharmacologie expérimentale *in vivo*

- Propriétés décrites, espèces animales, formes galéniques utilisées, posologie, voie d'administration,

Pharmacologie expérimentale *in vitro*

- Propriétés décrites sur organe isolé et/ou impact cellulaire ..., formes galéniques utilisées, doses, solvants ...
- Moléculaire : nature de la molécule testée, cibles moléculaires, conditions expérimentales et résultats
- Eléments de pharmacocinétique

4. Toxicologie**Symptomatologie décrite****Toxicité aiguë****Toxicité sub-aiguë****Effet cancérogène****Effet mutagène**

Indiquer les formes galéniques et/ou substances utilisées, doses ...

5. Conditions habituelles d'emploi

En tant que médicament

Afssaps : Cahiers de l'Agence n°3, Autorisation de mise sur le marché

- Partie de plante utilisée
- Voies d'administration
- Formes galéniques
- Posologie
- Indications thérapeutiques
- Recul d'utilisation (pays, ...)

Autres usages thérapeutiques (autres Etats-membres, littérature, ...)

- Partie de plante utilisée
- Voies d'administration
- Formes galéniques
- Posologie
- Indications thérapeutiques
- Recul d'utilisation (pays, ...)

En tant que complément alimentaire

- Partie de plante utilisée
- Voies d'administration
- Formes galéniques
- Dose
- Axes d'allégation / propriétés revendiquées
- Recul d'utilisation (pays, ...)

6. Identification des points d'alerte

Toxicité avérée ou potentielle

Carcinogénicité, mutagénicité, tératogénicité, allergénicité, ..

Effets indésirables

Contre indications éventuelles

- grossesse, allaitement, usage pédiatrique, conduite de machines, ...

Interactions médicamenteuses

Risques liés à des formes galéniques

- Extraits, ...

Données de pharmaco- vigilance

Interrogations liées à l'allégation

7. conclusion

8. Eléments de bibliographie

**Guide pour la constitution du dossier industriel
pour la maîtrise de la qualité du produit fini****(Compléments alimentaires à base de plantes)****PARTIE I: DONNEES ADMINISTRATIVES ET RESUME DU DOSSIER :**

Cette partie devra comprendre les éléments suivants :

I.1 Renseignements administratifs :

- nom et adresse du responsable de mise sur le marché
- responsable de la commercialisation
- nom et adresse du fabricant

I.2. Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**I.3. Etiquetage et notice****PARTIE II: DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE**

Celle-ci rassemble les rubriques et les informations suivantes:

II.1. Composition unitaire avec justification des ingrédients de la formule :

- plantes
- autres composants

II.2. Présentation et intérêt du produit fini**II.3. Description du conditionnement primaire et secondaire****II.4. Méthode de préparation du produit fini**

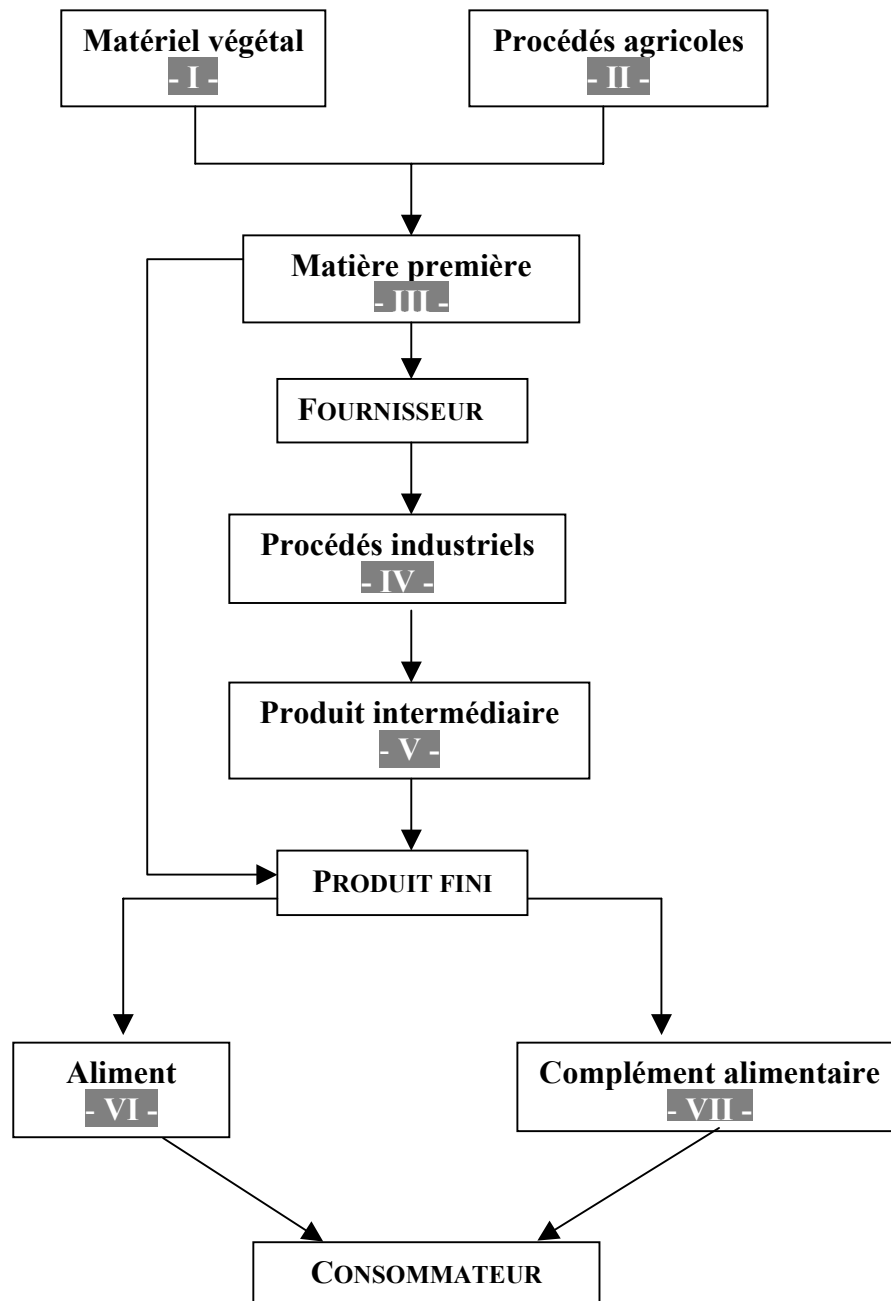
- formule de fabrication
- procédé de fabrication: solvants, réactifs, autres produits utilisés
- contrôle de qualité en cours de fabrication
- spécifications du matériel utilisé
- validation du procédé
- mise en oeuvre des principes de la méthode HACCP (analyse des risques, maîtrise des points critiques).

PARTIE III : SPÉCIFICATIONS ET CONTRÔLE

cf. cahier des charges

niveaux d'exigences en matière de qualité

ÉTAPES IMPORTANTES ET NIVEAUX D'EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ



- I -
 - Nom scientifique (famille botanique, genre, espèce, variété avec nom d'auteur)
 - Noms vernaculaires
 - Chémotype éventuel
 - Partie utilisée
 - Origine géographique (continent, pays, région)
 - Etat de la plante (sauvage ou cultivée)
 - Traitements phytosanitaires
 - Bonnes pratiques agricoles
 - Falsifications éventuelles
- II -
 - Site de récolte, date de collecte, état végétatif
 - Séchage, fermentation
 - Conditions de séchage et de fermentation
 - Conditions de stockage
 - Traitements phytosanitaires ou autres
 - Lettre d'engagement du fournisseur (traçabilité)
- III -
 - Spécifications en accord avec la référence standard (pharmacopées ...) incluant
 - tests d'identification : macro-, microscopie, microchimie, méthode *in vitro*, profils CLHP/CPG/CCM ...
 - dosage :
 - * constituants responsables des effets bénéfiques ou marqueurs éventuels
 - * constituants responsables d'effets indésirables (recherche de substances toxiques étrangères : alcaloïdes...)
 - estimation du degré de pureté : éléments étrangers, métaux lourds ...
- IV -
 - Procédé de fabrication : principales étapes, paramètres et contrôles en cours de fabrication, taille des lots industriels
 - Etapes de la préparation : procédés d'extraction, solvants, réactifs ...
 - Précautions spéciales : lumière, température ...
 - Spécifications du matériel utilisé
 - Validation du procédé
 - Bulletins d'analyses
 - Conditions de stockage
 - Conditionnement et étiquetage
 - Lettre d'engagement du fabricant
- V -
 - Critères de standardisation :
 - marqueurs = constituants physiologiquement actifs ou toxiques, ou choisis sur justification parmi d'autres constituants
 - rapport plante-extrait
 - Dosage validé des constituants actifs ou des marqueurs
 - Spécifications : niveaux quantitatifs requis pour les marqueurs
 - Propriétés physico-chimiques des constituants importants (stabilité)
 - Critères de pureté (microbiologie, métaux lourds, solvants résiduels, autres contaminants)
 - Excipients : aspects qualitatif et quantitatif
 - Justification de la formulation
 - Conditions de stockage
- VI -
 - Destination de la matrice alimentaire : stabilité, biodisponibilité ...
 - Impact sur la matrice alimentaire
- VII -
 - Spécifications du produit avant libération du lot
 - Etablissement d'une monographie interne du fabricant
 - Nature des contrôles de routine utilisés
 - Contrôle microbiologique
 - Etude de stabilité du produit intermédiaire et du produit fini (temps réel et/ou accéléré)
 - Interactions contenant-contenu
 - Analyse des lots : date et lieu de fabrication, date des contrôles, taille et utilisation des lots, date de péremption
 - Conditions de conservation

