



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 14 décembre 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi dans les compléments alimentaires de plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 30 mai 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande relative à l'emploi dans les compléments alimentaires de plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance.

Les compléments alimentaires à base de plantes sont encadrés par le décret 2006-352 du 20 mars 2006. Ces compléments alimentaires peuvent être présents sur le marché français du fait de leur mise sur le marché dans d'autres Etats membres de l'UE et du principe de libre circulation des produits. Il a été rapporté des signalements d'effets indésirables pour lesquels la consommation de produits à base de plantes était évoquée (produits contenant *Hoodia gordonii*, *Cimicifuga racemosa*, *Viola tricolor*, *Desmodium*, *Echinacea*, ou *Polygonum multiflorum*).

La Dgccrf souhaite que l'Afssa d'une part, identifie et caractérise les risques liés à l'emploi de ces préparations de plantes dans des compléments alimentaires d'autre part, dans la mesure du possible, communique des données scientifiques permettant de définir des conditions d'emploi dans lesquelles ces préparations de plantes pourraient être utilisées dans des compléments alimentaires. Des précisions sont données plante par plante.

En 2003, l'Afssa a publié une démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine (Afssa, 2003) qui rappelle les bases de l'évaluation de ces produits. Une attention particulière doit être apportée à la sécurité d'emploi de ces produits, qui (i) ne sont pas indispensables au maintien en bonne santé (ce ne sont pas des nutriments), (ii) mais sont le plus souvent présentés à des fins d'amélioration de l'état de santé alors même que le dispositif prévu par le règlement n°1924/2006 sur les allégations ne sera pas opérationnel avant plusieurs années (ainsi les effets allégués pour les 6 plantes objets de cette saisine sont très diffus dans leur formulation et leur support de communication). Cette évaluation doit prendre en compte les spécificités propres aux plantes. L'évaluation est en effet rendue complexe par des connaissances souvent limitées, portant sur des produits présentant des profils chimiques variables, parfois très différents, et déterminants sur le plan des risques et de l'effet physiologique.

Les facteurs de risque liés à la consommation de compléments alimentaires à base de plante se déclinent selon 4 niveaux : (i) la plante, (ii) l'extraction, (iii) l'exposition et les conditions de consommation, (iv) la maîtrise de la qualité du produit consommé. Enfin, un référentiel et des particularités propres à l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes doivent être pris en compte.

Au niveau de la plante, les diversités en terme d'espèces, de variétés, d'écotypes, de chémotypes, rendent disponibles des plantes botaniquement très proches, mais pouvant présenter des compositions chimiques très différentes. Les parties de la plante (tige, sommité fleurie, racine ...) diffèrent souvent quant à leur composition chimique. Le profil chimique présente une composition souvent complexe, dont les constituants ne sont pas toujours parfaitement connus. Il est donc

nécessaire de tenir compte de l'identification précise de genre et d'espèce par sa dénomination scientifique (parfois complétée par le nom de l'auteur et parfois la variété), de la nature de l'organe, de la provenance géographique, et éventuellement de la période de récolte, du mode de culture, des traitements de la plante et des contaminants d'origine externe.

Outre la variabilité naturelle, les modes de transformation de la plante fraîche en un extrait brut, puis les extractions sélectives (extractions généralement aqueuses, hydro-alcoolique ou alcoolique) voire très spécifiques (extraction au gaz supercritique par exemple) de certains constituants particuliers sont susceptibles de conduire à des préparations très différentes en terme d'activités et de risques. La nature du solvant utilisé joue un rôle essentiel, en sélectionnant des gammes de produits lipophiles et/ou hydrophiles, donc d'activité différente. Dans le cas des micro-constituants plus ou moins purifiés, l'évaluation des risques peut reposer sur des études démonstratives conformes à l'approche classique développée pour des molécules isolées et chimiquement définies. En revanche, les spécificités du « totum¹ » de ces plantes limitent la possibilité de se fonder sur cette démarche.

Il est particulièrement important de prendre en compte le niveau d'exposition dans le secteur alimentaire au regard de la diffusion potentielle des compléments alimentaires à très grande échelle. Ce point est crucial au regard des effets indésirables de certaines préparations de plantes sur des groupes de populations particulièrement sensibles : populations allergiques, populations ayant un statut physiologique particulier (femmes enceintes par exemple), ou encore individus atteints par une pathologie éventuellement grave, nécessitant la prise de médicaments, avec lesquels les constituants chimiques extraits de certaines plantes peuvent interagir.

Au regard de la multiplicité des procédés d'obtention de préparations à base de plante au cours desquels le profil chimique peut varier, il apparaît essentiel que le professionnel puisse apporter, pour un complément alimentaire donné, la preuve qu'il maîtrise les éléments de risque mis en lumière ci-dessus. Il est indispensable qu'il définisse avec rigueur l'identification de la matière première, le procédé de transformation, et les conditions de production jusqu'au produit fini. Une standardisation de la qualité de la matière première et de la mise en œuvre des procédés jusqu'au produit fini est essentielle pour assurer la reproductibilité des données.

Ainsi, l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes nécessite des référentiels en partie spécifiques, liés à leurs particularités. Alors que cette évaluation est récente dans le domaine de l'agro-alimentaire, un référentiel propre à l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes a été établi depuis de nombreuses années dans le secteur du médicament. Ce référentiel inclut des ouvrages de référence, tels que la Pharmacopée européenne, qui permet de cerner les possibilités de caractérisation des plantes et de leurs préparations, extrait notamment. Les connaissances concernant l'usage des plantes reposent, pour celles qui sont le mieux connues, sur la tradition européenne. Cette tradition peut contribuer à se prémunir contre des utilisations impropres ou l'utilisation de plantes mal connues voire toxiques susceptibles de provoquer des effets nocifs à court ou à long terme sur la santé. En revanche, elle ne permet pas de se prémunir contre des risques émergents, tels que des interactions entre des constituants chimiques de la plante avec de nouveaux médicaments. L'évaluation doit donc 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 et la possibilité d'établir une dose sans effets indésirables chez l'animal ou chez l'Homme doivent être discutés. Outre les études d'innocuité classiques mentionnées ci-dessus, souvent de mise en œuvre difficile pour de tels produits, les points d'alerte doivent être identifiés : toxicité avérée ou potentielle de certains constituants, existence d'effets indésirables rapportés, contre-indications éventuelles, interactions médicamenteuses connues, risques liés à des formes galéniques, interrogations liées à l'allégation.

Enfin, il est à souligner que l'essentiel des effets indésirables rapportés avec des produits à base de plantes sont recueillis à travers les réseaux de pharmacovigilance mis en place pour les produits de santé médicamenteux². De tels réseaux n'existent pas dans le champ alimentaire à ce jour. Il se révèle souvent très difficile voire impossible de caractériser précisément les préparations

¹ Totum : ensemble des constituants d'une plante contribuant à l'activité attribuée à cette plante.

² Afssaps

impliquées dans les notifications de pharmacovigilance et donc la nature et les quantités de substances absorbées, compte tenu de l'extrême diversité des compléments alimentaires et de l'absence d'enregistrement des produits sur le marché.

C'est en s'appuyant sur ces principes que les évaluations suivantes ont été menées.

Bibliographie

Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine (Afssa, 2003)

Règlement (CE) n°1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.

Hoodia gordonii

CONTEXTE

Un cas de malaise mal défini sur le plan clinique avec gastro-entérite a été évoqué en pharmacovigilance après consommation de compléments alimentaires contenant *Hoodia gordonii*.

La demande de la Dgccrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant de la poudre et/ou des extraits aqueux de tige de *Hoodia gordonii* dans des proportions pouvant aller jusqu'à 1g/jour. Il est également demandé si il est possible de déterminer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque nécessitent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Selon les données fournies par la Dgccrf, *Hoodia gordonii* est présente sur le marché français dans un grand nombre de compléments alimentaires, de façon récente et notamment par le biais de sites Internet. Les extraits de *Hoodia gordonii* présents sur le marché sont généralement des poudres de tiges ou des extraits aqueux séchés sur maltodextrine, présentés sous forme de gélules et de comprimés. Les doses recommandées par les industriels varient généralement de 100 mg à 800 mg/j (un produit recommande jusqu'à 1600 mg/j). Une forme infusion constituée par des sachets de 2 g contenant un mélange de thé et de 100 mg de *Hoodia gordonii* est également rapportée. La plupart de ces compléments se situent sur l'axe « minceur », en se référant à l'effet d'une molécule « P57 » qui agirait directement sur l'hypothalamus en simulant une sensation de satiété.

Sur le plan réglementaire, les instances européennes tendent à considérer que *Hoodia gordonii* relève du règlement (CE) n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients. En France, elle n'est actuellement pas reconnue comme plante médicinale par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

Hoodia gordonii est définie sur le plan botanique, il s'agit d'une plante originaire du désert du Kalahari de la famille des Asclepiacées. Les tiges fraîches sont traditionnellement consommées comme coupe-faim par l'ethnie des Bushmen.

En revanche, sur le plan de sa phytochimie, seule la molécule « P57AS3 » est assez bien connue par sa structure, sa quantification dans la plante et certains de ses extraits (Pawar *et al.*, 2006). Certains de ses effets sont également connus, puisqu'il a été montré que son injection intracérébroventriculaire entraîne une action directe sur l'hypothalamus (MacLean *et al.*, 2004). Depuis cette publication 11 autres glycosides d'oxyprégnanes ont été identifiés. Ils ont été dénommés hoodigosides (A,B,... K) et les structures ont été établies mais seule leur cytotoxicité en a été évaluée sur des lignées cellulaires et trouvée négative. Aucune autre donnée quant à la toxicité de ces substances (dont les taux sont inconnus) n'est connue à ce jour ni aucun effet pharmacologique potentiel évalué. Une autre équipe (Dall'Aqua *et al.*, 2007) a simultanément publié l'identification de 10 dérivés stéroïdiques similaires en C21 dénommés gordonosides A–L (et dont 9 sont des céto-stéroïdes).

Cette plante renferme donc de nombreux glycosides parfois qualifiés de saponosides mais qui sont en fait des structures plus originales (dans le règne végétal), plus élaborées, et dégradées en noyaux en C21 fonctionnalisés, cétoniques présentant certaines analogies avec des hormones animales (stéroïdes). Ceci doit entraîner une grande prudence tant que leur toxicité (aiguë, subchronique et chronique ; tératogénicité, mutagénicité, cancérogénicité...), activités et biodisponibilité (résorption, distribution, métabolisation, élimination des substances et de leurs métabolites...) n'auront pas été évaluées.

La possibilité que cette plante contienne d'autres composés originaux inconnus ne doit pas être exclue au regard de l'originalité de ses voies de biosynthèse et du caractère récent des recherches dont elle fait l'objet.

Enfin, 5 brevets récents concernent *Hoodia gordonii*. L'un d'entre eux utilise un procédé particulièrement sélectif pour des molécules pouvant interagir avec des récepteurs hormonaux humains, par extraction des stéroïdes au dioxyde de carbone à l'état supercritique (Gunning *et al.*, 2005).

AUTRES DONNEES

Des doses journalières sont proposées pour des compléments alimentaires sur le marché contenant *Hoodia gordonii* sans que l'objet auquel la dose se rapporte ne soit clair (plante, extrait contenant plusieurs constituants chimiques et dans ce cas lesquels, constituant particulier). Il est donc impossible *a fortiori* de caractériser le risque lié à l'ingestion des quantités annoncées.

CONCLUSION

L'Afssa estime que dans l'état actuel des données disponibles :

- 1) *Hoodia gordonii* est insuffisamment connue sur le plan de sa phytochimie et sur le plan de ses effets bénéfiques ou délétères. Les risques liés à la consommation de *Hoodia gordonii* ne peuvent donc pas être caractérisés. Les effets possibles des glycosides de l'oxyprégnane sur les récepteurs des stéroïdes dans l'organisme doivent notamment être approfondis.
- 2) En conséquence, il n'est pas possible de fixer des conditions d'emploi de *Hoodia gordonii* ne présentant pas de risque : constituants pouvant entraîner un effet délétère, partie de plante et extraits pouvant être consommés sans risque, dose correspondant à l'ingestion des constituants de *Hoodia gordonii* à un niveau estimé comme ne présentant pas de risque, traceur permettant de standardiser des extraits caractérisés comme sans risques ;
- 3) les éléments scientifiques disponibles conduisent à recommander d'éviter la consommation de *Hoodia gordonii* en tant que complément alimentaire.

Bibliographie

MacLean D, Lu-Guang L (2004). Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety : study of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. *Brain Research* 1020, 1-11.
Pawar RS , Shukla YJ, Shabana IK, Avula B, Khan IA (2007). New oxypregnane glycosides from appetite suppressant herbal supplement *Hoodia gordonii* (2007). *Steroids*, 72, 524-534.
Dall'Aqua S, Innocenti G (2007). Steroidal glycosides from *Hoodia gordonii*. *Steroids* 72, 559-568.
Gunning P, Rose P, Marriot R. Unilever N.V., Neth. ; 2005.

Actée à grappes noires *Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

CONTEXTE

Cimicifuga racemosa a fait l'objet de plusieurs alertes sanitaires. Le 18 juillet 2006, l'Agence européenne du médicament (EMA) a diffusé une information concernant 42 cas d'atteinte hépatique associés à la prise d'actée à grappes, collectées auprès d'autorités de santé européennes ou rapportées dans la littérature scientifique (EMA, 2006). La majorité de ces cas est peu documentée ou concerne des patients ayant des pathologies ou des traitements concomitants pouvant expliquer cette atteinte hépatique. Cependant dans 4 cas, la responsabilité de l'actée à grappes n'a pu être éliminée. Une évaluation a également été publiée en 2007 (EMA, 2007). L'Afssaps a eu connaissance de 2 cas français d'atteinte hépatique, rapportés chez 2 patients ayant respectivement reçu de la teinture « mère » de *Cimicifuga racemosa* et un complément alimentaire.

La demande de la Dgcrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant de la poudre et/ou des extraits d'actée à grappes noires. Il est également demandé si il est possible de fixer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque nécessitent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Selon les données fournies, l'Actée à grappes noires est présente sur le marché dans une vingtaine de compléments alimentaires (gélules) diffusés en magasins. Elle est également présente sur des ventes proposées par Internet.

L'actée à grappes est une plante médicinale nord-américaine qui a fait l'objet d'une médiatisation portant sur sa possible utilisation dans les troubles de la ménopause, sans qu'une efficacité ait été cliniquement démontrée à ce jour. La plupart des compléments alimentaires contenant *Cimicifuga racemosa* présents sur le marché contiennent de la poudre de racine (1 complément contient un extrait hydro-alcoolique sec d'écorce), dans des proportions comprises entre 30 et 300mg de poudre par gélule. Les doses journalières recommandées pour ces produits sont peu disponibles. Des recherches sur Internet montrent également l'existence d'extraits normalisés à 1% d'actéine, pour lesquels il existe des recommandations de consommation de 80 mg/j, ainsi que des extraits équivalents normalisés à 2,5% de glucosides triterpéniques.

Sur le plan réglementaire, le statut de l'actée à grappes au titre du règlement (CE) 258/97 n'a pas été discuté au niveau communautaire, toutefois les instances nationales considèrent qu'elle ne peut prétendre être reconnue comme traditionnellement alimentaire. Cette plante figure sur la liste 3 de l'arrêté royal belge (1997) établissant une liste positive de plantes pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires. Ce texte fixe des conditions d'emploi à respecter, en particulier le fait que l'absorption de la portion journalière recommandée ne conduise pas à l'ingestion d'une quantité de glycosides de triterpènes supérieure à 3mg.

Plusieurs pays ont également émis des recommandations concernant la consommation *Cimicifuga racemosa*. En février et juillet 2006 respectivement, l'Australie et la Grande-Bretagne ont indiqué que les compléments alimentaires contenant de l'actée à grappes noires devaient afficher une mise en garde au sujet d'une potentielle toxicité pour le foie (Blumenthal, 2006 ; American botanical council, 2006). En août 2006, Santé Canada a émis une mise en garde recommandant la prudence aux personnes prenant de l'actée à grappes noires (Santé Canada, 2006). Le ministère précise que « bien que les cas signalés d'atteinte hépatique soient rares et que le lien entre l'actée à grappes noires et la toxicité du foie ne soit pas évident, Santé Canada opte pour la prudence et procède à un examen de l'innocuité et de l'efficacité de l'actée à grappes noires ».

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

L'actée à grappes noires est définie sur le plan botanique, elle porte également les noms de *Actea racemosa* et *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. Cette plante est également couramment appelée « herbe aux punaises » en français et « black cohosh » en anglais. Elle appartient à la famille des Ranunculaceae. Le rhizome et les racines sèches de *Cimicifuga racemosa*, qui ne sont pas

traditionnellement alimentaires, sont en revanche été traditionnellement utilisées pour des désordres gynécologiques mineurs (troubles prémenstruels et associés à la ménopauses).

En France, un extrait hydro-alcoolique titré à 8% de triterpénoïdes de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. est utilisé dans un médicament à base de plante dénommé Cimipax®, traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil. En Allemagne, des extraits alcooliques 40-60% ont été acceptés par la Commission E (traitement limité à 6 mois).

Il a été avancé que les parties souterraines de *Cimicifuga racemosa* contiennent des phytoestrogènes (fomonoméline notamment) (Bruneton, 1999). Toutefois, ces molécules n'ont pas été confirmées lors de recherches plus récentes. Les principaux constituants sont des glycosides triterpéniques de type cycloartane (actéine, cimicifugoside, ...), ainsi que des esters d'acide phénols (acide fukinolique, acide cimicifugique, ...). Il semblerait aujourd'hui que cette plante contiennent des constituants qui pourraient être des agonistes partiels des récepteurs de la sérotonine (Burdette, 2003).

Des analyses effectuées sur des compléments alimentaires d'actée à grappe noire (Jiang *et al.*, 2006) montrent des profils triterpéniques variables, liés à l'existence d'une variété asiatique et d'une variété nord américaine. Il serait pertinent de standardiser les extraits en quantifiant les saponosides triterpéniques totales, lesquels pourraient être mesurés en équivalent d'actéine. La réglementation belge autorise l'ingestion d'une quantité de glycosides de triterpènes supérieure à 3mg, il pourrait être prudent de limiter l'usage d'extraits aqueux et hydro-alcoolique de titre faible afin d'éviter la présence de génines libres dont la résorption digestive serait très supérieure à celle des formes hétérosidiques (généralement médiocre avec les hétérosides, à moins d'une hydrolyse par la flore intestinale). En effet un dosage peu spécifique de dérivés totaux risquerait de ne pas différencier les formes libres des formes combinées.

EFFETS INDESIRABLES

L'EMA a publié en 2007 une évaluation d'effets indésirables liés à la consommation du rhizome de *Cimicifuga racemosa* selon la méthode dite « Roussel UCLAF causality assessment method » (RUCAM) (EMA, 2007). Il s'agit de 31 cas de pharmacovigilance collectés auprès des autorités nationales compétentes de l'Union européenne (UE), 5 cas ne provenant pas de l'UE, et 8 cas publiés dans la littérature. Les cas issus de la pharmacovigilance tout comme ceux issus de la littérature sont pauvrement documentés (séquence de traitement par les produits contenant *Cimicifuga racemosa*, relation avec l'apparition des symptômes, etc.). Des résultats observés au sein d'études cliniques ont également été considérés. Les effets délétères sont en général d'ordre hépatique, ils ont pu nécessiter une transplantation. Selon la méthode RUCAM, 3 cas ont été classés comme possibles et 2 cas ont été classés comme probables. L'EMA conclue que la connection des produits médicaux contenant *Cimicifuga racemosa* et les effets d'hépatotoxicité doivent être considérés comme un signal, et l'EMA attire l'attention du public sur le fait que des effets hépatiques indésirables pourraient se produire chez les patients utilisant *Cimicifuga racemosa*.

Outre les cas de pharmacovigilance indiqués ci-dessus, une publication signale en 2007, des vascularites chez des sujets consommant des compléments alimentaires contenant *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt (Ingraffea *et al.*, 2007).

AUTRES DONNEES

Des doses journalières sont proposées pour des compléments alimentaires sur le marché contenant *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt sans que l'objet auquel la dose se rapporte ne soit clair (plante, extrait contenant plusieurs constituants chimiques et dans ce cas lesquels, constituant particulier). Il est donc impossible *a fortiori* de caractériser le risque lié à l'ingestion des quantités annoncées.

CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- 1) *Cimicifuga racemosa* est insuffisamment connue sur le plan de sa phytochimie et de ses effets bénéfiques ou délétères. Les risques liés à la consommation de *Cimicifuga racemosa* ne peuvent donc pas être caractérisés. A cet égard, les données récentes publiées par l'EMA (EMA, 2007) incitent à la prudence.

- 2) En conséquence, il n'est pas possible de fixer des conditions d'emploi de *Cimicifuga racemosa* ne présentant pas de risque : constituants chimiques pouvant entraîner un effet délétère, partie de plante et extraits pouvant être consommés sans risque, dose correspondant à l'ingestion des constituants de *Cimicifuga racemosa* à un niveau estimé comme ne présentant pas de risque, traceur permettant de standardiser des extraits caractérisés comme sans risques ;
- 3) Un extrait de cette plante est actuellement utilisé en France dans un médicament, dont le résumé des caractéristiques du produit vient d'être complété par des mises en gardes et des précautions d'emploi fortes au regard des risques d'atteintes hépatiques ; cette plante fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance attentif dans le champ des médicaments ;
- 4) les éléments scientifiques disponibles conduisent à recommander d'éviter la consommation de *Cimicifuga racemosa* en tant que complément alimentaire.

Bibliographie :

- American Botanical Council (20 juillet 2006) European Agency Recommended Liver Warnings on Black Cohosh Products www.herbalgram.org [consulté le 12 septembre 2006].
- Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (29 août 1997) Ministère des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement. Moniteur belge.
- Blumenthal M (2006). Australian TGA publishes liver warning policy for black cohosh. *HerbalGram* 71, 60-61.
- Bruneton J (1999) in *Pharmacognosie*, pp 761-762.
- Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, Pezzuto JM, Mesecar A, Van Breemen RB, Farnsworth NR, Bolton JL (2003). Black cohosh acts as mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor *J Agric. Food Chem.* 51, 5661-5670.
- EMEA/269259/2006 (London, 18 July 2006) EMEA public statement on herbal medicinal product containing *Cimicifugae racemosae rhizomae* black cohosh? Root –serious hepatic reactions.
- EMEA/HMPC/269258/2006 Rev.1 (London, 8 may 2007). Committee on herbal medicinal products (HMPC) Annex 1 Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black cohosh, root).
- Ingraffea A, Donohue K, Wilkel C, Falanga V (2007). Cutaneous vasculitis in two patients taking an herbal supplement containing black cohosh, *J Am Acad Dermatol*, 56, suppl. 5, S124-S126.
- Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kennelly EJ (2006). Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 3, 3242-3253.
- Santé Canada 2006 Santé Canada avise le consommateur d'un lien possible entre l'actée à grappes noires et une atteinte hépatique. [consulté le 12 décembre 2006] www.hc-sc.gc.ca

« Desmodium »

CONTEXTE

« Desmodium » a fait l'objet d'un signalement de pharmacovigilance concernant une atteinte hépatique survenue chez une personne consommant des compléments alimentaires contenant du « Desmodium » et des extraits de pépins de pamplemousse.

La demande de la Dgccrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant de la poudre et/ou des extraits de *Desmodium adscendens*. Il est également demandé si il est possible de fixer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque nécessitent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Selon la Dgccrf, une trentaine de compléments alimentaires (ampoules, flacons, gélules) contenant une plante affichée sous le nom de « Desmodium » sont commercialisés sur le marché français. La dénomination utilisée peut recouvrir 2 espèces : *Desmodium gangeticum* et *Desmodium adscendens*.

La plupart des compléments alimentaires contenant « Desmodium » contiennent des extraits aqueux (ampoules ou flacons) et des poudres (gélules) de feuilles et dans quelques cas de tiges de la plante. Ils revendiquent des effets de « protection hépatique » et d'immunostimulant. La consommation journalière proposée se situe entre 400mg et 2g « d'équivalent plante sèche ».

Sur le plan réglementaire, les instances européennes tendent à considérer que *Desmodium gangeticum* relève du règlement (CE) n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients. Le groupe de travail qui réunit les experts nationaux en charge des nouveaux aliments au sens du règlement (CE) n°258/97 a conclu que *Desmodium gangeticum* doit être considérée comme un nouvel aliment. Le statut de l'espèce *Desmodium adscendens* n'a pas été discuté au regard du règlement (CE) n°258/97 ; cette plante figure sur la liste 3 de l'arrêté royal belge (1997) établissant une liste positive de plantes pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires.

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

Desmodium adscendens est une Fabaceae originaire de l'ouest africain dont les feuilles et les tiges sont utilisées à des fins médicinales et non en alimentation traditionnelle. La plante contenue dans les compléments alimentaires ne peut pas être définie sans ambiguïté puisqu'il apparaît que *Desmodium gangeticum* pourrait lui être substituée.

Les connaissances sur la phytochimie de *Desmodium adscendens* sont extrêmement sommaires et seuls quelques métabolites secondaires de *Desmodium adscendens* ont été qualitativement caractérisés : flavonoïdes (vitexine et isovitexine), saponosides (soyasaponine I) (Pothier *et al.*, 2006)) et alcaloïdes à structure phényléthylamine. Il apparaît une certaine variabilité des constituants chimiques selon les origines (Ghana, Nigeria, Sierra Leone, ou Togo). En l'absence de dosage d'un traceur significatif, spécifique et pertinent pour confirmer leur authenticité, la normalisation de la plante ou de ses extraits n'est pas résolue. Leur qualité et leur sécurité ne sont donc pas établies.

DONNEES RELATIVES A L'ACTIVITE DE LA PLANTE ET DE SES EXTRAITS

Il n'existe pas de données expérimentales de toxicologie, de biodisponibilité ou de pharmacologie publiées (ouvrage de référence, publication scientifique).

En revanche, « *Desmodium* » est présentée comme un « protecteur hépatique » et « immunostimulant ». Sa consommation est présentée comme ayant un intérêt dans le traitement d'affections graves (hépatites) éventuellement en association avec des médicaments majeurs tels que chimiothérapie. Les phytoconstituants de *Desmodium adscendens* qui pourraient être associés à cette activité alléguée ne sont pas identifiées et il n'existe aucune étude publiée et robuste sur le plan méthodologique démontrant de tels effets. Une consommation journalière de 400mg à 2g d'équivalent plante sèche est généralement indiquée sans que les effets bénéfiques et les risques

liés à l'ingestion de ces doses n'aient fait l'objet d'une démonstration, ou d'un avis rendu par une instance sanitaire.

Si certains constituants de *Desmodium adscendens* s'avéraient posséder effectivement une activité au niveau hépatique, le risque d'interférence avec le métabolisme de médicaments devrait être analysé car dans le cas d'une induction enzymatique, il pourrait y avoir une réduction de l'efficacité de ces médicaments. Les contre indications et les interactions qui peuvent être suspectées dans ce cadre devraient donc impérativement être documentées.

Les évaluations menées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé n'ont pas reconnu de rapport bénéfice/risque favorable à *Desmodium adscendens*, et aucune autorisation de mise sur le marché, ni de statut de plante médicinale n'ont été octroyés.

CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- 1) la phytochimie et les effets bénéfiques ou délétères de *Desmodium adscendens* sont insuffisamment connue sur le plan de, les risques liés à la consommation de *Desmodium adscendens* ne peuvent donc pas être caractérisés ;
- 2) en conséquence, il n'est pas possible de fixer des conditions d'emploi de *Desmodium adscendens* ne présentant pas de risque : constituants chimiques pouvant entraîner un effet délétère, partie de plante et extraits pouvant être consommés sans risque, dose correspondant à l'ingestion des constituants de *Desmodium adscendens* à un niveau estimé comme ne présentant pas de risque, traceur permettant de standardiser des extraits caractérisés comme sans risques ;
- 3) les effets attribués à *Desmodium adscendens* devraient faire l'objet d'études approfondies, tant pour en démontrer la réalité de ces effets que pour protéger les consommateurs sous traitement médicamenteux de possibles effets délétères liés à des interactions. Si de telles interactions étaient mis en évidence, elles devraient au minimum entraîner une information du consommateur en terme de contre-indications ;
- 4) les éléments scientifiques disponibles conduisent en conséquence à recommander d'éviter la consommation de *Desmodium adscendens* en tant que complément alimentaire.

Bibliographie

Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (29 août 1997) Ministère des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement. Moniteur belge.

Pothier J, Ragot J, Galand N (2006). *Journal of Planar Chromatography* 19, 191-194.

***Viola tricolor* L.
ou *Viola arvensis* Murray (*pensée sauvage*)**

CONTEXTE

La Dgccrf a été informée d'un cas d'atteinte hépatique liée à la prise d'un produit contenant un extrait hydro-alcoolique fort de pensée sauvage.

La demande de la Dgccrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant de la poudre et/ou des extraits de *Viola tricolor*. Il est également demandé si il est possible de fixer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque nécessitent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Selon les données fournies par la Dgccrf, un grand nombre de compléments alimentaires contenant *Viola tricolor* existent sur le marché français. En France, on trouve généralement des gélules de poudre de plante (plante cryobroyée), des ampoules d'extrait aqueux (macération dans l'eau puis filtration) à diluer dans un verre d'eau, et des gélules ou des comprimés d'extraits aqueux secs. Les consommations journalières recommandées par ces compléments alimentaires sont au maximum de 1500 mg de poudres de plantes et de 80 à 500 mg d'équivalent plante sèche pour les extraits aqueux.

Des compléments alimentaires contenant *Viola tricolor* sont également sur le marché d'autres Etats membres de la CE.

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

Viola tricolor est une plante originaire des régions tempérées traditionnellement utilisée dans les états séborrhéiques de la peau, le traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs, et le traitement symptomatique de la toux (Cahiers de l'Agence n°3 (Agence du médicament, 1998)).

Ses parties aériennes fleuries sont utilisées depuis plus de 30 ans en Europe sous forme d'infusion. Leur composition en polysaccharides, flavonoïdes, et saponosides est connue. *Viola tricolor* fait l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne avec une teneur d'au minimum 1,5% de flavonoïdes exprimés en violanthine ($C_{27}H_{30}O_4$; Mr578,5) (drogue desséchée) est définie. Une standardisation des extraits mis sur le marché est donc possible. *Viola tricolor* est également inscrite dans les Cahiers de l'Agence n°3 (Agence du médicament, 1998) pour les extraits aqueux, extraits hydro-alcooliques faibles (préparés à partir d'alcool éthylique de titre inférieur ou égal à 30% (v/v)), et les extraits hydro-alcooliques forts (préparés à partir d'alcool éthylique de titre supérieur à 30% (v/v)).

Toutefois, des données récentes ont révélé la présence de cyclopeptides, c'est à dire des peptides cycliques d'environ 30 acides aminés, plutôt lipophiles, et dont certains se sont avérés être cytotoxiques (IC_{50} de 0,6 à 6 μ olaire) (Svangard *et al.*, 2004). Leur teneur dans *Viola tricolor* varie de 0,01% à 0,1%. Une cinquantaine de structures différentes existerait dans les espèces du genre *viola* (Goransson *et al.*, 2003).

Les cyclopeptides sont très difficilement extraits par une infusion, qui correspond à la forme traditionnelle de consommation en Europe et peut être considérée comme sans risque et d'usage traditionnel. De même, des extraits aqueux stricts, ne sembleraient pas présenter de risque, dans la mesure où les doses absorbées n'excèderaient pas un équivalent de plante de l'ordre de 1500 mg/j. En revanche, tout extrait par un solvant plus lipophile que l'eau (y compris des extraits hydro-alcooliques de titre faible et *a fortiori* de titre fort) devraient être proscrits. La forme « poudre de plante » n'est pas une forme traditionnelle et doit être déconseillée car son ingestion peut entraîner une résorption des cyclopeptides apolaires.

CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- 1) la consommation de *Viola tricolor* sous sa forme d'utilisation traditionnelle (tisane) ou avec des extraits aqueux stricts à des doses inférieures à un équivalent de 1500mg de plante sèche/j ne présente pas de risques ;
- 2) l'ingestion de *Viola tricolor* sous forme de poudre de plante d'extraits réalisés par tout solvant autre que l'eau devrait être déconseillée.

Bibliographie

Svangard E, Göransson U, Hocaoglu Z, Gulbo J, Larsson R, Claeson P, Bohlin L (2004). Cytotoxic Cyclotides from *Viola tricolor*. *Journal of Natural Products*, 67, 144-147.

Göransson U, Broussalis M, Claeson P (2003). Expression of *Viola* cyclotides by liquid chromatography-mass spectrometry and tandem mass spectrometry sequencing of inter-cysteine loops after introduction of charges and cleavage sites by aminoethylation. *Analytical Biochemistry*, 318, 107-117.

***Echinacea angustifolia* DC, *Echinacea pallida* (Nutt.),
Echinacea purpurea (L.) Moench**

CONTEXTE

Divers effets indésirables, notamment allergiques, ont été rapportés après consommation d'échinacées.

Selon la Dgccrf, 3 espèces d'échinacées présentent un intérêt pour les fabricants de compléments alimentaires en France : *Echinacea angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea*. Ces produits sont positionnés sur un axe « prévention de maladies hivernales », comme immunostimulant.

La demande de la Dgccrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant l'une ou l'autre de ces 3 espèces d'Echinaceae. Il est également demandé si il est possible de fixer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque impliquent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Ces 3 espèces font l'objet d'usages divers dans différents états de la CE. En Belgique, les échinacées figurent sur la liste 3 de l'arrêté royal établissant une liste positive de plantes pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires avec les restrictions suivantes : *E. angustifolia* quantité journalière inférieure à 2,4 g de racine séchée, *E. pallida* quantité journalière inférieure à 720 mg de racine séchée, *E. purpurea* quantité journalière inférieure à 2 g d'herbe séchée. En Italie les 3 espèces sont utilisées sans limite de dose : les parties aériennes et les racines pour *E. angustifolia* et pour *E. purpurea*, et les racines seules pour *E. pallida*. En Allemagne la commission E a classé les parties aériennes de *E. purpurea* et les racines de *E. pallida* sur une liste positive, tandis que les parties aériennes de *E. angustifolia* et *E. pallida*, et les racines de *E. angustifolia*, *E. purpurea* sont sur une liste négative. La tradition d'utilisation en Allemagne concerne surtout les sucs de plante fraîche. En conséquence, de nombreux compléments alimentaires sont susceptibles de se trouver sur le marché français.

En France, *E. purpurea* et *E. angustifolia* sont inscrites sur la liste A de la pharmacopée, mais aucune n'a été retenue dans les Cahiers de l'Afssaps. Une évaluation des parties aériennes de *E. purpureae* (L.) Moench a été initiée par l'EMEA, aux fins d'établir une monographie disponible en enquête publique. Des qualifications variables (usage bien établi et usage traditionnel) pour des niveaux de preuves différents sont proposés en fonction des produits retenus. Plusieurs effets indésirables en lien avec les effets immunologiques possibles de *E. purpureae* sont soulignés et des contre-indications sont notées.

La Dgccrf ne précise pas l'ampleur de la commercialisation en France de compléments à base de cette espèce. Les doses journalières proposées sont en général de 900 mg de racines de *E. pallida* ou *E. purpurea* et 6 à 9 ml de jus de parties aériennes de *E. purpurea*.

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

Echinacea angustifolia, *Echinacea pallida*, et *Echinacea purpurea* sont des plantes de la famille des Asteraceae, originaires de l'Amérique du nord. La drogue constituée par la racine nécessite un examen microscopique indispensable pour identifier l'espèce et rechercher une falsification courante par une autre Asteraceae : *Parthenium intergrifolia* L..

La plante contient de nombreux constituants dont des lactones sesquiterpéniques (qui peuvent être responsables d'allergies), des alcaloïdes indolizidiniques, un grand nombre de composés aliphatiques insaturés, et des composés phénoliques dérivés de l'acide caféique. Cette composition est variable notamment selon l'espèce, l'organe, et l'origine géographique.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables rapportés concernent notamment des effets immunologiques de type réaction d'hypersensibilité (chocs anaphylactiques, urticaires, rash, syndrome de Stevens-Johnson, ...). Ces effets indésirables conduisent l'EMEA à préconiser des avertissements pour l'usage chez l'enfant et des contre-indications telles que hypersensibilité aux Asteraceae, maladies auto-immunes, immunodéficiences, pathologies hématologiques.

L'EMEA note que ces produits ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec des médicaments immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et le méthotrexate.

Il faut également noter des effets graves rapportés dans la littérature scientifique (Mullins *et al.*, 2002 ; Logan *et al.*, 2003 ; Lee *et al.*, 2004 ; Huntley *et al.*, 2005) comme par exemple un cas de purpura thrombocytopénique thrombotique après consommation d'une boisson hydro-alcoolique de *E. pallida* (George *et al.*, 2006) ainsi que des cas d'interactions médicamenteuses par inhibition des cytochromes P450 (Budzinski *et al.*, 2000 ; Ernst *et al.*, 2000 ; Tumova *et al.*, 2000 ; Gorski *et al.*, 2004).

CONCLUSION

En conclusion, l'Afssa estime que :

- 1) *Echinaceae angustifolia*, *Echinaceae pallida*, *Echinaceae purpurea* (ci-dessous nommées « les échinacées ») sont insuffisamment connues sur le plan de leur phytochimie et sur le plan de leurs effets bénéfiques ou délétères. Les risques liés à la consommation des échinacées ne peuvent donc pas être caractérisés. En revanche, les effets délétères observés incitent à la prudence, et les risques d'interactions médicamenteuses devraient être approfondis.
- 2) En conséquence, il n'est pas possible de fixer des conditions d'emploi des échinacées ne présentant pas de risque : constituants pouvant entraîner un effet délétère, partie de plante et extraits pouvant être consommés sans risque, dose correspondant à l'ingestion des constituants des échinacées à un niveau estimé comme ne présentant pas de risque, traceur permettant de standardiser des extraits caractérisés comme sans risques ;
- 3) Les éléments scientifiques disponibles conduisent à recommander d'éviter la consommation des échinacées en tant que complément alimentaire.

Bibliographie

Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (29 août 1997) Ministère des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement. Moniteur belge.

George L, Ioannis E, Radostina T and Antonios M (2006). Severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) induce or exacerbated by the immunostimulatory herb *Echinacea*, *Am. J. Hematol.* 81, 224.

Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M, Hall SD (2004). The effect of *Echinacea* (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75, 89-100.

Huntley AL, Thompson Coon J and Ernst E (2005). The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species : a systematic review. *Drug Safety* 28, 387-400.

Kemp DE and Franco KN (2002). Possible leukopenia associated with long-term use of *Echinacea*. *J. Am. Board Fam. Pract.* 15, 417-419.

Lee AN and Werth VP (2004). Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch. Dermatol.* 140, 723-727.

Logan JL and Ahmed J (2003). Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjogren's syndrome : association with the purported immune stimulant *Echinacea*. *Clin. Rheumatol.* 22, 158-159.

Mullins RJ and Heddle R (2002). Adverse reactions associated with *Echinacea* : the Australian experience, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88, 42-51.

Polygonum multiflorum Thun

CONTEXTE

De nombreux cas d'atteintes hépatiques associés à la consommation de *Polygonum multiflorum* ont été rapportés, notamment par l'Agence anglaise du médicament.

La demande de la Dgccrf porte sur l'évaluation des risques liés à l'ingestion de compléments alimentaires contenant *Polygonum multiflorum*. Il est également demandé si il est possible de fixer des conditions en deçà desquelles la consommation de cette plante ne présente pas de risques ou si les éléments scientifiques caractérisant le risque nécessitent d'interdire l'emploi de cette plante dans les compléments alimentaires.

Selon la Dgccrf, *Polygonum multiflorum* est traditionnellement utilisé en médecine chinoise comme « tonique » et pour « lutter contre le vieillissement » (notamment la chute des cheveux).

Certaines espèces de *Polygonum* sont librement commercialisés dans certains Etats membres de l'Union européenne. En particulier *Polygonum spp.* figure sur la liste 3 de l'arrêté royal belge établissant une liste positive de plantes pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires. En conséquence, des compléments alimentaires sont susceptibles de se trouver sur le marché français. Toutefois, la détention et la vente de compléments contenant *Polygonum multiflorum* n'a pas été récemment constatée en France selon la Dgccrf.

DONNEES DE BOTANIQUE ET DE PHYTOCHIMIE

Polygonum multiflorum est une Polygonaceae originaire d'Asie, utilisée en médecine traditionnelle chinoise.

Les connaissances sur la phytochimie de *Polygonum multiflorum* sont extrêmement sommaires. *Polygonum multiflorum* contiendrait des antraquinones (émودية, aloé-émodyol, chrysophanol, physciol). Des hétérosides de stilbène dont le resvératrol et des dérivés d'acide gallique auraient également été identifiés. Les données analytiques et toxicologiques sont absentes.

POINTS D'ALERTE

En mars 2006, 7 cas d'atteintes hépatiques associés à la consommation de cette plante ont été rapportés à l'agence anglaise du médicament. D'autres cas sont également cités dans la littérature (But *et al.*, 1996 ; Park *et al.*, 2001 ; Battinelli *et al.*, 2004 ; Panis *et al.*, 2005 ; Cardenas *et al.*, 2006).

CONCLUSION

L'Afssa estime que :

- 1) *Polygonum multiflorum* est insuffisamment connue sur le plan de sa phytochimie et sur le plan de ses effets bénéfiques ou délétères, les risques liés à la consommation de *Polygonum multiflorum* ne peuvent donc pas être caractérisés ;
- 2) en conséquence, il n'est pas possible de fixer des conditions d'emploi de *Polygonum multiflorum* ne présentant pas de risque : constituants pouvant entraîner un effet délétère, partie de plante et extraits pouvant être consommés sans risque, dose correspondant à l'ingestion des constituants de *Polygonum multiflorum* à un niveau estimé comme ne présentant pas de risque, traceur permettant de standardiser des extraits caractérisés comme sans risques ;
- 3) les éléments scientifiques disponibles conduisent à recommander d'éviter la consommation de *Polygonum multiflorum* en tant que complément alimentaire.

Bibliographie

Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (29 août 1997). Ministère des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement. Moniteur belge.

But PP, Tomlinson B, Lee KL (1996). Hepatitis related to the Chinese medicine Shou Wu Pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Hum Toxicol* 38, 208-282.

Cardenas A, Restrepo JC, Sierra F, Correa G (2006). Acute hepatitis due to shen-min : a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*, *J Clin Gastroenterol* 40, 629-632.

Mazzanti G, Battinelli L, Daniele C, Mastroianni CM, Lichtner M, Coletta S, Costantini S (2004). New case of acute hepatitis following the consumption of Shou wu pian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *Ann Intern Med* 140, W30.

Panis B, Wong DR, Hooymans PM, De Smet PA, Rosias (2005). Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-Wu-Pian, a Chinese herbal preparation, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 256-258.

Park GJ, Mann SP, Meng CN (2001). Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 16, 115-117.

Mots clés : plantes, pharmacovigilance, *Hoodia gordonii*, Actée à grappes noires, *Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *Desmodium adscendes*, *Desmodium gangeticum*, *Viola arvensis* Murray, *Viola tricolor* L., échinacées, *Echinacea angustifolia* DC, *Echinacea pallida* (Nutt.), *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Polygonum multiflorum* Thun, cyclopeptides, glycosides

**La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments**

Pascale BRIAND