

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

***Framework for the evaluation of the safety,
the effect and the claims of foodstuff, made
from plants, for the human diet***

Coordination éditoriale :

Jean-Louis Berta

Isabelle Vanrullen

Juliette Chevalier

Carole Thomann

CONTENTS

Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine	5
--	---

Framework for the evaluation of the safety, the effect and the claims of foodstuff, made from plants, for the human diet.....	43
---	----

**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

M. le Professeur Daniel Tomé

Groupe d'Enseignement et de Recherche en Biologie et Nutrition Humaine – Institut National Agronomique Paris Grignon – Paris

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

Mme Annick Pichard

Institut National de l'environnement et des risques – Verneuil en Halatte

■ *Experts hors Comités*

Mme le Docteur Mariette Gerber

Groupe d'Epidémiologie métabolique – INSERM –CRLC - Montpellier

M. le Professeur Joël Guillemain

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	11
II - DEMARCHE DE L'EVALUATION D'UNE PLANTE INTEGREE A L'ALIMENTATION DANS L'OBJECTIF D'EXPLOITER SON (SES) EFFET (S) PHYSIOLOGIQUE (S)	15
1. Evaluation de la sécurité intrinsèque de la plante, de ses composants, et du produit fini	15
A- Identification et caractérisation des dangers et des risques	15
1. <i>Au niveau de la plante</i>	15
2. <i>Au niveau de l'extraction</i>	17
B - Exposition et conditions de consommation ou d'emploi	17
C - Référentiels et particularités propres à l'évaluation de la sécurité d'emploi des plantes	18
D - Maîtrise de la qualité	19
E - Surveillance post-commercialisation et ré-évaluation	20
2. Evaluation de l'effet physiologique	20
A - Place du nutritionnel dans la physiologie de l'organisme	20
B - Séparation des états physiologiques et pathologiques- Principes de la démarche de l'évaluation de l'intérêt physiologique	22
C- Ce qui relève de la nutrition - Proposition	26
D- Proposition d'un principe de démarche pour l'évaluation de l'intérêt physiologique appliqué aux plantes	27
1. <i>Les entrées</i>	27
2. <i>Démonstration de l'effet</i>	27
3. Evaluation de l'allégation associée au produit fini	28
A - Les catégories d'allégations	28
1. <i>Principe de proportionnalité</i>	28
2. <i>Réflexions en cours au niveau européen</i>	29
B - Cohérence du libellé avec le degré de démonstration de l'effet allégué	29
CONCLUSION	31
ARBRE DE DECISION POUR L'EVALUATION	33
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXE 1 : plan d'une monographie	37
ANNEXE 2 : guide pour la constitution du dossier industriel pour la maîtrise de la qualité	39

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 radicules 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 microbologique. 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 cytolitique 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 féculé, 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, ...).

3) 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 lignes 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 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'hyperaldostéronisme (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. Démonstration 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 ses conditions d'utilisation correspondent effectivement à « ***toute la tradition et uniquement la tradition*** ».

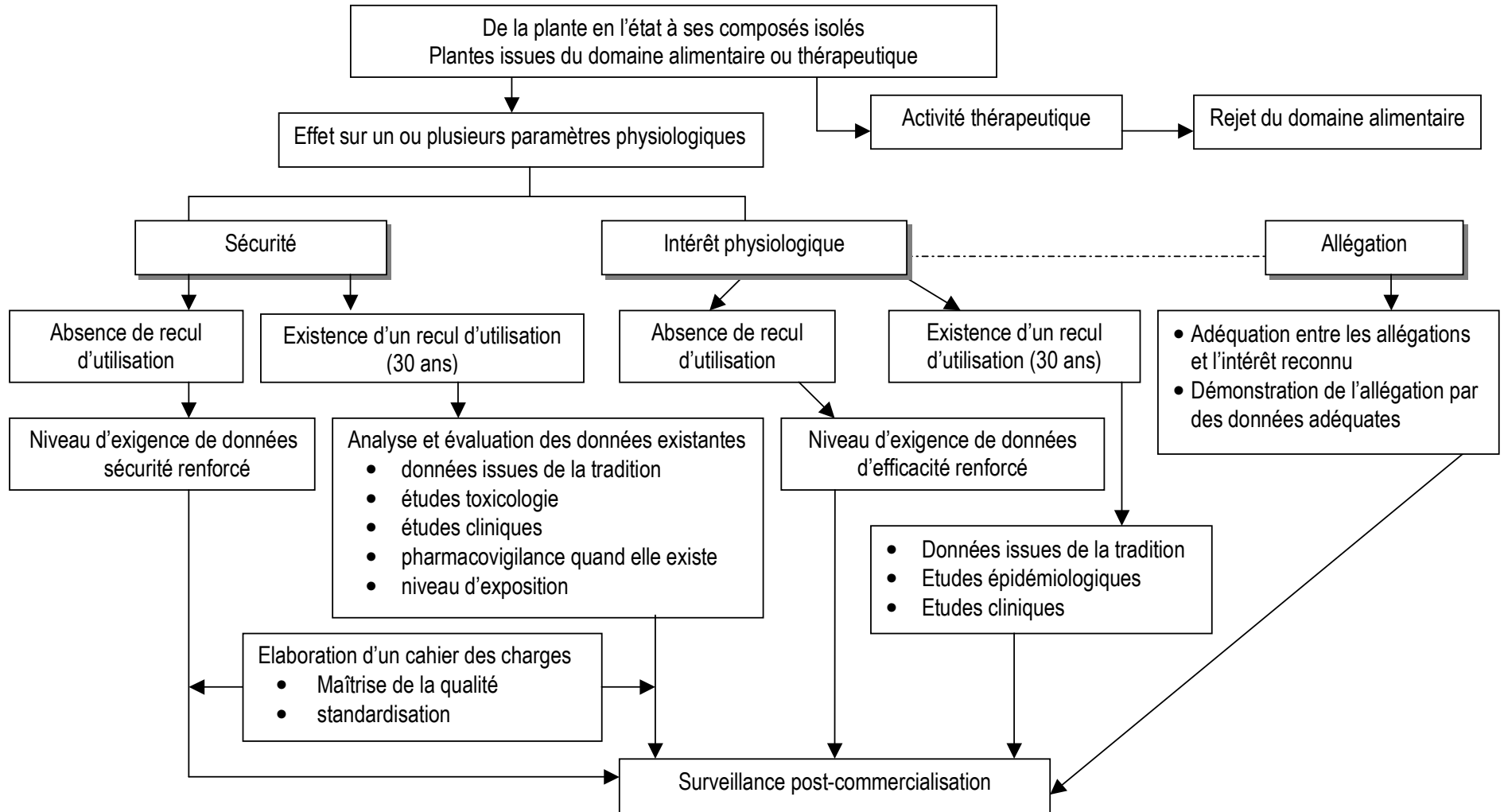
Ces données peuvent alors être prises en compte dans un cadre strictement défini qui peut correspondre à un niveau d'allégation propre.

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



BIBLIOGRAPHIE

- (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 lonf-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 culturelles 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

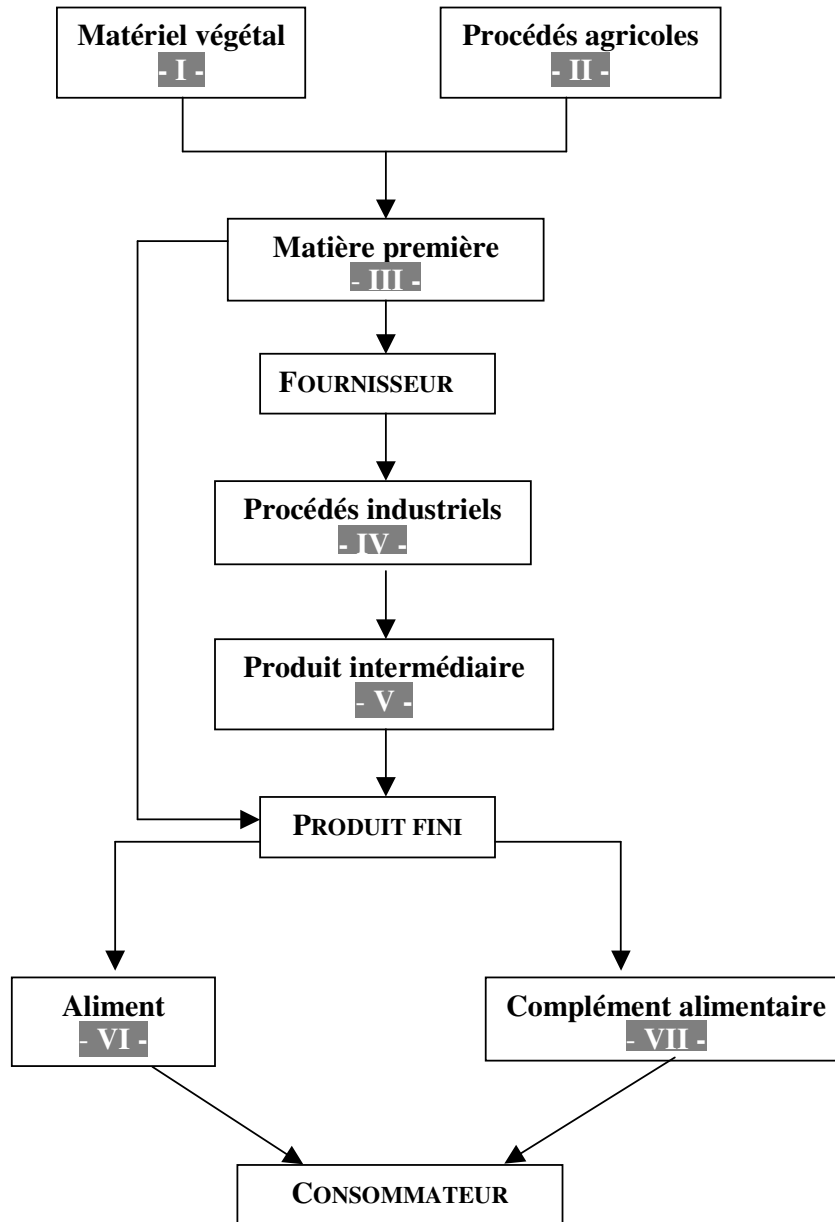
II.4. Méthode de préparation du produit fini

- 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

**Framework for the evaluation of the safety, the effect and
the claims of foodstuff, made from plants, for the human diet**

27 february 2003

Editorial Committee :

Jean-Louis Berta

Isabelle Vanrullen

Juliette Chevalier

Carole Thomann

OBJECTIVES OF THIS DOCUMENT

The objective of this document is to **evaluate, the risks associated to the consumption of foodstuffs (foods and food supplements) made from plants, based on a scientific review by experts in pharmacology, nutrition and toxicology.** This document is specifically intended to contribute to the review at European level initiated by Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council dated 10 June 2002 on the approximation of the laws of Member States concerning food supplements.

The review is based on the work carried out at the Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) [French Food Safety Agency] and previously under the aegis of the Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) [French Higher Council for Public Health].

An important phase of the work consisted of the collection and analysis of data on 19 plants⁹ of interest to the food industry through detailed monographs compiled in collaboration with industrial partners. A second phase saw the preparation of this document, based on the one hand on the data discussed in the working group and on the other hand on the reviews carried out within Afssa by a multidisciplinary expert working group. This document constitutes a synthesis of the issues surrounding the consumption of plants in human food.

Using illustrative examples, we have tried to highlight the characteristics and the difficulties specific to this area and we are proposing an evaluation procedure which could be applied to these products. **Whilst taking into account the characteristics particular to plants, this procedure largely follows the general principles of scientific evaluation applied to human food:** risk identification and characterisation and assessment of safe levels of exposure, value in terms of effect and demonstration of the claim.

⁹ Alfalfa, pineapple, hawthorn, camu-camu, cypress, echinacea, epilobium (willowherb), eschscholtzia, butcher's broom, large flower, feverfew, hamamelis, harpagophytum, kava, passionflower, dandelion, horsetail, willow, red clover, valerian.

MEMBERS OF THE REVIEW GROUP

■ *Experts from the Human Nutrition Expert Committee*

Professor Robert Anton

Laboratoire de Pharmacognosie - Université Louis Pasteur - Strasbourg

Professor Jean-Louis Lamaison

Laboratoire de Pharmacognosie – Faculté de Pharmacie - Clermont-Ferrand

Professor Bruno Lesourd

Département de Gérontologie – Hopital Nord - Cebazat

Irène Margaritis

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

Professor Daniel Tomé

Groupe d'Enseignement et de Recherche en Biologie et Nutrition Humaine – Institut National Agronomique Paris Grignon – Paris

■ *Expert from the Contaminants and Physico-chemical Residues Expert Committee*

Annick Pichard

Institut National de l'environnement et des risques – Verneuil en Halatte

■ *Experts not on Afssa Committees*

Dr Mariette Gerber

Groupe d'Epidémiologie métabolique – INSERM –CRLC - Montpellier

Professor Joël Guillemain

Université François Rabelais - Tours

Professor Claude Moulis

Laboratoire de Pharmacognosie - Faculté des Sciences Pharmaceutiques - Toulouse

■ *Afssa representatives*

Dr Jean-Louis Berta

Marie-Hélène Loulergue

Isabelle Vanrullen

CONTENTS

I - GENERAL CONTEXT	49
II - PROCEDURE FOR EVALUATING A PLANT INCLUDED IN THE DIET TO EXPLOIT ITS PHYSIOLOGICAL EFFECT(S)	53
1. Evaluating the intrinsic safety of the plant, its components and the finished product	53
A- Identifying and characterising the hazards and risks	53
1. <i>In terms of the plant</i>	53
2. <i>In terms of the extraction</i>	55
B- Exposure and conditions for consumption or use.....	55
C- Frames of reference and specific aspects appropriate for evaluating the safe use of plants	56
D- Quality control.....	57
E - Post-marketing monitoring and re-evaluation.....	57
2. Evaluating the physiological effect	58
A - The role of nutrition in the body's physiology.....	58
B - Separating the physiological and pathological states - Procedural principles for evaluating physiological value	60
C - Aspects related to nutrition – Proposal.....	64
D- Proposal for a procedural principle for assessing the physiological value of plants	65
1. <i>Inputs</i>	65
2. <i>Demonstrating the effect</i>	65
3. Evaluating the claim made for the finished product	66
A- Categories of claims	66
1. <i>Proportionality principle</i>	66
2. <i>Review underway at European level</i>	67
B. Consistency of the wording with the degree of proof of the effect claimed.....	67
CONCLUSION	69
DECISION TREE	71
BIBLIOGRAPHY	73
ANNEX 1 : plan of a monograph	75
ANNEX 2 : guide to constituting an industrial dossier for quality control	77

I- GENERAL CONTEXT

Food is an important determining factor in maintaining the body in a satisfactory state of health and the acquisition of this knowledge has enabled nutritional recommendations to be established (1, 2). Research into the relationship between nutrition and health has also highlighted the molecular mechanisms to which nutrients contribute. It appears that the interface between these mechanisms and physiological function often surpasses the function of nutrition in the strictest sense. This realisation has been supported by a number of developments around the functional nature of foods and nutrients. A wide range of experimental data now demonstrate the effect of nutrients and the components of food on a large number of biological targets. Proof of a direct causal link with major diseases remains more difficult to establish. Moreover, a number of determining factors other than nutritional condition are involved in these diseases (tobacco, alcohol, physical activity, genetic susceptibility, etc.).

These developments are being accompanied by a major expansion on the market of plant-based foodstuffs. However, the rationale behind the placing on the market of these products often goes beyond the bounds of scientific logic and the public health needs required for foodstuffs. The products available on the market may be either novel or originate from herbal medicine but they fall outside the health products framework (formulation, presentation, indication, pharmacovigilance). Analysis of the risks posed by these products shows the need for a rigorous framework for them. In addition, it is important that the role of these products in the human diet is defined.

Pathology – Physiology – Nutrition

An initial restriction is found in the consensus which holds that those plants whose value lies clearly in the domain of disease should be excluded from food. For example, in the work carried out in collaboration with the food industry, butcher's broom (*Ruscus aculeatus* L.) was excluded as it has an anti-oedematous action due to the presence of saponins. The California poppy herb (*Eschscholtzia californica* Cham.) was not selected as the effect which could be attributed to it was of a tranquillising nature.

Traditionally, plants have been used in the human diet to cover the body's nutritional needs (energy, but also vitamins, minerals, etc.: essential elements which the human body is unable to synthesise). However, some plants have been included in the European diet for reasons other than nutrition: for example, while tea and coffee are accepted as foodstuffs, their nutritional value is limited and it is their virtues as stimulants which are valued. Moreover, some conventional foods may also be consumed for non-nutritional purposes. For example, the action of rice on intestinal transit causes it to be used traditionally as an adjuvant in the treatment of diarrhoea.

The consumption of plants for non-nutritional purposes (other than to cover qualitative and quantitative needs for essential elements) can be considered when the plants are either incorporated into a food or into a food supplement. The Directive on the approximation of the legislation in Member States concerning food supplements was passed by the European Parliament in 2002. This Directive defines the regulatory framework for food supplements. It provides general indications and defines a positive list of vitamins and minerals. ***Food supplements are presented exclusively in pre-dosed forms*** (capsules, drop dispensing bottles, etc.), comparable to those used for medicines. A food supplement constitutes a concentrated source of nutrients or other substances ***which have a nutritional or***

physiological effect¹⁰. However, the precise provisions concerning nutrients and substances other than vitamins and minerals (plants, fibre, fatty acids, etc.) will be defined at a later date, following analysis of the specificities and requirements relevant to these categories of products.

An evaluation of whether a plant is safe for consumption must take into account certain specificities. A large number of parameters influence the chemical profile of the plant sold or consumed. The diversity of plants in terms of species, variety, ecotype and chemotype, especially those linked to agricultural practices, means that there are plants available which are very similar botanically but which present very different compositions. Their chemical profile presents an often highly complex composition, the constituents of which are not always fully known. In addition to the plant's natural variability, modes of presentation (whole plant, powdered plants, etc.) and of transforming the fresh plant into raw extract, followed by the selective extractions of certain particular constituents, are liable to result in preparations which are very different in terms of activities and risks. The notions of botanical definition and identification and the suitability (specificity, sensitivity, etc.) of the analytical tests used, are therefore determining factors in assessing the risk.

Furthermore, the very fact that these plants have a physiological effect may result in specific risks, notably in terms of interactions with medicines or essential nutrients.

Assessing the risk and the effects claimed

The approach adopted for the evaluation must enable identification of the hazards and characterisation of the risk; it must be based on all the data available to identify points of alert, whilst bearing in mind that in terms of chemical profile, there is a "continuum" of possibilities between the plant, the raw extract, the selective extract, even the chemical constituents characterised and isolated (micro-constituents such as polyphenols, phytosterols, phytoestrogens, etc.).

In the case of micro-constituents¹¹ purified to a greater or lesser extent, assessment of the risks and claimed effects is based on demonstrative studies using the standard approach developed for isolated and chemically defined molecules and in particular, on toxicity studies and clinical studies. As an example in another domain than plants, milk is an organic mixture consumed as part of the human diet and "soothing" properties are often attributed to it. Recently, studies have shown that milk contains a small peptide which has stress-relieving properties. This peptide is currently the subject of an evaluation based on safety, tolerance and effectiveness studies. Similarly, the pineapple is a fruit consumed in Europe. A constituent characterised and extracted from this fruit (bromelaine) is used in medicines currently on the market.

However, the specificities of the "totum"¹² of these plants limit the possibility of relying on this approach. While the chemical constituents are in general well-defined using an analytical approach, conversely, toxicological, pharmacological and clinical tests carried out on plants or plant-based preparations are sometimes old and fragmentary, even non-existent and anyway difficult to interpret:

¹⁰ Definition of a food supplement in Directive 2002/46/EC: "concentrated sources of nutrients or other substances with a nutritional or physiological effect, alone or in combination, marketed in dose form, the purpose of which is to supplement the normal diet"

¹¹ micro-constituents: in addition to macronutrients, fibre, vitamins and minerals, plants contain a variety of secondary metabolites, with no nutritional value in the strictest sense; a number of studies have established that they may also have a preventive effect on certain pathological conditions. These secondary metabolites belong to different families: the phenolic compounds (other than tocopherols), carotenoids (other than provitamin A carotenoids), sulphur compounds, etc.

¹² totum: all the constituents of a plant contributing to the activity attributed to that plant.

- in terms of methodology (no randomisation or placebo, faulty statistical analyses, imprecise characterisation of the product used);
- in terms of activity: the effects are in general moderate and therefore difficult to demonstrate in a significant manner;
- in terms of the possible imputation of an effect observed in the totum to one or more of the preparation's constituents;
- finally, the tests which could be carried out on one preparation cannot necessarily be extrapolated to other preparations (variability of constituents and their contents).

Limits inherent in the conduct of to the methodology implemented in this type of studies are illustrated by the difficulty of establishing a link, , between fruit and vegetables and a beneficial effect on health, using epidemiological studies, even though meta-analyses conclude a protective effect (2, 3).

The notion of tradition

Knowledge of the uses of plants is largely based on tradition. The notion of tradition is not necessarily easy to define, as it varies from one country to another. However, the Regulation¹³ concerning novel foods and novel food ingredients refers to this concept when it emphasises that the traditional methods for handling and preparing plants can prevent wrongful uses or short or long term damaging effects on health, for example, effects imputable to intrinsic anti-nutritional/toxic factors. This Regulation adds that it is often observed that the necessary precautions are reflected in the associated regional and cultural habits.

Taking established traditional status into account may ensure improved prevention of the risks associated with the use of plants which are barely known, even toxic, given the current fashion for the "exotic" or "Mother Nature".

As indicated above, it is not always easy to impute the properties traditionally claimed for plants to a specific constituent. However, tradition provides information both on the safety and on any possible physiological effect. Corroborated by experimental data on the "totum" and on isolated constituents, tradition can contribute to the establishment of a body/framework of knowledge, in fields in which there are few clinical studies and when those which do exist are difficult to apply in methodological terms.

Tradition must, however, remain within the limits of what it can provide: a collection of *a priori* observations acquired empirically, initially without rigorous scientific basis. It cannot under any circumstances be compared in terms of proof to data provided by an experimental study based on current criteria.

Moreover, tradition does not permit any forewarning of new emergent risks associated with recent changes in the consumer's environment, in both dietary (novel foods and food ingredients) and therapeutic terms. It was recently discovered that St John's Wort, a traditional medicinal herb used as a medicine, notably in the treatment of mild acute depression, shows interactions with other medicines, notably digoxin, theophyllin, anti-vitamins K, cylosporin, oral contraceptives (4) and anti-retrovirals (4, 5). Similarly, studies report the effects of garlic on cytochrome P450, which could alter the bioavailability of a number of medicines, notably certain anti-virals (6, 7, 8). These are not toxic effects which could call into question the dietary use of garlic, but effects which could result in the issue of recommendations for avoiding interference with other medicines.

¹³ Regulation (EC) No. 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients

Unwanted, sometimes serious side effects, associated with the use of plants are regularly reported. Their occurrence, most often observed in situations of confusion between plants (the name or the species), but also for plants benefiting from a history of traditional use (Common or Wall Germander *Teucrium chamaedrys* L.), requires a high level of vigilance to be exercised in the evaluation of herbal preparations, a vigilance which must be even more rigorous when one is departing from a well-established traditional use. The absence of unwanted side effects observed for a plant traditionally used, but in limited quantities, must be balanced against the uncertainty surrounding the possible demonstration of harmful effects when the level of consumption of this plant is greatly increased.

At national level¹⁴, how to take account of a product's traditional status has been the subject of discussion for more than 20 years and has led to a procedure for the registration of herbal medicinal products.

At EU level, evaluation of this traditional status is currently the focus of the simplified registration of herbal medicinal products¹⁵. A period of 30 years' use of the product within the European Community can confer traditional status on a product. Emphasis is placed on the difficulty of guaranteeing the reliability of information on use outside the Community when concluding on the product's safety and effectiveness.

Finally, to provide the public with full information on the particular characteristics of this type of herbal medicinal product, the label, instructions and any advertising must carry a statement to the effect that the product is a traditional herbal medicinal product whose effectiveness has not been clinically demonstrated.

The diversity of the situations and elements to be taken into account shows that it is essential to evaluate the risks and impacts on the body (nutritional, physiological, health effects, based on a scale of values) before considering the use of a plant in human food, using a necessarily detailed approach, based on an exhaustive review and analysis of the data available on:

- botanical and chemical characterisation,
- traditions of use,
- pharmacological-toxicological-clinical experimentation,
- pharmacovigilance/toxicovigilance,
in order to identify any possible points of alert.

This approach has been used experimentally on several plants to prepare monographs based on the analysis of the data collected (the framework for the monographs is shown in Annex 1).

¹⁴ Agency reports, Afssaps (9).

¹⁵ Proposal for a Directive of the European Parliament and Council amending the Directive 2001/83/EC as regards traditional herbal medicinal products COD 2002/0008.

Simplified registration is designed to establish a harmonised legislative framework for traditional herbal medicinal products. This category of product concerns longstanding medicinal products for which insufficient published scientific literature is available to demonstrate "well-established medicinal use" but the traditional use of which permits reliable conclusions as to their safety and effectiveness.

II - PROCEDURE FOR EVALUATING A PLANT INCLUDED IN THE DIET TO EXPLOIT ITS PHYSIOLOGICAL EFFECT(S)

(see Decision Tree page 25)

Whilst taking into account the specificities associated with plants, in its broad outlines the evaluation procedure must follow the general principles of scientific evaluation applied to human food, *i.e.* identification and characterisation of the risks, assessment of safe exposure levels and the level of a physiological effect claimed compared with the level demonstrated.

Therefore, any statement on a plant to be included in the diet for the purposes of exploiting its physiological effect(s) must comply with the twin requirements of safety and public health: the evaluation process must therefore cover both the concern to ensure optimum consumer safety and the physiological value of consuming the plant. Moreover, any claim of a physiological effect linked to a plant-based product must be consistent with the physiological value recognised for that plant. The basis of the claim must be demonstrated using appropriate data.

1. EVALUATING THE INTRINSIC SAFETY OF THE PLANT, ITS COMPONENTS AND THE FINISHED PRODUCT

A. Identifying and characterising the hazards and risks

The assessment of safe consumption levels for plants in physiological terms becomes even more crucial when these products (i) are not essential to the maintenance of good health and (ii) are used for the purposes of improving the state of health.

This assessment must take into account the specific characteristics of the plants. These specificities, of the plant itself and its preparations, are in fact often closely correlated to variable chemical profiles, sometimes very different and which are determining factors in terms of risks and physiological effects. The following risk factors may be mentioned:

1. In terms of the plant

▪ Identification of the plant:

The chemical profile can vary depending on the species, the sub-species, the variety, the hybrid and even the chemotype. Identification of the plant requires knowledge of its international name comprising the scientific (Latin) names of its genus and species, with the author's name and possibly the variety. These elements are of primary importance, notably when more toxic related species could be confused with the plant in question. For example, the fruits of the Chinese star anise (*Illicium verum* Hook. f.) contain an essential oil whose main constituent is E-anethol and present barely any toxicity. Its follicles are traditionally consumed, notably in Europe, but in December 2001 cases of convulsions were reported in persons who had ingested infusions or preparations (mulled wine, etc.) made with star anise, caused by the substitution of this plants with the fruits of the Japanese star anise (*Illicium anisatum* L.), whose fruit and seeds accumulate certain sesquiterpenic lactones with convulsant properties.

Substitutions can also result when confusion occurs. Chinese herbs are the subject of strong demand on the market. In January 2001, banning orders were imposed on the Aristolochiaceae following incidents of kidney damage (due to the presence of aristolochic acids), sometimes requiring kidney transplants; this damage was caused by a confusion between the Chinese name for *Stephania tetrandra* and another species, *Aristolochia fangchi*, whose Chinese name is similar.

- **The nature of the organ**

In the same plant, composition of the constituents can vary in qualitative and quantitative terms depending on the organ concerned. Cinchona bark biosynthesises quinoline alkaloids such as quinine, while the leaves accumulate indolic alkaloids (cinchonamine, etc.) which have different properties. The toxic constituents may also be present in higher concentrations in some parts of the plants which are traditionally not consumed. This is notably the case with the potato, in which toxic glycoalkaloids (solanines) are biosynthesised in the leaves, the fruits, the flowers and the sprouts, but are barely present in the superficial parts of the tubers which are in any case eliminated by the empirical practice of peeling.

- **The origin:**

Ginseng roots from Japan, China or Korea or those cultivated in North America, have different levels and profiles of ginsenosides. The wild state and the cultivation conditions, as well as environmental factors, play a not inconsiderable role on the qualitative aspects and the quantitative aspects of the ginsenosides present. The same applies to the content in the rootlets of a young plant which may reach as much as 10 times the levels of ginsenosides present in the primary root aged between 6 and 8 years and selected in Chinese medicine for purely empirical reasons. This apparently contradictory example shows that the quantitative aspect of triterpenic constituents is not the only interesting factor, but that the qualitative aspect is also significant.

- **The harvest period:**

Levels of the 1,8-dihydroxyanthracenic by-products contained in rhubarb rhizomes are not constant throughout the growing period. The laxative anthraquinonic heterosides accumulate mainly in winter, while during the summer, the purgative anthronic heterosides appear in larger quantities. The age of the plant can also have an effect.

- **The growing system**

In situations where the plant is attacked (insects, etc.) syntheses of specific molecules may occur.

- **How the plant is processed:**

The drying method may call on certain enzymatic systems which can notably hydrolyse the primary heterosides into aglycones. As a general rule, heterosides are physiologically more active than aglycones, which immediately undergo detoxification via the entero-hepatic cycle. The osidic fractions have a transport function and increase the solubility of the active principles, which alters their bioavailability. In some cases, however, the intervention of certain enzymes (β -glucosidase, etc.) promotes the appearance of compounds with marked physiological properties. This is the case with the vanilloside present in the green "pod" of vanilla which has no organoleptic characteristics and which undergoes a transformation during the ripening process into vanillin, the constituent whose flavour is so well-known.

The disinfection method also plays an important role: use of ionising radiation over 10 kGy can cause alteration of the active principles, principally the heterosides and polysaccharides which can be split and which can thereby lose some of their physiochemical properties. As its well-known, this is the case with mucilages which lose their swelling power and therefore their power to stimulate the digestive system.

The quantity of residual water in the plant is another important factor in its potential degradation and/or the growth of bacteria or mould.

- **Contaminants of external origin**

Aside from the variations in the totum's chemical profile which originate from the plant's composition and natural changes, various forms of contamination may occur.

Storage conditions may favour the appearance of mould (production of sterols, mycotoxins, etc.) and microbiological growth. Furthermore, changes in cultivation techniques can cause alterations in the type and content of certain contaminants (mainly derived from pesticides) thereby altering the risk associated with the toxicity of selected extracts.

2. In terms of the extraction methods

Different types of extraction can be applied to the raw material.

The nature of the solvent used plays an essential role, by selecting ranges of lipophilic and/or hydrophilic products and therefore different activities. Parameters such as the intensity of the initial grinding, the extraction period and the temperature are of primordial importance. For example, if the temperature is too high, the precursor heterosides of *in vivo* antalgic salicylic acid, found in the flowers of meadowsweet, may be partially destroyed.

New extraction methods have appeared, such as those involving the use of supercritical gases. In these specific extraction conditions, it is quite conceivable that certain toxic constituents may be eliminated or conversely, selectively extracted. This is notably the case with thujone, a neurotoxic monoterpene ketone present in absinthe flowers and which may be absent from the extract obtained by supercritical CO₂; this, on the other hand, will concentrate the non-toxic, characteristic bitterness of this plant.

Finally, it is particularly important to take tradition into account. This sort of popular wisdom, which, over the centuries, has selected or eliminated certain types of preparation because of their physiological activity and their organoleptic characteristics, notably bitterness.

If the traditional mode of use had continued to be employed, namely an infusion of Germander, practically free of lipophilic lactonic diterpenes, no cases of acute cytolytic hepatitis would probably have been observed. It is the non-traditional use of the powder which caused these accidents.

It should also be noted that the traditional tinctures used therapeutically are prepared using alcohol of varying strengths, in which the hydrophilic/lipophilic balance is useful in the extraction of the active principles of a given plant. Alcohol stands at a crossroads of polarities, which selects both hydrophilic and lipophilic compounds, which has the consequence of providing a preparation bringing together the most pharmacologically active constituents (heterosides, alkaloids, lignanes, etc.).

B. Exposure and conditions for consumption or use

Level of exposure is a fundamental element in any risk assessment. It is particularly important that it is taken into account in the food sector due to the potentially large scale circulation of these products compared with their circulation in a pharmaceutical sector, for example. The additional intake of active substances as food supplements or dietary supplements alters consumer exposure.

For the medicinal herbs traditionally used in Europe, a widening of their use in ordinary food and in food supplements is likely to increase the intake of active substances in certain population groups, notably in heavy consumers. These changes may also induce, in certain individuals presenting a particular susceptibility, unexpected unwanted side effects (including allergic reactions).

Other plants which have a physiological action may be consumed traditionally in the form of spices, aromatics or flavouring. In terms of flavourings, the great majority of which correspond to identified chemical molecules, assessment of the risk posed by their use is based on toxicological and exposure studies which permit, if the rules of good practice for their use are followed, a guarantee that, in the amounts used in foodstuffs, these flavourings do not pose any risk to health. Spices and aromatics, however, are complex mixtures, so their toxicological evaluation is not routine as it is much more complicated.

Whether one is considering spices, aromatics or everyday foodstuffs, the presentation of a product in its unprocessed form comprises flavour qualities which contribute to the regulation of dietary intake. This parameter disappears, however, in the presentations defined for food supplements (capsules, etc.) resulting in a potentially considerable increase in the quantity ingested and in frequency of consumption compared with standard foodstuffs.

Consumer surveys and intake simulation studies will therefore be required to verify that consumers are not being exposed to amounts which could be dangerous to their health.

Moreover, the traditional mode of consumption can interfere with the chemical composition of the food. As is well-known, this is the case with certain varieties of manioc which contain a cyanogenic heteroside (linamaroside) in the tuber's external parts and which is eliminated by the traditional method of preparation. The volatile cyanides are in fact destroyed during the manufacture of the starch, then by heating, reducing the risk of goitre observed in certain African regions which are due to the anti-thyroid activity of the thiocyanates produced by the metabolised cyanides.

During cooking, a plant's micro- and macro-nutrients undergo physico-chemical changes which can alter the risk associated with consumption of the plant. For example, the allergenic nature of the potato tuber, linked to an abundant protein, patatin, disappears with cooking.

Matrix effects can also intervene. These are difficult to predict when the plant is incorporated into another complex food and no longer consumed alone.

Finally, the preparation method can alter the bio-availability of the constituents (hydrolysis of the heterosides, changes to structures, accessibility to enzymes, etc.).

C. Frames of reference and specific aspects appropriate for evaluating the safe use of plants

1) Areas of application

The application strategy developed should apply to all situations, whether the plant is for food or medicinal use, whether the composition of the finished product is similar to the plant in the raw state or changed to a large extent by the extraction processes employed.

2) Traditional use

The traditional uses of certain plants must be considered, by a precise characterisation of the history of use in terms of duration and extent, the assessment of their correlation to the plant's known constituents and the specificities of use in traditional practice (part used, preparation methods, etc.).

3) Constitution of a body of reference of the available knowledge

Data from traditional use may provide elements concerning safety and physiological value. Assessment of the safety and the physiological value must also be based on the available experimental data. These data include studies *in vitro* and *in vivo*, toxicological, pharmacological and clinical studies and pharmacovigilance data where these exist. *The*

importance, the possibilities and the methods for establishing a dose without unwanted side effects in animals or humans must be discussed.

In terms of safety, points of alert must be identified. These points of alert concern notably the proven or potential toxicity of certain constituents, the existence of reported unwanted side effects, any contra-indications, known interactions with other medicines, the risks posed by galenic forms and any questions surrounding the claim.

4) Difference between traditional conditions of use and conditions of use for the finished product

The established corpus constitutes a frame of reference based on which the difference between traditional conditions of use and the conditions of use for the finished product can be measured.

The greater the difference between the finished product and traditional dietary use (plant powder, extracts differing in selectivity levels, etc.), the greater attention should be paid to the collection of data demonstrating the absence of risk and the physiological value. The traditional mode of use must therefore be examined plant by plant and the qualitative and quantitative composition of the finished product must be compared with products in common use. If the preparation is very different, the industrial company must prove the product's safety with a presentation providing well-supported evidence and an appropriate toxicological and pharmacological dossier.

5) The case of chemically defined micro-constituents

The assessment strategy commonly applied to any chemically-defined molecule or molecular group should be adopted for micro-constituents from plants (demonstration of their safety and effectiveness by experimental, toxicological and clinical studies). However, when the micro-constituents are isolated from a plant and not artificially synthesised, the question is raised of the level of extraction at which the finished product can be deemed to be an isolated micro-constituent (95%? 97 %? 99%?), the other natural constituents becoming contaminants...

D. Quality control

Industry must provide proof that it is controlling the elements of risk highlighted in the preceding pages. It is essential that it rigorously defines the identification of the raw material (botanical characteristics, organ, geographical origin), the processing procedure and the production conditions up to the finished product as well as the nature of this product. The principle and modalities of application of a Hazard Analysis and Control of Critical Points (HACCP) procedure must be examined in depth. Finally, standardisation of the quality of the raw material and the processes used up to the finished product is essential to ensure the reproducibility of data concerning the product on which the evaluation is based.

The different stages in the obtention of the plant, the preparation and the finished product must be clearly stated. These stages condition the quality of the finished product, insofar as the qualitative and quantitative composition may be affected during the operations carried out. The nature of the finished product and its characteristics must also be clearly defined. This characterisation can be based on reference works relating to quality such as the European Pharmacopoeia (see Annex 2).

E. Post-marketing monitoring and re-evaluation

This monitoring, based on the principle of medicines monitoring or pharmacovigilance, should accompany the marketing of any product comprising physiologically active substances which might potentially be the subject of wide and prolonged use by a

non-homogenous population. It is fully justified in the context of the changes in the consumption of these products, which is moving into the domain of food; firstly due to the possible over-exposure of certain individuals and secondly due to the increased capacity to collect information on unwanted side effects occurring in small numbers, which would previously not have been demonstrated, even in the current context of pharmacovigilance.

2. EVALUATING THE PHYSIOLOGICAL EFFECT

The concept of physiological effect is inscribed in the directive on food supplements which defines this foodstuff as "concentrated sources of nutrients or other substances with **a nutritional or physiological effect**, alone or in combination which are marketed in dose form and the purpose of which is to supplement the normal diet". Consequently "the physiological effect" constitutes a regulatory route into the market for products and its significance in scientific terms can be a matter for examination.

A. The role of nutrition in the body's physiology

➤ The boundary between "nutritional" and "physiological"

The implicit boundary between what comes under the heading "nutritional" and the heading "physiological" appears simplistic in scientific terms as nutrition cannot be disassociated from physiology.

Nutrients act in accordance with an energy-related and/or a non-energy related aspect in structural terms and on the various systems of the body's physiology. An infinite number of examples is possible:

The metabolism of fats provides on average 9 kcal/g, these act on the body's structure (composition, fluidity of membranes), and on a variety of its systems: the immune system (as a precursor for prostaglandins, etc.) and the endocrine system as a precursor for certain sex hormones, etc.

Most micro-nutrients do not affect the body's energy levels, but act solely on its physiology. For example, Vitamin D mainly acts on the maintenance of the bone calcium pool. The function of this "calciotrope hormone" is mediated by effects which involve physiological mechanisms as varied as intestinal absorption, renal reabsorption, cell differentiation (differentiation of myocytes and osteoclasts), or control of the synthesis and secretion of the parathyroid hormone. In addition, other biological activities of 1,25-dihydroxyvitamine D3 are observed *in vitro* and *in vivo*: on the reproductive system in animals, on the control of certain hormonal secretions, in the synthesis of local regulators for the central nervous system, on the cells of the immune system.

The required intake of a nutrient is defined as "the quantity of the nutrient required to maintain and safeguard the metabolic and physiological systems of an individual in good health (homeostasis), comprising the needs associated with physical activity and thermoregulation and the additional needs during certain periods of life such as growth, pregnancy and breastfeeding" (1). Determination of the value of the recommended nutrient intake (RNI) for a given nutrient is based principally on characterisation of the metabolic functions, on the effects of non-optimum intakes of the nutrient and on the health effects.

➤ Links between the science of nutrition and the sciences covering the various fields of physiology and physiopathology.

From an historical standpoint, it can be observed that the science of nutrition enjoys some special links with certain areas of physiology and /or physiopathology.

These links are related to the crucial involvement of nutritional factors in the development of pathological conditions (obesity, diabetes, etc.).

Cardiovascular and digestive medicine are undoubtedly the scientific fields in which the relationship with nutrition is the most productive, studied and acknowledged. For example, the link between diet (notably nutritional factors) and cancer has been emerging over the last ten years.

The physiology and pathology of certain organs and systems are also connected to nutrition, either where strong hypotheses exist but the subject is more distant from the traditional concerns of nutrition (nutrition and eye health (10, 11, 12)), or where the hypotheses are still not strongly supported or are the subject of controversy (menopause-related problems, prostate hypertrophy, etc.).

➤ The constituents

Evolutionary factors gradually fashioned two distinct types of plant metabolites:

- *the primary metabolism* mainly produces macronutrients - carbohydrates (including fibre), lipids, protein - and certain vitamins. These substances, which are necessary for the life of the plant, are also used as the standard foundations of the human diet.

- *the secondary metabolism* biosynthesises other substances the nature of which depends both on the plant species in question and on various parameters (the part of the plant concerned, influence of ecological factors, etc.). Some of these metabolites, polyphenols for example, have a relatively wide distribution and are notably present in the aerial parts of the plant exposed to UV rays. These substances are consumed widely by man, as they are also present in fruit and vegetables. A large number of scientific studies refer to them, clearly posing the hypothesis of their impact on health. Various epidemiological studies have shown an inverse relationship between the per capita consumption of fruit and vegetables and the risk of cancer: in the current state of knowledge, it can be stated with certainty that the consumption of large amounts of fruit and vegetables (over 400 g/day) does reduce the risk of developing certain cancers (3). While anti-oxidants were initially thought to be the medium for this protective effect, the results of recent intervention studies have shown the limitations of this hypothesis when using a single compound (13, 14, 15). Various hypotheses, including one concerning the role of the numerous micro-constituents present in fruit and vegetables are currently being put forward to explain the differences observed between the intervention studies and the observation studies (3), opening up new routes of research in terms of prevention. Identification of these biologically active micro-constituents, of their bioavailability and their action mechanisms requires further examination in new studies; polyphenols, glucosinolates (present in the Cruciferae), the sulphur compounds in *Allium* sp., and monoterpenes, are also the subject of a number of studies.

These substances are also, and have been for many years, used in traditional medicines for a variety of therapeutic indications. Tannins, for example, are present in notable quantities not only in wine, but also in plants such as hamamelis, the bark of which is traditionally sought after for its vasoconstrictor properties and is recommended for minor ailments such as 'heavy' legs... The anthocyanins accumulated in bilberries, blackcurrants and even in the leaves of red grape vines, are also recommended for vascular problems (petechiae, ecchymosis, etc.). The same applies to certain coumarin forms present in the aerial parts of sweet clover. Finally, flavonoids, such as certain heterosides of quercetin and kaempferol are often considered, at least in part, as responsible for the anti-spasmodic effect of camomile infusions, for example.

The iridoids in gentian, centaurea, *Menyanthes triafoliata*, etc. stimulate gastric secretions, causing a feeling of hunger (their use is also recommended in aperitifs), which could be the source of the feeling of "well-being" and notably of a mildly stimulant effect, even weight gain.

Other iridoids such as those in valerian are considered neurosedatives. Finally, the category of mono- and sesquiterpenes present in most aromatic herbs have more diverse health properties.

These few examples highlight the existence of ***a possible interface area in which certain constituents are present both in food plants and in plants used in herbal medicine***, with the chemical profile of the preparation gradually moving away from the one characterising the macro- and micronutrient composition of everyday foods.

An extreme case concerns the class of alkaloids which are the source of ranges of medicines but which also contain alkaloids with a less potent pharmacological impact, for example those contained in the boldo tree, fumitory, broom ... and the common bay (bayleaves).

B. Separating the physiological and pathological states

The boundary between therapeutic activity and physiological effect, even if not always easy to define, should always be carefully kept in mind.

The definition of a medicinal product given in Directive 2001/83/EC instituting a Community framework concerning medicinal products for human use is as follows: "Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings. Any substance or combination of substances which may be administered to human beings with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings is likewise considered a medicinal product."

While it is clearly accepted that a compound presented for treating or preventing disease falls within the scope of a medicinal product, other points in the definition of a medicinal product are currently the subject of debate at national EU and international level with regards to their application. These discussions, enriched by the developments in medical and scientific research, provide evidence of the difficulty of setting the boundary between a physiological state and a pathological state.

For several pathological conditions, the thresholds used to define normality and pathology are determined and regularly reviewed. However, in certain cases, areas of uncertainty remain: for example, for high blood pressure, the ANAES (16) defines a systolic pressure of 160- mmHg as a hypertensive state and values of 140- mmHg as a normotensive state, thereby leaving a grey area between 140 and 160 mmHg.

To examine how this grey area between the physiological and the pathological state can be separated, the elements must be examined which enable the physiological state to be characterised in comparison with the pathological state, and limits must be set, at the same time, by means of points stating when those thresholds deemed to relate to a pathological condition have been crossed.

Several major elements can be considered as characterising what falls within the scope of a physiological state.

➤ The body's normal functions

Physiology is defined as the science which studies the functions, generally normal, and the properties of the organs and tissues of living beings (17).

The action of foods on the body's functions is obvious for some functions (digestion, for example), accepted or disputed for others. This aspect was discussed earlier.

The definition of a medicinal product refers to the body's physiological functions (restoration, correction, modification). The role nutrients play in the body's functions based on these three areas is a matter for discussion: the preventive role of a satisfactory nutritional intake in terms of the occurrence of certain pathological conditions is now acknowledged (2) thereby demonstrating that nutrition is a determining factor in their prevention.

➤ **The physiological state includes a certain inter- and intra-individual variability which does not have a pathological character**

Control of this variability outside the field of pathology is expressed by homeostasis, meaning the tendency for an individual to maintain or re-establish the balance of his/her own physiological constants, in particular those of the inner environment, despite external disturbances.

➤ **Physiological states which change in the same individual**

The body changes through physiological states which vary in a cyclical manner (over 24 hrs, for example) or over a lifetime. The physiological or pathological character of certain situations can therefore be discussed: sleep is a physiological state but what is the point at which sleep problems should be considered as pathological? The same question could be posed about stress. Ageing poses rather different questions: this change is normal for the body, but could it be envisaged that certain problems associated with its progress could be better dealt with through the use of products which have a beneficial effect on the body's physiology?

➤ **Functional problems (symptoms)**

On the basis of currently available medical tests, functional problems (symptoms) cannot always be considered as relating to a pathological condition. Could action on these symptoms in fact be more on a physiological level?

By way of an exercise, based on the therapeutic indications currently listed in the Agency's Report on herbal medicinal products (9), a test was conducted to distinguish between those which related to pathology and those which related to physiology (Table I). In the table, which is for illustrative purposes only, it should be noted that some of the wording can be related to both functional symptoms and to pathological conditions (for example the second item in Table I- b includes "fragility of the cutaneous capillaries, such as ecchymosis, petechiae").

Table I: indications currently listed in the Agency's reports: exercise to distinguish between the pathological or physiological character of the symptoms listed in the wording (9)

I-a : Indications clearly relating to pathological conditions (symptoms)

Traditionally used (i) for subjective manifestations of venous insufficiency such as tired legs; (ii) in haemorrhoid symptomatology

Information for the public: Traditionally used to relieve the feeling of heavy legs or for piles.

Traditionally used in the symptomatic treatment of mild diarrhoea

Information for the public: Traditionally used for mild diarrhoea. Warning: serious diarrhoea can lead to dehydration, especially in young babies and children under 30 months old, and requires urgent medical attention.

Traditionally used for painful periods

Information for the public: Traditionally used for painful periods.

Traditionally used for fevers and influenza

Information for the public: Traditionally used for mild temperatures and flu.

Traditionally used as an analgesic (cephalalgia, dental pain)

Information for the public: Traditionally used for pain (headaches, dental pain)

Traditionally used for the prevention of cephalalgia

Information for the public: Traditionally used for the prevention of headaches.

Traditionally used for the symptomatic treatment of benign coughing

Information for the public: Traditionally used for occasional mild coughing. Warning: if the cough persists, seek medical advice.

Traditionally used for acute benign bronchial infections

Information for the public: Traditionally used for acute benign bronchial infections. Warning: if the cough persists, seek medical advice.

Traditionally used for the symptomatic treatment of minor manifestations of joint pain

Information for the public: Traditionally used for joint pain, tendonitis, sprains

Traditionally used as an adjuvant in the diuretic treatment of benign urinary problems

Information for the public: Traditionally used as a treatment adjuvant for benign urinary problems.

Traditionally used as an adjuvant for micturition problems of prostate origin

Information for the public: Traditionally used as an adjuvant in micturition problems of prostate origin. Only to be used after medical advice.

Short term treatment of occasional constipation [L1]

Information for the public: this medicine is a stimulant laxative; it stimulates intestinal evacuation. It is recommended for the short term treatment of occasional constipation.

Traditionally used for mild, temporary depression

Information for the public: Traditionally used for mild, temporary depression. This is a short term medicine for the treatment of temporary states of depression accompanied by lack of interest and sleep disturbances.

I-b: Indications which could be considered as relating to physiology (symptoms)

Traditionally used for cardiac erethrism in adults (healthy heart)

Information for the public: Traditionally used to reduce anxiety in adults, notably in cases of exaggerated perception of heartbeats (palpitations) once the likelihood of heart disease has been eliminated.

Traditionally used for the symptomatic treatment of functional problems with cutaneous capillary fragility, such as ecchymoses, petechiae.

Information for the public: Traditionally used for manifestations of fragility in the small vessels of the skin.

Traditionally used for seborrhoeic conditions of the skin

Information for the public: Traditionally used for seborrhoeic conditions of the skin (oily skin)

Traditionally used as an adjuvant treatment for the pain associated with digestive problems.

Information for the public: Traditionally used to reduce abdominal pain of digestive origin..

Traditionally used to facilitate urinary and digestive elimination.

Information for the public: Traditionally used to facilitate the body's waste elimination functions.

Traditionally used for travel sickness

Information for the public: Traditionally used for travel sickness

Traditionally used as a choleric and cholagogue

Information for the public: Traditionally used to promote the elimination of bile and facilitate digestion

Traditionally used for the symptomatic treatment of digestive function problems of hepatic origin

Information for the public: Traditionally used for the symptomatic treatment of digestive function problems of hepatic origin

Traditionally used as an appetite stimulant

Information for the public: Traditionally used as an appetite stimulant

Traditionally used for functional asthenia

Information for the public: Traditionally used for temporary fatigue

Traditionally used as an adjuvant for weight loss diets

Information for the public: Traditionally used to facilitate weight loss as a supplement to dietary measures

Traditionally used to facilitate weight gain

Information for the public: Traditionally used to facilitate weight gain

Traditionally used for the symptomatic treatment of neurotonic conditions in adults and children, notably in cases of minor sleep problems

Information for the public: Traditionally used to reduce anxiety in adults and children, notably in cases of minor sleep problems

Traditionally used to promote the elimination of water from the kidneys

Information for the public: Traditionally used to promote the elimination of water from the kidneys

Symptomatic treatment of constipation [L2]

Information for the public: this medicine in a laxative which alters the consistency of the stools. It is recommended for constipation.

It is nonetheless important to consider whether an exclusively physiological approach to certain symptoms risks masking a genuine pathological condition. For example, cardiac erethrism must not be confused with a cardiac problem of organic and pathological origin. Similarly a "urinary problem" may be caused either by an age-related change in the prostate which could be considered non-pathological, or by an organic pathological condition such as cancer.

In these situations where a risk of confusion may exist, it appears that two options can be envisaged. The first consists in considering whether, as a precaution, these products should not be used in the diet. The second consists in defining the risk of a genuine pathological condition by means of **appropriate information carried in a set of instructions**. The latter option would seem, in any event, likely to restrict the use of this type of product as food supplements and exclude them from use in the fortification of foodstuffs.

➤ **Reduction of a major risk factor:**

Cholesterol combines with low density lipoproteins (LDL) to reach the cells and to play its structural role in the membranes there. However, a high level of LDL cholesterol in the plasma constitutes a cardiovascular risk factor due to the danger of accumulation in the arterial walls. It has now been proved that phytosterols reduce the intestinal absorption of dietary cholesterol (18) and can therefore contribute to maintaining a level of LDL cholesterol within normal limits.

➤ **Doses:**

It is claimed that nutrition can provide the basis for maintaining a satisfactory physiological state by means of action in the long term and an intake of micronutrients or other active substances in nutritional and non-pharmacological doses. Following on from this, it could be considered that physiological doses correspond to the RNI - intakes which cover defined "normal" nutritional needs, and which should be seen as optimum intakes in terms of the population as a whole.

Plant constituents, concentrated in extracts, can sometimes reach intake doses which present pharmacological effects. This is notably the case with liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L., one of the principal constituents of which is glycyrrhizine, which has anti-inflammatory properties and inhibits the secretion of stomach acid. It is for this reason that liquorice, its extracts and certain by-products, of varying degrees of purity, are traditionally used in the symptomatic treatment of gastric ulcers; however, it is also an anti-spasmodic, useful in the symptomatic treatment of digestive problems, and even more traditionally, used to fluidify bronchial secretions.

While maximum doses are of the order of 5 g/day for the powder and 8 g/day for the infusion, consumption of an extract should not exceed a dose of 3 mg/kg glycyrrhizine a day. In effect, when liquorice or its by-products are consumed in an abusive manner and above the recommended doses, or for long periods, oedema, hypokalemia and hypertension accompanied by anomalies in the heart rhythm can occur. These symptoms are similar to those observed in cases of hyperaldosteronism (Conn's syndrome) linked to a mineral-corticoid type of action which is due to certain structural analogies between corticoids and glycyrrhizine.

This example, selected from many others, provides a meaningful illustration of the importance of the dose ingested, even for plants which the consumer knows well from the outset.

C. Aspects related to nutrition - Proposal:

It could be considered that constituents from foodstuffs (unprocessed foods or those processed by the food industry) can be described as falling within the scope of nutrition **as long as they contribute to the body's physiology in a beneficial manner**. Traditional foods, nutrients, novel ingredients and extracts, and finally certain plants, may fit this definition, however, **the degree of demonstration of this assertion and the indispensable nature of the effect varies depending on the element considered**.

D. Proposal for a procedural principle for assessing the physiological value of plants

1. The inputs:

Demonstration of the beneficial contribution to the body's physiology could be envisaged based on two inputs: (i) demonstration of an effect on a marker or a risk factor; (ii) the effect on a physiological function.

➤ **Risk markers and risk factors:**

Risk markers and risk factors have a known link with a pathological condition. These indicators must be relevant, which can be explained by referring to an earlier definition (19): "a well-defined biological, chemical or epidemiological indicator:

- modulated by the ingestion of the food or the food ingredient;
- for which there exists a consensus within the international scientific community on the relationship between the modulation of this indicator and the state of health of the population in which it is measured;
- for which biochemical or physiological mechanisms explaining the beneficial effect on health are either described or explicable with a sufficient level of certainty in the current state of knowledge."

➤ **Physiological functions:**

Physiological markers have a known link with one of the body's normal functions. These indicators must be relevant, expressed by referring to the previous definition: "a well-defined biological, physiological or epidemiological indicator":

2. Demonstrating the effect

Consistent with the strategy developed for safety of use, three categories of demonstration of the beneficial effect on health should be envisaged:

(iv) "Totums" and traditional extracts:

Evidence of the beneficial effect based on a body of knowledge established from data taken from traditional use, corroborated by experimental data on the "totum" and/or on isolated constituents: pharmacological, physiological, clinical and epidemiological, if they exist.

(v) Chemically defined isolated molecules:

Demonstration of the beneficial effect based on pharmacological, physiological, clinical and epidemiological data on these molecules.

(vi) Other extracts of varying degrees of selectivity:

Demonstration moving between the two previous categories with a higher level of rigour when the product under assessment is used very differently from its traditional uses.

3. Evaluating the claim made for the finished product

The wording of the claim made of a foodstuff of plant origin must comply with some basic principles. These must be consistent with: the known physiological effect and the degree of demonstration of the effect claimed.

Several expert reviews have been carried out in this field and it is important to remain consistent with their findings. Two of them are quoted below: the review conducted by a Working Group of the Scientific Council of the Agence du Médicament [French Medicines Agency] (19) and the review currently underway at European level.

A. Categories of claims

1. *The proportionality principle (19)*

The proportionality principle consists of "verifying the accuracy or the veracity of the claimed effect on the basis of the evidence provided by the manufacturer. The assessment is based on a principle of proportionality between the amount of evidence required and the strength of the claimed effect, meaning the level of impact of the product or component which is the subject of the claim on the physiology and its consequences for health."

Four levels of demonstration of effects were defined:

- "Level 0: there is only biochemical evidence or experimental evidence from animals concerning the effects of the substance in question or modifications upwards or downwards in the quantities of substances ingested;
- Level 1: there is biochemical or experimental evidence showing that use of the substance (or its elimination) improves certain parameters known to be involved in certain pathological manifestations in humans: therefore there is a possible but not demonstrated beneficial effect in humans.
- Level 2: there is strong epidemiological evidence and data from open clinical trials in humans suggesting a beneficial effect of the substance on biological parameters (validated literature) or validated clinical criteria: therefore there is a probable beneficial effect in humans;
- Level 3: there is powerful clinical evidence drawn from controlled intervention studies of high methodological quality documenting the effect on validated indicators (reduction of morbidity, mortality, increased life expectancy, etc.): there is a demonstrated beneficial effect on humans."

The special characteristics involved in plants exposed in a general context could lead to the definition of another level of claim, based notably on tradition. This level could be defined by referring to the developments above:

"Tradition" level:

There is a body of knowledge established from data drawn from tradition (European and over a minimum 30-years period), corroborated by experimental data on the totum and/or on isolated constituents: pharmacological, clinical and epidemiological, if they exist, which links the plant to a beneficial effect on the body's physiology but the scientific quality of which is debatable in terms of current criteria (open studies, etc.).

The totum or traditional extracts come under the "tradition" level. Isolated molecules are covered by the assessment using the four levels of proportionality. Selective extracts should be examined on a case by case basis.

Under current regulations, plants traditionally originating from other areas of the world fall within the scope of EC Regulation No. 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients.

2. Review underway at European level

The draft proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council concerning claims made for foodstuffs (working document SANCO/1832/2002) defines three categories of claim: nutritional and functional claims and claims relating to health..

➤ Nutritional claims:

Nutritional claims such as "low..." , "reduced...", "fat free", "source of...". A list, subject to revision, of nutritional claims and their specific conditions for use will be annexed to the directive.

➤ Functional claims:

These must describe the well-established and generally recognised roles played by nutrients in growth, development and the body's normal physiological functions, they are of the type: "calcium contributes to skeletal development and strong teeth". They must be based on non-controversial, well-established scientific data of long standing. The national authorities will have the option of verifying the scientific basis of a functional claim and/or its conformity to the provisions in the regulation.

➤ Claims relating to health:

These are in two categories: (i) claims relating to the improvement of a physiological function through a specific beneficial effect, and (ii) claims relating to the reduction of a major risk factor for the development of a disease. Health claims may only be used following a scientific assessment carried out by the European Food Safety Authority following an EU authorisation procedure. Discussions are currently underway and issues are being raised, such as the interference of these definitions with those for medicines.

The draft general regulation on nutritional, functional and health claims should be considered for plant-based products.

For "totums" and traditional extracts, scientific evidence is generally provided by the modalities of traditional use. These data should be corroborated by experimental data on the "totum" and/or on isolated constituents : pharmacological, physiological, clinical and epidemiological where they exist.

B. Consistency of the wording with the degree of demonstration of the claimed effect

In order not to cause distortion, and not to cause misunderstandings in the information given to the public by Level 1, 2 and 3 claims, it is essential that ***the public is given full information on the particular characteristics of claims*** made for foodstuffs based on plants recognised on the basis of a body of knowledge founded on tradition.

This objective could be achieved by means of a ***compulsory statement in the wording of the claim, on the label, instructions and any publicity, stating that the effect is traditionally recognised and that the effectiveness has not been clinically demonstrated.***

CONCLUSION

This document has discussed the evaluation of foodstuffs made from plants, namely "totums", extracts, and isolated and chemically defined molecules, used in foods or in food supplements.

A review based on scientific principles drawn from the disciplines of pharmacology, nutrition and toxicology, has led to the conclusion that ***the evaluation of these foodstuffs should follow the general principles of scientific evaluation applied to food for human consumption¹⁶, whilst taking account of the specific characteristics of plants.***

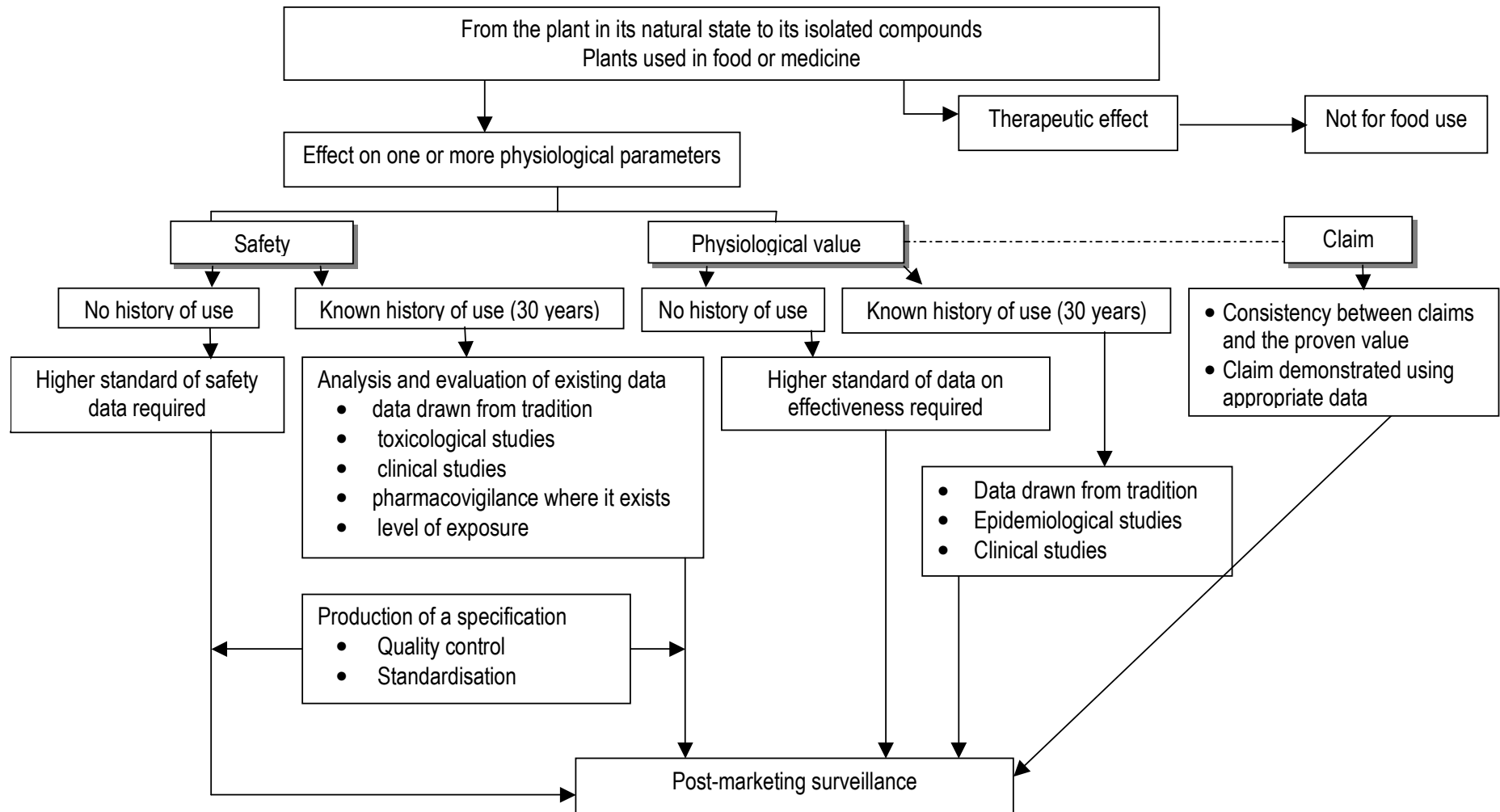
One important special characteristic is that for a number of these plants, ***the data is largely based on tradition.*** The data drawn from tradition are of specific interest as regards the issues of plants, however they have limitations (lack of history as regards emergent risks, etc.). Also, they enable the definition of the risk and the value associated with the consumption of these plants only under the explicit condition that the characteristics of the product placed on the market and its conditions of use effectively match ***"every aspect of tradition and only tradition"***.

These data can then be taken into account in a strictly defined context which might correspond to a clear standard of claim.

However, once the product's utilisation moves away from its traditional uses, the level of requirement must be raised, in terms of demonstrating both its safety and its physiological effect, and therefore the claim being made.

¹⁶ identification and characterisation of the risks, and assessment of exposure in terms of safety and level of claim of a physiological effect proportional to the level of proof.

THE USE OF PLANTS IN FOOD FOR HUMAN CONSUMPTION TO ACHIEVE PHYSIOLOGICAL EFFECTS EVALUATION DECISION TREE



BIBLIOGRAPHY

- (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'âge. 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 for a monograph on plants and herbs with a view to their scientific evaluation
in the form of food supplements****1. Botanical elements****Name**

- full scientific name
- family
- synonyms and common name

Part used**Description or monographs available**

- European Pharmacopoeia,
- ESCOP,
- WHO
- etc.

Risk of adulteration with related toxic species**Geographical origin and production****2. Chemical constituents**

- molecules present classed by groups and chemical affinities (for example flavonoid, alkaloid, etc.)
- quantitative incidence (methods?)
- possible influence of cultivation practices on composition

3. Pharmacology**Human clinical pharmacology**

- Properties described, animal species, galenic forms used, route of administration, dosages, etc.

Experimental *in vivo* pharmacology

- Properties described, animal species, galenic forms used, route of administration, dosages, etc.

Experimental *in vitro* pharmacology

- Properties described on isolated organ and/or cell impact, galenic forms used, doses, solvents, etc.
- Molecular: nature of the molecule tested, molecular targets, experimental conditions and results
- Pharmacokinetic results

4. Toxicology**Symptomatology described****Acute toxicity****Sub-acute toxicity****Carcinogenic effect****Mutagenic effect**

Indicate the galenic forms and/or substances used, doses, etc.

5. Standard conditions of use**As a medicine**

Afssaps: Agency Report No. 3, marketing authorisation

- Part of plant used
- Routes of administration
- Galenic forms
- Dosages
- Therapeutic indications
- History of use (countries etc.)

Other therapeutic uses (other Member States, literature, etc.)

- Part of plant used
- Routes of administration
- Galenic forms
- Dosages
- Therapeutic indications
- History of use (countries etc.)

As a food supplement

- Part of plant used
- Routes of administration
- Galenic forms
- Dosages
- Claims / properties claimed
- History of use (countries etc.)

6. Identification of points of alert**Proven or potential toxicity**

Carcinogenicity, mutagenicity, teratogenicity, allergenicity, etc.

Side effects**Possible contra-indications**

- Pregnancy, breastfeeding, paediatric use, operating machinery, etc.

Interactions with other drugs**Risks associated with galenic forms**

- Extracts, etc.

Pharmacovigilance data**Questions regarding the claim****7. Conclusion****8. Bibliography**

**Guide to constituting an industrial dossier
for the quality control of the finished product**

(Herbal food supplements)

PART I: ADMINISTRATIVE INFORMATION AND DOSSIER SUMMARY:

This part should include the following elements:

I.1 Administrative information:

- name and address of the marketing manager
- sales manager
- name and address of manufacturer

I.2. Summary of product characteristics

I.3. Label and instructions

PART II: SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION

This contains the following sections and information:

II.1. Unitary composition with evidence of the ingredients in the formula:

- plants
- other components

II.2. Presentation and value of the finished product

II.3. Description of the primary and secondary packaging

II.4. Method of preparation of the finished product

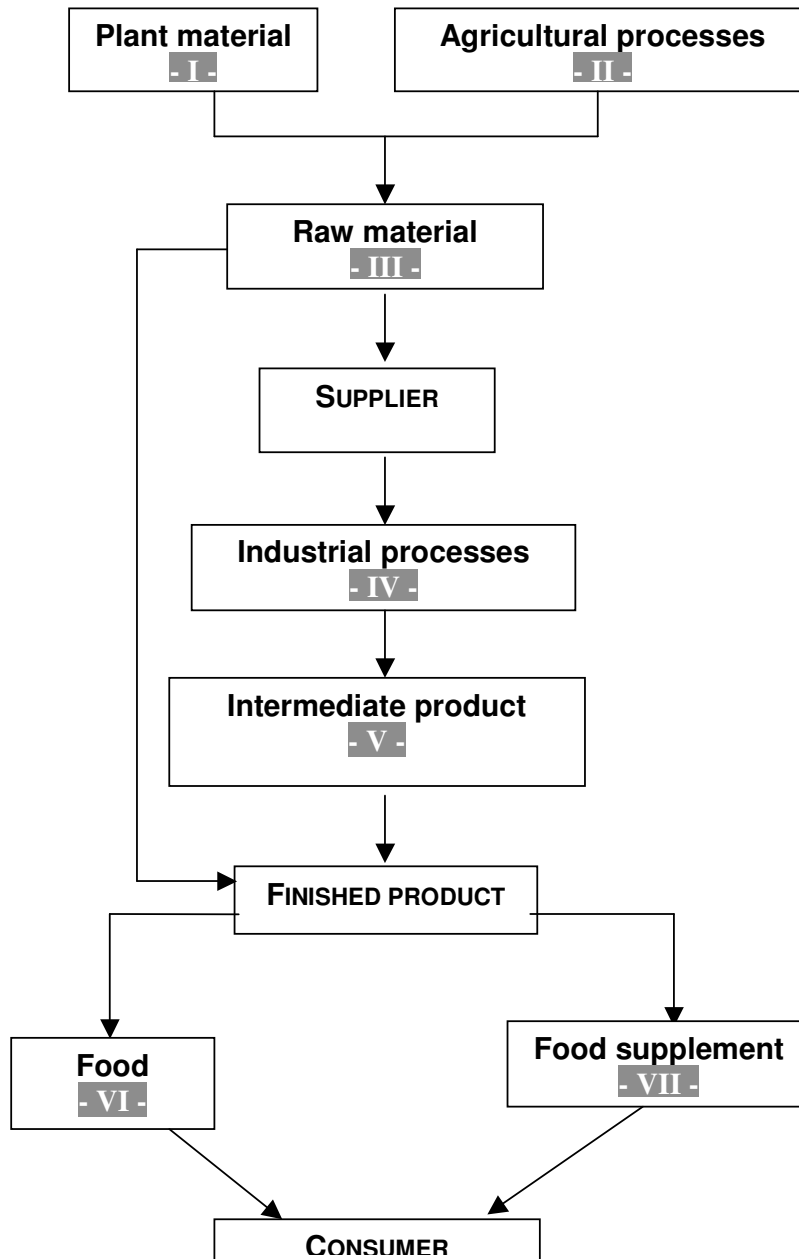
- manufacturing formula
- manufacturing process: solvents, reagents, other products used
- quality control during manufacture
- specifications of the equipment used
- process validation
- implementation of HACCP method principles (hazard analysis, control of critical points).

PART III: SPECIFICATIONS AND CONTROL

cf. specification

standards of quality required

IMPORTANT STAGES AND QUALITY STANDARDS REQUIRED



- I -
 - Scientific name (botanical family, genus, species, variety with author's name)
 - Common names
 - Chemotype if applicable
 - Part used
 - Geographical origin (continent, country, region)
 - Plant's state (wild or cultivated)
 - Plant health treatments
 - Good agricultural practices
 - Possible adulteration
- II -
 - Harvest site, date of harvest, vegetative state
 - Drying, fermentation
 - Drying and fermentation conditions
 - Storage conditions
 - Plant health or other treatments
 - Supplier's letter of agreement (traceability)
- III -
 - Specifications in accordance with the standard reference (pharmacopoeia, etc.) including
 - identification tests: macro-, microscopy, microchemistry, *in vitro* method, HPLC/GPC/TLC profiles, etc.
 - dosage:
 - * constituents responsible for the beneficial effects or markers if applicable
 - * constituents responsible for unwanted side effects (testing for toxic foreign substances: alkaloids, etc.)
 - estimation of the degree of purity: foreign elements, heavy metals, etc.
- IV -
 - Manufacturing process: principal stages, parameters and controls during manufacture, size of industrial batches
 - Preparation stages: extraction processes, solvents, reagents, etc.
 - Special precautions: light, temperature, etc.
 - Specifications for the equipment used
 - Process validation
 - Analysis reports
 - Storage conditions
 - Packaging and labelling
 - Supplier's letter of agreement
- V -
 - Standardisation criteria:
 - markers = physiologically active or toxic constituents, or selected on evidence from other constituents
 - plant-extract ratio
 - Validated measurement of active constituents or markers
 - Specifications: quantitative levels required for markers
 - Physico-chemical properties of important constituents (stability)
 - Purity criteria (microbiology, heavy metals, residual solvents, other contaminants)
 - Excipients: qualitative and quantitative aspects
 - Evidence of the formulation
 - Storage conditions
- VI -
 - Destination of the food matrix: stability, bioavailability, etc.
 - Impact on the food matrix
- VII -
 - Product specifications prior to release of batch
 - Establishment of a manufacturer's internal monograph
 - Type of routine controls used
 - Microbiological testing
 - stability study of the intermediate product and the finished product (real and/or accelerated time)
 - Container-content interaction
 - Batch analysis: date and place of manufacture, date of tests, size and use of batches, use by date
 - Storage conditions

