

Plantes médicinales traditionnelles : suppléments

alimentaires et leur médicaments

Robert Anton

Université de Strasbourg

Faculté de Pharmacie 74, route du Rhin B.P. 24 67401 Illkirch Cedex - France

Résumé

Le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion. Cependant, certaines législations nationales sont divergentes, d'autres inexistantes. Il conviendra donc, notamment en France, de proposer des éléments cohérents permettant de mettre en place une législation appropriée comportant des listes de plantes positives et négatives ainsi qu'un cahier des charges précis destiné à orienter le fabricant et à protéger le consommateur en l'informant le mieux possible.

Des points de repère

Le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion

En effet, n'est-il pas question quotidiennement dans les media de «forme physique», de santé, «d'aliments santé», de supplémentation en «bien-être et en confort» ... ? En réalité, le rôle du consommateur est aussi de plus en plus actif, car celui-ci souhaite gérer lui-même son capital santé. Les responsables du marketing l'ont bien compris, introduisant de plus en plus cet argument dans leurs messages publicitaires. Mais à aucun moment, il ne doit faire mention de propriétés thérapeutiques, a fortiori mensongères. D'ailleurs, l'administration (la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes du Ministère de l'Économie et des Finances) veille au respect et à la sécurité du consommateur, en vue de garantir une information loyale et distincte de celle du médicament.

Cependant, il existe un certain flou concernant la vente de plusieurs centaines de plantes, présentées sous un label «pseudo-alimentaire», et souvent associée à la consommation de vitamines et minéraux, d'oligoéléments, de fibres, d'acides gras polyinsaturés essentiels ... Le régime «méditerranéen, voire crétois» n'est-il pas aussi d'actualité ?

giques (inhibition de l'oxydation des lipoprotéines basse densité (LDL), augmentation des lipoprotéines de haute densité (HDL), inhibition de l'agrégation plaquettaire, activité antioxydante et piègeage de radicaux libres ...) commencent à être bien connues. D'autres activités thérapeutiques associées existent parallèlement, comme les effets spasmolytique, anti-inflammatoire, antibactérien, diurétique, une diminution de la perméabilité capillaire, l'inhibition préventive du lymphoedème expérimental, voire la réduction de l'hypercholestérolémie ...

Ce peut être aussi le cas de l'amélioration de certains états physiologiques, comme lors de l'apparition de la ménopause, qui concerne quelques 10 millions de femmes en France, avec des risques accrus liés à une carence d'oestrogènes et de progestérone, conséquence de la diminution de la production ovarienne et ses incidences sur l'ostéoporose, voire sur l'augmentation des risques cardiovasculaires. Les industriels de l'agro-alimentaire se sont lancés dans ce créneau commercial, présentant les isoflavones du soja comme ayant un effet bénéfique sur le métabolisme hormonal et lipidique, et ce à la dose de 70 mg /jour.

La législation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes

Bien étudiée, elle a le mérite d'être claire (Les Cahiers de l'Agence

Le problème de l'évaluation de l'innocuité des plantes vendues en dehors de la pharmacie

Cet aspect doit être réglé dans le cadre d'une mission confiée initialement par la Direction Générale de la Santé, et à la demande de la DGCCRF (Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes), et ce en liaison avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Ainsi avons-nous été amenés à "piloter" un groupe de travail dont le but initial a été de proposer une liste de plantes atoxiques pouvant être consommées sans risques et accompagnée des conditions de leur emploi (partie utilisée, forme, dose, notice d'étiquetage etc.).

Les données du problème

A ce jour, la situation se présente de la façon suivante et permet de distinguer respectivement :

Les plantes à l'origine de médicaments et inscrites à la pharmacopée

Celles-ci dépendent du monopole pharmaceutique lorsqu'elles n'ont pas d'autres utilisations.

Les plantes dites «libérées»

Au nombre de 34 et vendues dans le commerce hors pharmaceu-

tique (décret 79-480 du 15.06.79), ces plantes peuvent être à l'origine aussi bien de médicaments, mais aussi d'aliments et sont également inscrites à la pharmacopée.

Quelques définitions fondamentales

- D'après le projet de décret, "les compléments alimentaires sont des produits destinés à être ingérés par l'homme en complément de son alimentation courante pour pallier une insuffisance réelle ou présentée comme telle, des apports journaliers alimentaires (exclusion des aliments particuliers et des médicaments)".

Cette définition s'applique avec évidence aux plantes contenant des vitamines. Mais peut-elle réellement s'appliquer à des plantes convoitées en dehors du circuit pharmaceutique, comme par exemple l'aubépine ou la valériane ? A la limite, il serait peut-être plus judicieux de considérer ces matières premières comme des «suppléments alimentaires», et non comme des compléments.

- Les aromates sont des substances alimentaires odorantes servant de condiment et provenant de différentes parties d'une plante (feuille, fleur, graine, racine, tige, bulbe, fruit ...).

- Les épices sont des substances alimentaires provenant de différentes parties de plantes exotiques présentant des caractères orga-

Recommandations publiées par le Conseil de l'Europe

Celles-ci traitent notamment des "Substances aromatisantes et des sources naturelles de matières aromatisantes" (3^e édition). Il s'agit de listes de plantes et de substances aromatiques dont l'ingestion ne présente a priori aucun danger ou peut être effectuée sous certaines conditions. Les paramètres retenus ont été explicités, prenant en compte les données de la toxicité, de leur concentration dans les aliments, de leur fréquence d'utilisation, d'une éventuelle analogie des structures chimiques avec d'autres composés connus et d'un éventuel potentiel cumulatif.

Ce texte présente une classification des plantes, en les répartissant dans les rubriques suivantes :

- N1 : plantes sans aucune restriction d'utilisation
- N2 : plantes aromatiques admissibles ajoutées en petite quantité
- N3 : plantes provisoirement admissibles, mais dont la bibliographie en l'état actuel des connaissances est insuffisante
- N4 : plantes dont les données sont manifestement insuffisantes en l'état

Ces données permettent d'avoir des repères, fixant aussi des limites tolérées dans les boissons, comme à titre d'exemples :

- la β -asarone : 0,1 mg/kg
- le safrole : 1 mg/kg
- les thuyones : α - et β - : 0,5 mg/kg et bien d'autres.

Bien entendu, aucune allégation associée n'est possible. Cependant, une nouvelle évaluation de cette publication est en

cours.

Des listes nationales sont en cours d'élaboration

C'est le cas notamment de pays comme l'Italie, l'Allemagne, l'Espagne, la France.

De son côté, la Belgique a déjà publié un arrêté royal le 29.8.1997, qui fait mention de la fabrication et du commerce des denrées ou des préparations à base de plantes, comportant des listes positives et négatives et où l'on trouve de nombreuses plantes que nous considérons en France comme purement pharmaceutiques. De plus, la libre circulation des marchandises et des denrées n'est autorisée en Europe que si l'innocuité du produit est acquise (ce qui n'est pas le cas des médicaments) : ainsi, des gélules à base de Ginkgo peuvent être fabriquées en Belgique et entrer sur le marché français, sans toutefois faire référence à une allégation précise.

Des nouveaux aliments et des nouveaux ingrédients

Un texte publié par la Commission Européenne régit la lé-

paragraphe précis concerne plus spécialement les plantes médicinales. En réalité, la mise sur le marché d'un nouvel aliment implique de pouvoir disposer d'un dossier étayé faisant la preuve de son innocuité et se réfère à tout produit voisin ou analogue qui n'a pas eu une consommation historique en Europe.

Une approche de réflexion

Un groupe de travail constitué d'experts, de représentants industriels et de l'administration (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Direction Générale de la Santé, Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes, agriculture), a commencé le classement des plantes en plusieurs catégories, comme par exemple :

1. Les plantes à valeur nutritionnelle

Parmi elles, figurent des :

- plantes alimentaires habituelles ;
- nouveaux aliments, principalement constitués de plantes exotiques ;
- compléments alimentaires visant à "pallier une déficience".

Dans ce contexte, pourraient être éventuellement retenues les :

- plantes à fibres agissant sur le transit gastro-intestinal ;
- plantes à polyphénols participant au maintien d'une intégrité vasculaire.

2. Les plantes sans valeur nutritionnelle particulière, et qui pourraient s'adapter au concept de suppléments alimentaires : atoxiques, elles sont consommées habituellement en Europe, mais se situent souvent à la frontière avec les plantes médicinales au sens strict.

3. Les plantes proprement pharmaceutiques

Elles sont utilisées pour des indications thérapeutiques précises comme la toux, la douleur etc.

4. Enfin, les problèmes de dénominations diverses qui ne cessent d'apparaître chaque jour, devront être réglés : en effet, comment faire la différence entre les terminologies de "functional food", "health food", "nutraceuticals", "aliments", etc ? Quelle est celle qui en définitive sera retenue ?

D'une façon plus précise, des listes positives de plantes atoxiques peuvent être conçues selon la classification suivante et appartenir à :

- a. une alimentation courante et/ou sous forme de boisson et sans restriction de consommation : ail – airelle – alkékege ...
- b. une alimentation courante et/ou sous forme de boisson, mais avec certaines restrictions d'emploi : amandier amer – angélique – bourrache ...

c. des matières premières aromatisantes, sans restriction d'utilisation : aneth – anis vert – cédratier ...

d. des matières premières aromatisantes, avec restriction de consommation : absinthe – achillée millefeuille – acore vrai ...

e. des plantes dont la distribution commerciale a été libérée : bouillon blanc – cerisier – chiendent ...

f. des plantes dont l'utilisation doit être justifiée : absinthe maritime – aloès (mucilage) – ananas ...

g. des plantes pharmaceutiques au sens strict : agripaume – anémone – aubépine – boldo – bourdaine – camomille grande-chardon marie – chélidoine – ginkgo – fragon – palmier de Floride – chardon-marie

h. des plantes posant des problèmes d'interface comme par exemple les plantes à caféine et les dérivés à base de guarana, pour lesquels des limites de concentration sont imposées en raison des effets pharmacologiques bien connus mais non négligeables de la caféine, c'est-à-dire notamment :

- une psychostimulation et un effet antiasthénique (éveil)
- une cardiotoxicité (éréthisme cardiaque)
- une stimulation respiratoire (centre bulbaire)

Il reste enfin à traiter le problème de certaines plantes d'actualité, très convoitées, qui ne font d'ailleurs pas partie à ce jour de la liste des Cahiers de l'Agence, comme l'échinacea, le millepertuis ...

De la même façon, une liste négative est en cours d'élaboration, rassemblant des plantes dont l'usage n'est pas dépourvu d'effets délétères.

5. Un cahier des charges doit être défini afin de satisfaire à une "demande d'autorisation d'emploi". En effet, le produit fini doit répondre aux critères de qualité et de sécurité d'emploi. Le dossier devrait préciser le procédé de fabrication, les contrôles et les dosages validés de la matière première et du produit fini, faire référence, si besoin, aux exigences de la Pharmacopée Européenne et comporter une étude de stabilité du produit fini.

6. Les formes galéniques

Les industriels agro-alimentaires souhaitent pouvoir utiliser de nombreuses présentations galéniques dans l'optique de disposer d'une originalité commerciale. Ceux-ci devront néanmoins faire référence à des formes traditionnelles qui pourront servir de guide précieux afin de pouvoir bénéficier d'une utilisation minimisant tout risque. Rappelons que les plantes sont présentées habituellement et principalement sous forme :

- fraîche, sèche, lyophilisée, fragmentée ou coupée, congelée ou sous forme de suc ;
- de tisanes, et ce exclusivement pour les plantes dont la vente est libérée (ce devrait du moins être le cas).

D'autres formes galéniques existent évidemment, comme les poudres, les jus de plantes ...

Le problème des doses administrées devra être résolu, afin d'éviter toute surconsommation ; une dose journalière admissible devrait même être définie, ainsi que les associations tolérées de plantes entre elles, comme cela existe pour le médicament.

Des limites devront aussi être présentées pour ce qui concerne certains constituants qui pourraient être plus ou moins toxiques. Mais inversement, une préparation d'absinthe ne renfermant pas de thuyone car ayant été extraite au moyen de CO₂ supercritique par exemple, devrait pouvoir être admise

- le "transit gastro-intestinal" : plantes à fibres, mucilages et gommages...
- les "troubles de la ménopause" : soja...

Les autorités européennes se penchent actuellement sur cette question. Ainsi, le Conseil de l'Europe a créé un comité d'experts de nutrition, qui évalue la sécurité alimentaire et l'impact sur la santé du consommateur et qui élabore un guide technique dénommé "guideline on health claims for functional foods".

Le produit final doit être utilisé par voie orale strictement, et bénéficier d'une information complète et transparente destinée au consommateur, avec un étiquetage précis mentionnant la quantité maximale journalière conseillée et la date limite de consommation (DLC) ou d'utilisation optimale (DLUO).

7. Le problème des allégations

Il est actuellement réglementé par la DGCCRF, voire par un visa PP. Par définition, une allégation est un message, une mention ou une représentation impliquant ou suggérant qu'une denrée possède des caractéristiques, propriétés ou effets particuliers selon sa nature, sa composition, sa valeur nutritive, son mode de production ou de transformation.

Certaines d'entre elles peuvent être des allégations fonctionnelles, des allégations de santé, liées à un état particulier, les indications thérapeutiques étant toutefois interdites. On dira ainsi respectivement que le calcium «participe au maintien du capital osseux, améliore la densité osseuse, prévient l'ostéoporose», et non qu'il «est

la nutrition, mais, jusqu'à présent, n'a évoqué que les problèmes posés par les compléments alimentaires destinés à l'alimentation humaine dans le domaine des vitamines et des oligoéléments. Un projet de décret vise plus particulièrement les substances à finalité nutritionnelle ajoutées aux denrées alimentaires pour une alimentation particulière.

Conclusion

Un grand nombre de plantes d'utilisation traditionnelle peuvent être considérées comme des compléments et/ou des suppléments alimentaires, mais aussi comme des médicaments. La nature nous offre en effet un clavier de molécules originales a priori infini. Cependant, il conviendra de définir avec précision des allégations fonctionnelles et de santé «raisonnables» pour tous.

Le point concernant la sécurité du consommateur est particulièrement majeur et devra être respecté.

Traditional medicinal plants: dietary supplements and/or medicines

Robert Anton

Université de Strasbourg

Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, B.P. 24, 67401 Illkirch Cedex (France)

Abstract

The market for dietary supplements is expanding rapidly. Nevertheless, some national regulations differ widely, or even do not exist. Therefore, namely in France, coherent data must be proposed to set up an appropriate legislation comprising positive and negative lists of plants as well as precise specifications that could be used as a guideline for the manufacturer and protect the consumer by providing him with as many information as possible.

Bench marks

The expanding market for "dietary complements"

The mass-media refer routinely to "being in good form", good health, "health food", supplements to "have greater comfort, enhanced well-being"...? Consumers are supposed to be more proactive as they are willing to have better control on their health. Marketing officers are aware of this trend and capitalise on it in their advertising campaigns. But at no time are they supposed to mention any therapeutic properties, which would be a fortiori deceptive. Moreover, the authorities (in France the Direction Générale du Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes, a department of Ministère de l'Économie et des Finances) work as a watchdog for the safety of consumers, making sure that accurate information is provided, with a clear distinction between such food supplements and drugs.

However, there is deliberate vagueness concerning the sale of several hundreds of plants put on the market being labelled as "pseudo-food" and often linked to the consumption of vitamins and minerals, trace elements, fibres, essential polyunsaturated fatty acids... The "Mediterranean" diet – in particular that of Crete – has become a fashion or even a fad.

An increasing number of molecules present in our daily diet do have valuable biological properties that can be beneficial to the maintenance of good health balance. This applies, for instance to the large class of polyphenols: we have now collected valuable in-

formation about their numerous pharmacological properties (inhibiting the oxidation of low-density lipoproteins (LDL), increasing high-density lipoproteins (HDL), inhibiting platelet aggregation, reducing antioxidant activity and trapping of free radicals...). Other therapeutic activities exist in parallel, such as having a spasmolytic, anti-inflammatory, antibacterial, diuretic effect, reducing capillary permeability, operating preventive inhibition of the experimental lympho-edema, even reducing hypercholesterolemia...

This can also apply to an improvement of specific physiological conditions, in particular at the time of inceptive menopause – a situation that some 10 million women have to face in France, with increased risks related to a oestrogen and progesterone deficiency, as a consequence of the reduction in ovarian production and its incidence on osteoporosis – or an increase of cardiovascular risks. The industrialists in the agro-food branch have invested heavily in this commercial niche, claiming that the isoflavones contained in soya have a beneficial effect on hormonal and lipidic metabolism, with daily doses of 70 mg.

Legal provisions for the marketing of plant-based drugs

The provisions contained in the French Law, if examined in detail, are actually quite clear (Les Cahiers de l'Agence 1998). They refer primarily to a list of atoxic plants, whose use is a priori safe. A list of specifications including therapeutic indications has been set up; it also provides for a list of constraints to guarantee flawless pharmaceutical quality.



Evaluating the harmlessness of plants sold out of pharmacies

This issue should be examined by a taskforce set up by the French Direction Générale de la Santé, upon request from DGCCRF (French Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes) in cooperation with the French Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. We have been appointed to "pilot" a taskforce whose primary goal was to submit a list of atoxic plants safe for human consumption, with the relevant conditions of use (part to be used, form, amount, informative labelling etc).

Data of the issue

Here are the data available for an evaluation of the problem. A basic distinction should be made between:

Plants involved in drugs and registered in the pharmacopoeia

These plants are submitted to the pharmaceutical monopoly when they are not used for other purposes.

Plants known as "released" plants

34 such plants have been "released" and can be sold out of pharmacies (French Decree 79-480 passed 15.06.79). These plants can be used for the manufacturing of drugs, but also of food products; they can also be listed in the pharmacopoeia.

Recommendations published by the Council of Europe

The recommendations refer in particular to "aromatizing substances and natural sources of aromatizing matter" (3rd edition). They have the form of lists of plants and aromatic substances whose ingestion is not dangerous a priori or can be done under certain conditions. The parameters selected have been elicited, taking into account the information on toxicity, their concentration in food products, their frequency of use, a possible analogy between the chemical structure and other known compounds, and a possible accumulation potential.

This document presents a classification of plants, distributing them under the following headings:

- N1: plants without any restriction on their use;
- N2: aromatic plants admissible when added in small quantity
- N3: plants acceptable temporarily, but state-of-the-art documentation is considered insufficient
- N4: plants for which information is obviously insufficient

These data make it possible to set reference marks, and also set thresholds for drinks; for instance

- for β -asarone: 0.1 mg/kg
- for safrole: 1 mg/kg
- for α - et β - thuyones: 0.5 mg/kg
- etc.

Of course, no associated allegation is possible. However, a re-evaluation of this publication is underway.

Setting up national lists

Such national lists are being set up in various countries. including

matter of fact, marketing a new food product entails that a well-documented file is available with evidence of its harmlessness and refers to all similar or analogous products for which there are no records testifying of any former consumption in Europe.

A reflective approach

A taskforce made up of experts, representatives of the French industrial world and administration (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Direction Générale de la Santé, Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes, French Ministry of Agriculture) has initiated a classification of plants into several categories, including :

1. Plants with a nutritional value including among others:

- common edible plants
- new food products, based mainly on exotic plants
- dietary complements aiming at "compensating for a deficit".

In this context, we could possibly take up:

- fibrous plants acting on the gastro-intestinal transit
- plants containing polyphenols and contributing to the maintenance of vascular integrity.

2. Plants without special nutritional value which would be amenable to the concept of food supplement : they are atoxic, and consuming them is common in Europe, but they are often just at the frontier with medicinal plants in the strict sense of the term.

3. Pharmaceutical plants in the proper sense

These plants are used for specific therapeutic indications such as cough, pain, etc.

4. Finally, problems with various denominations, cropping up on a daily basis, calling for a solution: how should we maintain a clear difference between the various terms used, e. g. in English "functional food", "health food", "nutraceuticals", in French "aliments" etc.? Which term should be retained at the end of the day?

More specifically, positive lists of atoxic plants can be set up according to following classification and belong to:

- 1) common diet and/or in the form of a beverage, without any restriction on consumption : garlic – bilberry – winter-cherry...
- 2) common diet and/or in the form of a beverage, but with restrictions on consumption : bitter almonds – angelica – borage...
- 3) aromatizing raw materials, without restriction on use dill – green anise – citron tree...
- 4) aromatizing raw materials, with some restriction on consumption milfoil or yarrow – wormwood – root of calamus...

5) plants "released" for marketing: common mullein – cherry – couch grass...

6) plants whose use must be justified beach wormwood – aloe (mucilage) – pineapple...

7) pharmaceutical plants in the strict sense of the term agripaume – anemone – hawthorn – boldo – alder buckthorn – large camomile – Saint-Mary's thistle – chelidonium... ginkgo, ruscus, Florida palm tree, Marie thistle

8) plants posing interface problems; for example, plants containing caffeine and guarana-based derivatives, for which concentration limits are imposed because of the well-known – and important – pharmacological side-effects of caffeine, i.e. in particular:

- psychostimulation and an antiasthenic effect (keeping awake)
- cardiotoxicity (cardiac erethism)
- breathing stimulation (bulbar center)

We still have to deal with the problem of some plants which are currently an object of envy; they are not listed in Cahiers de l'Agence yet, such as purple cone flower, St-John's wort....

In the same way, a negative list is being set up, listing plants which might have noxious effects when used.

5. It is necessary to establish a list of specifications to meet the conditions imposed to file a demande d'autorisation d'emploi (application to obtain permission to use the product). The finished product must indeed comply with the quality standards and conditions to guarantee safety of use.. The application file should provide detailed information about the manufacturing process, the controls and validated dosages of the raw material and the finished product, referring, if need be, to the requirements of the European Pharmacopoeia and including a study on the stability of the finished product.

6. Galenic forms

The agri-food industrialists would like to use numerous galenic items with a view to having commercial originality. The businesspeople still have to refer to traditional forms which can then provide invaluable guidance so that risks are minimized when using the product.

Plants are usually (in most cases) presented in the following form:

- fresh, dried, freeze-dried, fragmented or mixed, frozen or in the form of juice;
- herb teas, exclusively in the case of plants that have been released (at least in theory !).

Of course, there are other galenic forms, such as powders, plant juices...

The question of administered doses will have to be solved to avoid any over-consumption; a permissible daily amount should even set, together with admissible plant associations, just as we have for drugs.

Some limits will also have to be determined concerning certain



components which could turn to be more or less toxic. Conversely, a preparation of wormwood containing no thuyone as having been extracted by means of e.g. supercritical CO₂ should be authorized. The end product should be absorbed exclusively per os and consumers should have comprehensive and transparent, with accurate labelling mentioning the maximum daily amount recommended and the use-by and best-before dates.

7. The problem of allegations

The allegation issue is currently regulated by the French DGCCRF Office, or sometimes by a PP visa.

An allegation is defined as a message, a mention or a representation implying or suggesting that a food product has specific features, characteristics, properties or effects according to its nature, its

The European authorities are currently examining the question. For instance, the Council of Europe has created a Nutrition Expert Committee in charge of evaluating food safety and the impact on consumers' health, and drafting a handbook entitled Guideline on Health Claims for Functional Foods.

An expert committee in Brussels is currently investigating nutrition issues but has been content so far with just mentioning the problems related to dietary complements meant for human consumption and containing vitamins and trace elements. A draft decree deals in particular with substances with a nutritional purpose to be added to foodstuffs for specific dietary purposes.