

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 06/02/2026
Par Mme Judith PAVY

**Risques hépatotoxiques liés à
des plantes de la phytothérapie**

Membres du jury :

Président : Hennebelle Thierry, Professeur en pharmacognosie, UFR3S
Département pharmacie, Université de Lille

Directrice de thèse : Rivière Celine, Professeure en pharmacognosie, UFR3S
Département pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Francis Sarah, Docteur en pharmacie, pharmacienne adjointe à la
pharmacie Gengembre, Compiègne

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85

M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	

Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	
-----	---------	-------	-------------------	--

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Merci à ma directrice de thèse, Madame Céline Rivière, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa disponibilité, ses conseils et le temps qu'elle a consacré à m'accompagner tout au long de la réalisation de cette thèse.

Merci à Monsieur Thierry Hennebelle d'avoir accepté de présider ce jury et de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Merci à Madame Sarah Francis d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, pour le temps consacré à l'évaluation de ce manuscrit, pour ses conseils et son soutien dans les moments stressants de ces années d'études.

Merci à mes parents, Caroline et Sébastien Pavy, pour leur présence constante, pour tous leurs encouragements et pour m'avoir permis de mener ce parcours universitaire dans les meilleures conditions possibles.

Merci à mes sœurs, pour leur soutien, leur compréhension et leur présence à chaque étape de ce parcours, ainsi qu'à mes cousins et cousines, pour leurs encouragements et leur bienveillance.

Table des matières

Introduction	20
I. Phytothérapie	22
A. Définition.....	22
B. Utilisation et réglementation	22
1. Plantes médicinales	22
a) Définition	22
b) Listes	23
c) Mélange de plantes pour tisanes	24
2. Préparations à base de plantes	24
a) Définition	24
b) Formes utilisées	25
c) Monographies de l'EMA.....	26
d) Procédure allégée d'AMM en cas d'UMBE.....	26
e) Demande d'enregistrement en cas d'usage traditionnel.....	27
f) Indications	28
3. Compléments alimentaires à base de plantes	28
a) Définition	28
b) Réglementation	28
C. Risques et vigilance.....	30
1. Différences avec les médicaments classiques.....	30
a) Différences pharmacologiques	30
b) Différences de réglementation.....	31
c) Différence d'image auprès du grand public	31
2. Organismes responsables des vigilances.....	32
a) ANSM.....	32
b) ANSES	32
c) Place du pharmacien	33

3. Méthode d'imputabilité de la nutrivigilance	33
a) Score intrinsèque	34
b) Score extrinsèque	37
4. Autres méthodes d'imputabilité	37
a) Méthode de l'OMS.....	37
b) La méthode de Naranjo	38
 II. Hépatotoxicité	40
A. Rappels sur le foie	40
1. Anatomie.....	40
2. Fonctions	42
a) Fonctions hépatocellulaires	42
b) Fonctions biliaires.....	42
B. Atteintes hépatiques	43
1. Marqueurs biologiques.....	43
2. Cholestase	44
3. Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire	45
4. Syndrome de cytolysé hépatique	45
5. Syndrome d'inflammation hépatique.....	45
C. Hépatotoxicité des xénobiotiques	45
1. Hépatotoxicité intrinsèque.....	46
2. Hépatotoxicité idiosyncrasique	46
3. Mécanismes d'action	47
a. Rôle du métabolisme	47
b. Toxicité moléculaire	48
c. Toxicité lésionnelle et fonctionnelle	49
4. Facteurs favorisants.....	49
D. Hépatotoxicité induite par la phytothérapie.....	49
1. Épidémiologie	49
2. Échelles d'imputabilité	50

a) Équivalence des différents scores	50
b) RUCAM	51
c) Méthode DILIN et échelle MV	51
III. Les plantes hépatotoxiques utilisées en phytothérapie	52
A. Plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques	52
1. Alcaloïdes pyrrolizidiniques.....	52
a) Structure des AP	52
b) Mécanisme d'action.....	54
c) Études de toxicité chez l'animal.....	55
d) Hépatotoxicité chez l'homme.....	56
e) Réglementation	57
f) Détection	57
g) En pratique	58
2. Consoude	59
a) Généralités	59
b) Composition	60
c) Hépatotoxicité	60
d) Utilisation.....	61
(1) Modalités.....	61
(2) Spécialités.....	62
3. Bourrache	62
a) Généralités	62
b) Composition	63
c) Hépatotoxicité	63
d) Utilisation.....	63
4. Tussilage	65
a) Généralités	65
b) Composition	65
c) Hépatotoxicité	66
d) Utilisation.....	67
B. Thé vert	68

1. Généralités	68
2. Composition	69
a) Feuilles de thé vert	69
b) Infusion	69
c) Extrait de thé vert	70
3. Utilisation	71
a) Modalités	71
b) Spécialités	71
4. Hépatotoxicité	72
a) Cas d'Exolise®	72
b) Signalements dans le cadre de la nutrivigilance	73
c) Toxicité de l'EGCG	74
d) Difficultés d'interprétation	75
e) Autres facteurs responsables de l'hépatotoxicité	76
f) En pratique	77
 C. Actée à grappes noires	 78
1. Généralités	78
2. Composition	78
3. Utilisation	79
a) Modalités	79
b) Spécialités	80
4. Hépatotoxicité	81
a) Cas rapportés	81
b) Réglementation	82
c) Études	82
d) Mécanisme	83
e) Limites	84
f) En pratique	84
 D. Germandrée petit chêne	 85
1. Généralités	85
2. Composition	86
3. Utilisation	87

4. Hépatotoxicité	87
a) Cas rapportés	87
b) Études de toxicité	89
(1) Toxicité aiguë	89
c) Mécanisme	89
d) Réglementation	90
e) En pratique	91
 E. Garcinia Cambogia	91
1. Généralités	91
2. Composition	92
3. Ancienne utilisation	93
4. Hépatotoxicité	93
a) Réglementation	93
b) Cas d'hépatotoxicité	94
c) Données de nutrivi­gilance	95
d) Données de la littérature	96
e) Mécanisme	97
f) Limites	97
g) En pratique	98
 F. Kava-Kava	99
1. Généralités	99
2. Composition	100
3. Ancienne utilisation	101
a) Modalités	101
b) Spécialités	102
4. Hépatotoxicité	102
a) Interdiction	102
b) Cas rapportés	103
c) Variabilité	103
d) Mécanisme	105
e) Composant responsable de la toxicité	105
(1) Kavalactones	105

(2) Métabolites actifs	106
(3) Pipermethystine	106
(4) Flavokavaine B	106
f) Contaminants	107
g) En pratique	108
 Conclusion	 110

Introduction

Depuis plusieurs millénaires, les plantes sont utilisées en médecine pour traiter de nombreuses affections sur la base d'un savoir empirique. Ce savoir, transmis de génération en génération, repose sur l'observation des effets des plantes sur la santé humaine et a constitué le socle des premières pratiques médicales. Elles représentaient autrefois une des seules sources thérapeutiques. Au début du 20^e siècle, les plantes ou certaines molécules issues de celles-ci étaient couramment employées, mais leur usage a décliné dans le monde occidental suite à l'apparition des médicaments de synthèse, parfois plus efficaces ou permettant une production plus facile. Cette évolution s'est accompagnée d'une standardisation des traitements et d'un renforcement des exigences en matière d'efficacité, de sécurité et de reproductibilité. Les substances d'origine naturelle sont toutefois encore employées comme médicaments et restent une grande source d'inspiration pour la chimie thérapeutique. De nombreux médicaments majeurs actuellement utilisés sont issus de principes actifs d'origine végétale ou en sont directement dérivés. (1)

Mais, dans certains pays, comme la Chine, l'Inde ou dans de nombreux pays africains, la thérapie par les plantes reste centrale pour des raisons économiques ou de tradition. Dans ces contextes, la phytothérapie constitue parfois le principal, voire l'unique accès aux soins pour une partie de la population. (1)

Dans les pays occidentaux, on observe depuis quelques années un regain d'intérêt pour les produits naturels et la phytothérapie. Cette tendance s'inscrit dans un mouvement plus large de recherche de modes de vie perçus comme plus sains et plus respectueux de l'organisme. Ce phénomène s'explique par différents facteurs : une volonté de retour à des traitements perçus comme plus "naturels", une défiance croissante vis-à-vis des médicaments de synthèse, la peur de leurs effets secondaires, ou encore la facilité d'accès à des produits à base de plantes présentés comme inoffensifs. La commercialisation de ces produits sous forme de compléments alimentaires, souvent en vente libre, contribue également à banaliser leur usage. La phytothérapie bénéficie aussi d'une image positive dans l'opinion publique, souvent perçue à tort comme une médecine douce, dépourvue de risques. Cette perception est renforcée par une communication marketing mettant en avant l'origine naturelle des produits, parfois au détriment d'une information rigoureuse sur leurs effets indésirables potentiels. (2)

Or, cette représentation est trompeuse. Si les plantes peuvent offrir de réels bénéfices thérapeutiques, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires, et certaines peuvent s'avérer toxiques, en particulier pour le foie. Organe central du métabolisme, le foie est le principal acteur de la biotransformation des xénobiotiques, et il est par conséquent très exposé aux effets délétères de certains composés végétaux. Les

atteintes hépatiques induites par les plantes peuvent se manifester sous des formes cliniques variées, allant d'anomalies biologiques transitoires à des insuffisances hépatiques sévères. Elle s'inscrit dans un contexte de consommation croissante de produits à base de plantes et de préoccupations grandissantes en matière de sécurité d'emploi.

Ainsi, cette thèse vise à explorer les risques hépatotoxiques associés à l'usage de certaines plantes utilisées en phytothérapie. Dans un premier temps, nous définirons ce qu'est la phytothérapie et préciserons le cadre réglementaire de ces produits. Nous aborderons ensuite les principales atteintes hépatiques et les mécanismes de l'hépatotoxicité. Enfin, nous dresserons un panorama des plantes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans des cas d'hépatotoxicité, à la lumière des données scientifiques et des systèmes de vigilance actuels. L'objectif final est de contribuer à une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque de la phytothérapie et de sensibiliser les professionnels de santé comme les patients à un usage sécurisé.

I. Phytothérapie

A. Définition

La phytothérapie, du mot grec *phyton*, « plante » et *therapeia*, « traitement », est une pratique de soins utilisant les plantes ou des produits en contenant, dans un objectif de prévention ou de traitement d'une maladie.

Aujourd'hui les produits de phytothérapie peuvent avoir des formes et des statuts réglementaires très variables, notamment en raison de l'essor des compléments alimentaires à base de plantes. (2)

B. Utilisation et réglementation

Contrairement aux pays où les plantes ont un usage traditionnel et sont souvent utilisées telles quelles, en France on les retrouve plus fréquemment commercialisées sous différentes formes et parfois en association avec d'autres plantes ou ingrédients comme les vitamines par exemple. Ces produits suivent une réglementation spécifique en fonction de leur statut.

1. Plantes médicinales

a) Définition

Une plante est dite médicinale lorsqu'au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ; elle peut également avoir des usages alimentaires ou condimentaires ou encore servir à la préparation de tisanes.

Ces plantes sont ainsi utilisées en l'état ou sous forme de préparations.

Les plantes médicinales reconnues comme telles sont inscrites à la pharmacopée française et européenne et sont alors considérées comme des médicaments relevant du monopole pharmaceutique : seuls les pharmaciens sont autorisés à les commercialiser.

La pharmacopée européenne définit les drogues végétales utilisées en l'état « comme étant essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique

botanique (genre, espèce, variété, auteur) ». (3)

b) Listes

La pharmacopée française répertorie ces plantes et les classe en deux listes :

- la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement : elle contient 466 plantes (en 2023) utilisées traditionnellement sans problème majeur. Ces plantes peuvent être utilisées dans des préparations. Celles considérées comme toxiques ne sont toutefois employées qu'en homéopathie ou pour un usage local.
- la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état, ou sous forme de préparation, dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Elle contient 157 plantes toxiques (en 2023). Ces plantes ne peuvent être vendues en l'état, et leur utilisation en thérapeutique et en phytothérapie doit être évitée en raison d'un rapport bénéfice / risque défavorable, mais leur usage est par exemple possible dans l'homéopathie.

Ces listes indiquent la famille de la plante, la ou les parties utilisées, leur utilisation en médecine traditionnelle européenne et d'outre-mer, chinoise, ou ayurvédique. Dans la liste A la partie toxique est indiquée s'il y en a une. Toutes les plantes de la liste B sont toxiques. (3) (4) (5)

Les plantes médicinales sont désignées par leur nom français suivi de leur nom en latin. En effet, seule la dénomination binominale latine (*nom du genre* suivi du *nom d'espèce* + initiales du botaniste) est scientifiquement et internationalement reconnue. Elle permet d'éviter les erreurs et les confusions entre plantes pouvant être désignées par le même nom commun.

Ces listes sont évolutives et régulièrement mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Certaines plantes de la liste A sont grisées : ce sont les plantes libérées du monopole pharmaceutique. En effet, certaines plantes de la liste A sont à usage thérapeutique non exclusif (alimentaire, cosmétique, hygiénique), et leur commercialisation est donc possible en dehors des officines, à condition qu'il ne soit pas fait mention d'indications thérapeutiques et de ne pas être présentées sous forme de mélange (sauf exceptions). Lorsqu'elles respectent ces conditions, ces plantes sont alors considérées comme des aliments. (3) (4) (5)

Ce sont 148 plantes de la liste A qui ont été libérées du monopole pharmaceutique suite au décret n° 2008-841 du 22 août 2008 qui définit les plantes libérées, leur partie utilisée et les formes autorisées hors officine (en l'état, parfois en poudre ou en extrait aqueux).

Aucune plante de la liste B ne fait partie des plantes libérées du monopole pharmaceutique car seules les plantes considérées comme non toxiques peuvent l'être. (3) (4) (5)

c) Mélange de plantes pour tisanes

Il existe au formulaire national de la pharmacopée française une monographie de mélanges pour tisanes. Ce produit est une préparation officinale et se distingue des plantes vendues en vrac car il s'agit d'un mélange réalisé par le pharmacien. Cette monographie contient une liste des drogues végétales considérées comme substances actives et détaille les méthodes d'obtention et de préparation des tisanes. Les mélanges pour tisanes peuvent contenir :

- ☞ Maximum 5 drogues végétales à visée thérapeutique, sélectionnées pour leurs propriétés identiques ou complémentaires, chacune devant représenter au moins 10 % du mélange final ;
- ☞ Maximum 3 drogues destinées à améliorer la saveur ;
- ☞ Maximum 2 drogues destinées à améliorer l'aspect visuel.

(3) (5)

2. Préparations à base de plantes

a) Définition

A côté des plantes médicinales vendues en vrac et utilisées directement par le patient en mélange ou non, la phytothérapie utilise également une grande variété de préparations dont certaines sont décrites à la Pharmacopée européenne dans la monographie « préparations à base de drogues végétales ».

Ces préparations doivent être réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien dans le respect des bonnes pratiques de préparation.

Elles sont obtenues par le traitement de substances végétales, comme l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités.

Ces extraits de plantes peuvent être utilisés dans plusieurs types de préparations :

- les préparations magistrales, réalisées de façon extemporanée pour un patient donné selon une formule personnalisée prescrite par un médecin. La prescription ne dispense pas l'analyse pharmaceutique et le respect des règles et interdictions concernant les préparations, et certaines plantes sont interdites d'incorporation dans les préparations ;

- les préparations officinales sont des préparations préparées à l'avance en petites quantités et destinées à être dispensées aux patients de la pharmacie les préparant. Elles sont réalisées selon des monographies figurant dans la pharmacopée européenne ou la pharmacopée française

Dans toutes ces monographies de préparations à base de plantes, la pharmacopée française précise les caractères macroscopique et microscopique de la plante utilisée, une méthode d'identification, et les essais permettant de vérifier la teneur de la préparation finie : les préparations à base de plantes, comme toute préparation pharmaceutique, doivent respecter les bonnes pratiques de préparation et avoir une sécurité garantie par le pharmacien. (3) (5) (6) (7)

b) Formes utilisées

Les drogues végétales sont généralement utilisées dans les préparations sous forme d'extraits. Il en existe plusieurs types : des préparations liquides (extraits fluides et teintures), semi-solides (extraits mous ou fermes) ou solides (extraits secs), obtenues à partir de drogues végétales généralement à l'état sec à l'aide de solvants appropriés. Les drogues végétales à extraire peuvent subir un traitement préalable (tel que le broyage).

Ces extraits sont titrés ou quantifiés : les extraits titrés sont ajustés avec une tolérance acceptable à une teneur donnée en constituants ayant une activité thérapeutique connue. L'ajustement du titre de l'extrait est obtenu au moyen d'une substance inerte ou en mélangeant des lots d'extraits. Les extraits quantifiés sont ajustés à une fourchette définie de constituants en mélangeant des lots d'extraits. (6)

Extraits fluides : les extraits fluides sont des préparations liquides dont, en général, 1 partie en masse ou en volume correspond à 1 partie en masse de drogue végétale. Ils sont préparés en utilisant de l'éthanol de titre approprié ou de l'eau pour extraire la drogue végétale ou par dissolution d'un extrait sec ou mou de la drogue végétale soit dans l'éthanol de titre approprié soit dans l'eau.

Teintures : les teintures sont des préparations liquides généralement obtenues soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 10 parties de solvant d'extraction, soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 5 parties de solvant d'extraction. Les teintures sont préparées par macération ou percolation en utilisant seulement de l'éthanol d'une concentration appropriée pour l'extraction de la drogue ou par dissolution d'un extrait sec ou mou de la drogue végétale, dans l'éthanol de titre approprié.

Extraits mous ou fermes : les extraits mous ou fermes sont des préparations semi-solides préparées par évaporation ou évaporation partielle du solvant ayant servi à

leur extraction.

Extraits secs : les extraits secs sont des préparations solides obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production.

Oléorésines : les oléorésines sont des extraits semi-solides composés d'une résine en solution dans une huile essentielle et/ou une huile grasse, et sont obtenues par évaporation du (des) solvant(s) ayant servi à leur production. (6)

c) Monographies de l'EMA

L'agence européenne des médicaments ou EMA est une agence de l'Union européenne qui évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne. Elle comporte plusieurs comités scientifiques, dont le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC).

L'HMPC est chargé de compiler et d'évaluer les données scientifiques sur les substances, préparations et médicaments à base de plantes, afin de soutenir l'harmonisation du marché européen. Il est en outre à l'origine de monographies sur l'usage de certaines plantes et de rapports sur leur sécurité d'utilisation.

Ces monographies couvrent les usages thérapeutiques et les conditions de sécurité d'utilisation bien établies et/ou traditionnelles des substances et préparations à base de plantes. L'HMPC rédige également une liste européenne des substances, préparations et combinaisons de celles-ci à utiliser dans les médicaments traditionnels à base de plantes. Les médicaments ayant pour principe actif des plantes d'usage médical bien établi (UMBE) ou d'usage traditionnel peuvent bénéficier d'une procédure de demande d'AMM moins complexe que les médicaments classiques. (8)

d) Procédure allégée d'AMM en cas d'UMBE

Pour les médicaments à base de plantes possédant un UMBE, une procédure allégée de demande d'AMM est possible. Le demandeur doit dans ce cas démontrer, par référence à une documentation bibliographique appropriée, que la demande porte sur une spécialité dont la ou les substances actives :

- sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne
- présentent une efficacité reconnue
- présentent un niveau acceptable de sécurité

Le dossier contient les mêmes modules d'une demande d'AMM classique, mais avec quelques différences, à savoir :

- Module 1 : renseignements administratifs (fabricants) -> identique
- Module 2 : résumés des 3,4,5 (qualité, sécurité, efficacité) -> identique
- Module 3 : qualité pharmaceutique -> identique, voire plus complexe car doit détailler la vérification de l'identité de la plante, définition de normes de qualité, examens micro/macrosopiques, vérification de l'absence de résidus de pesticides...
- Module 4 : toxicologie -> simplifié, données toxicologiques obligatoires mais études non systématiquement réalisées sur des animaux de laboratoire (plutôt sur cellules ou organes simples)
- Module 5 : efficacité -> simplifié, dispense d'essais cliniques mais le dossier doit comporter des données bibliographiques accompagnées d'un rapport d'experts justifiant de l'usage décennal au sein de l'Union européenne

(9)

e) Demande d'enregistrement en cas d'usage traditionnel

Cette procédure d'autorisation simplifiée est prévue pour les médicaments qualifiés de "médicaments traditionnels à base de plantes" lorsqu'ils satisfont aux 5 critères cumulatifs suivants :

- avoir des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes conçus et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement, donc destinés à être utilisés en automédication
- administration selon un dosage et une posologie spécifiée
- voie orale, externe et/ou par inhalation
- usage traditionnel à des fins médicales pendant au moins 30 ans avant la date de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union européenne
- données suffisantes : innocuité du produit démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et effets pharmacologiques ou efficacité du médicament plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience

Le dossier soumis comporte toujours les 5 modules, mais le demandeur n'a pas à donner les résultats des essais non-cliniques et cliniques :

- Module 1 : renseignements administratifs (fabricants) -> identique
- Module 2 : résumés des 3,4,5 (qualité, sécurité, efficacité) -> identique
- Module 3 : qualité pharmaceutique -> identique, voire plus complexe car doit détailler la vérification de l'identité de la plante, définition de normes de qualité, examens micro/macrosopiques, vérification de l'absence de résidus de pesticides...
- Module 4 : toxicologie -> simplifié, études bibliographiques des données de sécurité accompagnées d'un rapport d'experts. Pas besoin d'essais sur animaux
- Module 5 : efficacité -> simplifié, dispense d'essais cliniques mais doit comporter des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts établissant

que l'usage médical traditionnel du médicament date d'au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans l'Union européenne

(9)

f) Indications

Comme mentionné ci-dessus, les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel doivent avoir une indication appropriée. Ces indications sont fixées par l'ANSM, qui a fait une liste de 174 plantes avec des indications thérapeutiques approuvées, parmi lesquelles on trouve :

- les palpitations
- les troubles liés à l'anxiété (nervosité, troubles légers du sommeil)
- les jambes lourdes
- les hémorroïdes
- les troubles digestifs
- l'élimination d'eau par le rein
- la perte de poids
- la fatigue
- la toux et les refroidissements
- les douleurs articulaires mineures

Les médicaments à base de plantes destinés à l'automédication peuvent être vendus en accès direct. Ils doivent avoir une posologie, une durée de traitement, et une notice adaptée. (10) (11) (12)

3. Compléments alimentaires à base de plantes

a) Définition

La directive 2002/46/CE définit les compléments alimentaires comme étant « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis de compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». (13)

b) Réglementation

Les compléments alimentaires ne relèvent pas du monopole pharmaceutique et sont en vente libre. On peut facilement en trouver en pharmacie, mais également dans la

grande distribution et sur internet.

Les compléments alimentaires peuvent être à base de vitamines, minéraux, aliments, mais aussi de plantes à des doses physiologiques et non pas à des doses pharmacologiques. En effet, les compléments alimentaires sont destinés à compléter un régime alimentaire normal, et ne peuvent pas prétendre avoir une action thérapeutique. Ils ne répondent donc pas strictement à la définition d'un produit de phytothérapie car ils ne sont pas destinés à soigner, mais de nombreuses personnes les utilisent tout de même pour prévenir ou traiter des troubles mineurs.

Leur commercialisation ne nécessite pas d'AMM, mais simplement une déclaration à la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire.

Les compléments alimentaires ne peuvent pas prétendre prévenir, traiter ou guérir une maladie, mais certaines allégations de santé peuvent être utilisées après demande à l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en passant par la DGCCRF. Cette demande repose sur la mise en place d'un dossier solide s'appuyant sur des essais cliniques. Ces allégations sont généralement des affirmations sur les bienfaits d'un ingrédient en particulier, tel que "la consommation régulière de thé est associée à un meilleur maintien de la santé cardiaque", et leur utilisation est conditionnée à la présence d'une certaine quantité de cet ingrédient, ainsi que de différentes mentions sur l'étiquetage :

- une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;
- la quantité de la denrée alimentaire concernée et le mode de consommation requis pour obtenir l'effet bénéfique allégué ;
- une indication à l'attention des personnes qui devraient éviter de consommer la denrée alimentaire en question ;
- un avertissement en ce qui concerne les produits susceptibles de présenter un risque pour la santé en cas de consommation excessive.

(14) (15)

Concernant les plantes dans les compléments alimentaires, une liste positive a été établie par la publication de l'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. (16)

Suite à cette liste, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a publié en janvier 2019 une liste de 1011 plantes admises dans les compléments alimentaires, qui échappent donc au monopole pharmaceutique sous cette forme, mais qui n'avait pas de valeur réglementaire. On peut retrouver désormais ces informations sur la plateforme Compl'Alim mise en place par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) du

ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire, en attendant une future mise à jour de l'arrêté. (17)

L'ANSES a également établi un avis relatif à l'évaluation de la pertinence de l'application des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'EMA aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes. Un tableau d'information interactif sur les plantes médicinales utilisées dans des compléments alimentaires nécessitant des précautions d'emploi est accessible en ligne. (18) (19)

La commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'AMM, mais simplement une déclaration depuis 2023 auprès de la DGAL. Auparavant, cette déclaration était réalisée auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui garde un rôle sur la demande des déclarations d'allégations de santé.

Deux procédures distinctes existent selon la nature des substances présentes dans les compléments alimentaires :

- 📄 une procédure déclarative pour les compléments alimentaires contenant uniquement des substances qui répondent aux exigences nationales comme la présence sur la liste de l'arrêté plantes. Une « attestation de déclaration » est alors délivrée ;
- 📄 une procédure d'autorisation préalable selon le principe de reconnaissance mutuelle lorsque des substances ne répondant pas aux exigences nationales sont déjà commercialisés dans un autre État membre ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

(20)

C. Risques et vigilance

1. Différences avec les médicaments classiques

De par leurs différences pharmacologiques par rapport aux médicaments classiques, leur différence de statut réglementaire, et également de leur image auprès du grand public, les produits de phytothérapie peuvent avoir des risques spécifiques qui justifient une surveillance spécifique.

a) Différences pharmacologiques

Les produits de phytothérapie sont tout d'abord différents des médicaments classiques d'un point de vue pharmacologique. En effet, les plantes ont souvent de nombreux composés actifs, dont tous ne sont pas forcément identifiés, et qui peuvent avoir une action synergique, ce qui peut conduire à des effets intéressants en

thérapeutique mais également à une toxicité difficilement prévisible.

De plus, contrairement aux médicaments dont la composition est toujours identique, la composition chimique des plantes est soumise à une grande variabilité en fonction notamment des conditions de culture et de récolte. Des erreurs d'identifications sont aussi possibles.

Cette variabilité peut entraîner une différence de concentration en composés actifs d'un produit à l'autre, et même lorsqu'il y a une standardisation des composés actifs connus, une variation des autres constituants peut résulter en différences de biodisponibilité et d'activité pharmacologique chez l'homme.

De plus, les produits de phytothérapie, en particulier les compléments alimentaires, associent souvent plusieurs plantes, ou des plantes avec d'autres ingrédients, sans que leur composition ne soit toujours clairement détaillée. (21)

b) Différences de réglementation

Comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments à base de plantes peuvent bénéficier d'une procédure d'AMM allégée, avec notamment des études de toxicité simplifiées, ce qui peut entraîner l'absence de détection d'une toxicité éventuelle avant la mise sur le marché. Leur sécurité d'emploi repose sur un savoir empirique, contrairement aux médicaments classiques qui doivent la prouver via des études cliniques. Or certaines utilisations non traditionnelles peuvent présenter une toxicité insoupçonnée. Des cas d'effets indésirables graves ont été remarqués pour des plantes réputées comme non toxiques, en raison de leur usage sous forme d'ingrédients issus de processus d'extraction industriels inadaptés. (18)

La mise sur le marché des compléments alimentaires est encore plus simple et il est souvent plus avantageux pour les industriels que leurs produits aient ce statut : leur mise sur le marché ne nécessite qu'une déclaration d'enregistrement et pas un dossier d'AMM. Les potentiels effets indésirables ne sont donc souvent détectés qu'après la mise sur le marché, via la nutrivigilance.

De plus, les compléments alimentaires ne sont pas soumis au monopole pharmaceutique. Ils peuvent être vendus dans de nombreux lieux, y compris sur internet, ce qui peut conduire à la vente libre et la consommation de plantes interdites ou réglementées en France. (18)

c) Différence d'image auprès du grand public

Le fait que la phytothérapie ait souvent un usage traditionnel et que ses indications soient destinées à l'automédication fait que les patients ne les voient pas toujours comme des produits de santé. 30 à 40 % des patients n'informent pas leur médecin

de l'utilisation de produits à base de plantes.

Cette idée que les plantes sont sans danger peut conduire à une sous-estimation de leur toxicité, les patients présentant des effets indésirables ne déclarant pas toujours la consommation de produits à base de plantes, ce qui empêche de faire le lien entre les deux.

Cela peut aussi conduire à des cas de mésusage, avec par exemple un non-respect des posologies et précautions d'emploi. La tradition et le fait que les plantes puissent être récoltées dans la nature fait que certaines personnes se soignent avec les plantes qu'ils trouvent eux-même, sans toujours avoir les connaissances nécessaires pour une utilisation sûre. (1) (21)

2. Organismes responsables des vigilances

a) ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est un établissement public français ayant pour mission d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et produits de santé destinés à l'être humain. Cela inclut les vaccins, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, et les médicaments.

Elle évalue la balance bénéfice / risque des médicaments et leur accorde ou non l'AMM en fonction. L'ANSM est donc, entre autres, responsable de la sécurité et de la mise sur le marché des médicaments à base de plantes, ainsi que de la pharmacovigilance. (6)

b) ANSES

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est un établissement public français ayant pour mission d'évaluer les risques sanitaires dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Elle est entre autres responsable de la nutrivigilance qui permet de détecter, d'évaluer, et d'informer sur les risques liés à la consommation de certaines denrées alimentaires incluant :

-  les compléments alimentaires : des concentrés de nutriments, de plantes ou de substances sous forme de doses ;
-  les aliments ou boissons enrichis : des denrées alimentaires auxquelles on a ajouté des vitamines, minéraux ou autres substances, acides aminés ou des extraits de plantes, comme les boissons dites énergisantes, le lait enrichi en vitamine D, certains produits végétariens enrichis en nutriments, etc... ;

- 📄 les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients : des aliments qui n'étaient pas consommés en Europe avant 1997 ou qui ont été produits à partir de nouvelles sources, avec des nouvelles substances ou technologies comme la gomme de guar, la pulpe déshydratée de fruit de baobab, etc... ;
- 📄 les produits destinés à l'alimentation de populations particulières (aliments pour groupes spécifiques) : les préparations pour nourrissons, les produits pour les patients souffrant de troubles métaboliques ou de dénutrition, etc...

(22)

Depuis le 1er janvier 2024, la cosmétovigilance a été transférée de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). L'ANSES gère aussi la tatouvigilance. (23)

Par ailleurs, l'EFSA est l'agence de l'Union européenne chargée de l'évaluation des risques dans les denrées alimentaires. Elle publie des avis établis par des comités scientifiques qui n'ont pas de valeur législative mais aident la commission européenne et les États membres dans leurs décisions d'autorisation, surveillance, ou interdiction des denrées alimentaires. (24)

c) Place du pharmacien

Face à la multiplicité des organismes intervenant dans la surveillance des produits à base de plantes, le pharmacien a un rôle essentiel de centralisation et d'interface avec le patient.

Il est un acteur clé de la pharmacovigilance et de la nutrivigilance, chargé de recueillir et de déclarer les effets indésirables potentiellement liés à ces produits. Il doit également informer, conseiller et orienter les patients, en tenant compte des interactions possibles avec d'autres traitements, des contre-indications et des risques individuels. (22)

3. Méthode d'imputabilité de la nutrivigilance

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires du 21 juillet 2009 a confié à ANSES « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ». (25) (26)

En effet, comme vu précédemment, les compléments alimentaires pouvant être mis sur le marché après simple déclaration à la DGAL, leur sécurité n'est généralement

pas garantie par des études scientifiques, et son amélioration se fait donc à postériori via la nutrivigilance et la déclaration des effets indésirables observés par les professionnels de santé. (25) (26)

L'objectif de la nutrivigilance est donc d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement les effets indésirables aigus potentiellement liés à la consommation des compléments alimentaires et autres aliments visés par la loi, afin de recommander la mise en place de mesures correctives ou préventives.

Afin que ces mesures soient correctement dirigées et ciblent bien les produits responsables, l'analyse de la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrivigilance et l'effet indésirable déclaré doit être réalisée avec une méthode d'analyse appropriée et objective. Cette méthode d'imputabilité définie par l'Anses estime le degré de causalité d'un ou de plusieurs produits dans la survenue de l'effet indésirable déclaré de manière standardisée, permettant d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs. (25) (26)

La méthode d'imputabilité de nutrivigilance repose sur la détermination d'un score d'imputabilité intrinsèque et un score d'imputabilité extrinsèque. Ces deux scores sont indépendants l'un de l'autre.

Pour que cette méthode puisse être utilisée, il est nécessaire que le déclarant fournisse les informations indispensables concernant le consommateur (sexe, âge), les produits consommés (nom, dates de consommation) et les effets indésirables déclarés (description, date ou délai de survenue). Plus les informations concernant le cas sont détaillées (quantité et fréquence de consommation, antécédents du consommateur, traitements en cours, description objective des effets indésirables, bilan médical ou biologique, évolution des effets indésirables), plus cette méthode est pertinente. (25) (26)

a) Score intrinsèque

Le score d'imputabilité intrinsèque repose sur la combinaison de deux scores, l'un chronologique et l'autre étiologique. Il comprend cinq niveaux de relation causale : exclu (I0), douteux (I1), possible (I2), vraisemblable (I3) et très vraisemblable (I4).

Ce score doit être établi indépendamment pour chaque produit consommé visé par le dispositif de nutrivigilance et séparément pour chaque symptôme ou syndrome si un produit est suspecté d'avoir induit plusieurs effets.

La composition du produit ne doit pas être prise en compte dans la détermination de ce score car :

- des incertitudes sont possibles sur la composition réelle des compléments alimentaires

- les études disponibles sur la cinétique, les mécanismes d'action de nombreux ingrédients et leurs interactions mutuelles ou avec d'autres denrées alimentaires ou médicaments sont insuffisantes
- la présence d'ingrédients possédant des effets indésirables notoires peut conduire à sous-estimer la responsabilité d'autres ingrédients

On s'intéresse donc uniquement au complément alimentaire dans son ensemble, sans dissocier ses ingrédients ou prendre en compte leurs propriétés individuelles.

Score chronologique : concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction du produit.

Le délai d'apparition peut être incompatible (trop court ou trop long par rapport au délai attendu pour un effet indésirable donné), compatible, ou potentiellement compatible. Connaître ce délai est indispensable pour déterminer le score intrinsèque.

L'évolution de l'effet peut être suggestive (régression des effets indésirables sans traitement à l'arrêt du produit), non suggestive (pas de régression à l'arrêt, ou régression sans qu'il y ait eu arrêt), ou non interprétable (pas d'information ou régression avec traitement efficace).

La réintroduction est la reprise du produit suspecté par la même voie alors que l'effet indésirable susceptible d'être lié à la précédente prise a disparu. Dans le cas d'un effet indésirable transitoire qui régresse en quelques heures, la prise suivante du produit constitue une réintroduction.

La réintroduction peut être R(+) (= positive, le même effet indésirable réapparaît avec la réintroduction du produit), R(-) (= négative, si l'effet indésirable ne réapparaît pas avec la même dose ou à une dose plus élevée), ou R(0) (= absente si il n'y a pas eu de réintroduction, ou non concluante si pas d'information ou pas de réapparition de l'effet avec une dose plus faible).

Un score chronologique allant de C0 (nul) à C4 (élevé) est déterminé à partir de ces trois paramètres selon le tableau suivant :

		DELAI D'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE						
		Incompatible	Non incompatible					
			Compatible			Potentiellement compatible		
EVOLUTION DE L'EFFET	C0	REINTRODUCTION						
		R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
		Suggestive	C4	C3	C2	C3	C2	C1
		Non interprétable	C3	C2	C1	C2	C1	C1
		Non suggestive	C2	C1	C1	C2	C1	C0

Détermination du score chronologique (25)

Score étiologique : se base sur une recherche des autres causes potentiellement responsables de la survenue de l'effet indésirable. Plusieurs éléments doivent être pris en compte dont les facteurs de risque ou de comorbidité ainsi que la possibilité d'interaction avec une substance connue pour induire l'effet indésirable dont il est question (mais qui n'avait pas d'effet secondaire avant d'être associée à la prise du produit évalué) ou un médicament pris pour traiter une pathologie en rapport avec cet effet indésirable.

Le score étiologique va de E0 à E3 :

- E0 : une autre cause a été identifiée
- E1 : enquête étiologique non réalisée
- E2 : enquête étiologique incomplète, avec des autres causes possibles non explorées
- E3 : enquête étiologique complète, avec toutes les causes fréquentes de l'effet indésirable écartées ou si le produit évalué est formellement incriminé

Le score d'imputabilité intrinsèque va donc de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable), et déterminé à partir du score chronologique et du score étiologique selon le tableau suivant :

Tableau 3 : détermination du score d'imputabilité intrinsèque

SCORE INTRINSEQUE	Score étiologique			
Score chronologique	E0	E1	E2	E3
C0	I0			
C1	I1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I2	I3
C3	I2	I3	I3	I4
C4	I3	I3	I4	I4

Détermination du score d'imputabilité intrinsèque (25)

b) Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque se base sur les connaissances disponibles dans la littérature scientifique relative aux effets indésirables de chaque ingrédient des produits analysés. Le score d'imputabilité extrinsèque comprend trois niveaux selon la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre un ingrédient et un effet indésirable :

- ☞ non documenté B0 (ni cas clinique, ni étude clinique ou animale)
- ☞ peu documenté B1 (cas cliniques isolés non étayés par des données physiopathologiques, étude expérimentale chez l'animal)
- ☞ bien documenté B2 (études cliniques ou épidémiologiques, interventionnelles ou observationnelles, cas cliniques isolés étayés par des données physiopathologiques)

(25) (26)

4. Autres méthodes d'imputabilité

a) Méthode de l'OMS

La méthode de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), élaborée dès 1987, est l'une des plus utilisées dans le monde (environ 75 % des pays y ont recours). Elle ne prend pas en compte la bibliographie scientifique mais repose sur des critères cliniques et chronologiques. Elle classe l'imputabilité selon six degrés de certitude :

- ☞ certain = un événement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament (challenge), ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (déchallenge). L'événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une réadministration éventuelle (rechallenge)
- probable = un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament. L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition
- possible = un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou elle est peu claire
- improbable = le délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après

la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique est à l'origine d'une explication plausible

- conditionnelle = un événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude
- non évaluable = une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées

(27) (28)

b) La méthode de Naranjo

L'échelle de Naranjo est employée aux États-Unis et au Canada, notamment pour standardiser et simplifier les publications et les résultats d'essais cliniques. Elle permet de quantifier le rôle d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable grâce à un score transformé en adjectif :

- score ≤ 0 = douteux
- entre 1 et 4 = possible
- entre 5 et 8 = probable
- score ≥ 9 = certain

Ce score est obtenu par l'attribution de points en fonction des réponses à dix questions :

- existe-t-il des rapports antérieurs concluants sur cette réaction ? (oui = 1 point, non = 0 point)
- l'effet indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ? (oui = 2 points, non = -1 point)
- l'effet indésirable s'est-il amélioré à l'arrêt du médicament ou à l'administration d'un antagoniste spécifique ? (oui = 1 point, non = 0 point)
- l'effet indésirable est-il réapparu lors de la réadministration du médicament ? (oui = 2 points, non = -1 point)
- existe-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui auraient pu à elles seules provoquer la réaction ? (oui = -1 point, non = 2 points)
- la réaction est-elle réapparue après l'administration d'un placebo ? (oui = -1 point, non = 1 point)
- le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou d'autres liquides) à des concentrations connues pour être toxiques ? (oui = 1 point, non = 0 point)
- la réaction a-t-elle été plus grave lorsque la dose a été augmentée ou moins grave lorsque la dose a été diminuée ? (oui = 1 point, non = 0 points)
- le patient a-t-il présenté une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une exposition antérieure ? (oui = 1 point, non = 0 point)

- l'événement indésirable a-t-il été confirmé par des preuves objectives ? (oui = 1 point, non = 0 point)

0 point est attribué si la réponse est inconnue. Le score peut varier de -4 à 13 points.

Bien que simple et reproductible, cette méthode reste orientée vers les médicaments, et s'avère moins adaptée aux produits complexes comme les préparations végétales ou les compléments alimentaires. (27) (29)

II. Hépatotoxicité

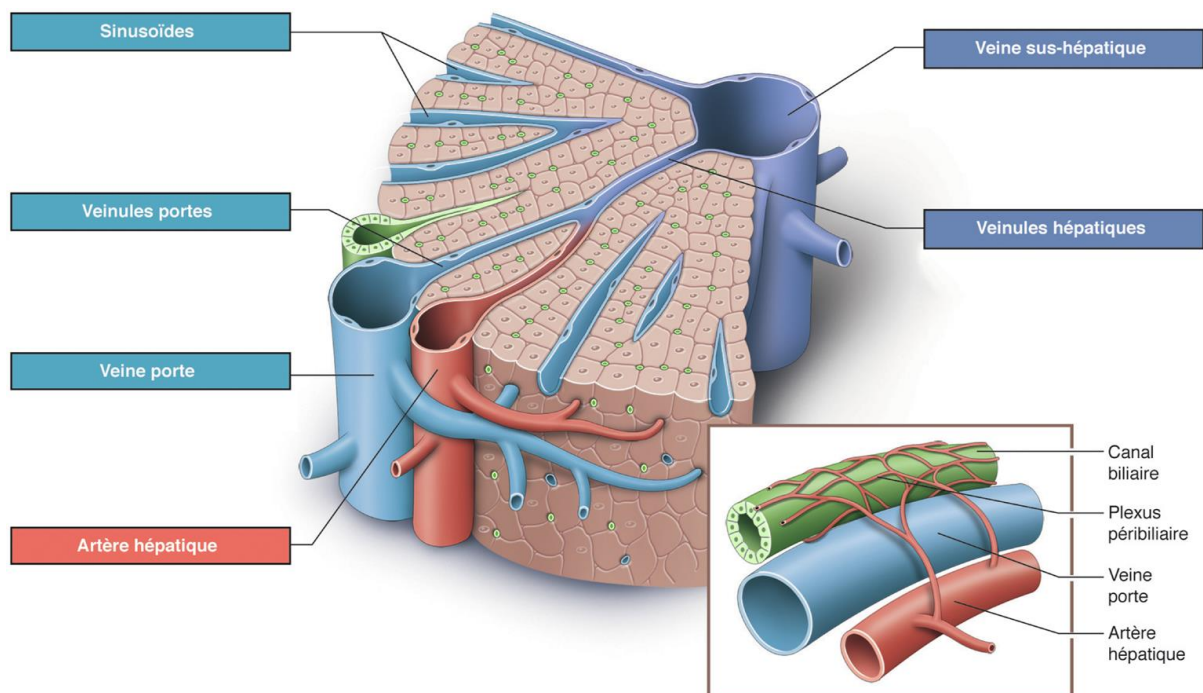
A. Rappels sur le foie

1. Anatomie

Le foie est le second plus gros organe du corps : il pèse entre 1,5 et 2 kg. Il est constitué de quatre lobes (deux principaux = droit et gauche + deux accessoires = carré et caudé). C'est un organe qui est très irrigué (le volume sanguin passe environ 360 fois par jour par le foie), il reçoit l'ensemble du sang chargé au niveau de l'intestin, et est également irrigué à 20% par du sang artériel. De par sa position entre le tube digestif et le reste de l'organisme, ainsi que le sang chargé en molécules endogènes et exogènes qui le traverse, le foie est un organe très sensible aux toxiques et aux xénobiotiques. (30) (31)

Ses cellules épithéliales spécifiques sont appelées hépatocytes. Le foie est composé à 70-80% d'hépatocytes et à 20-30% de cellules endothéliales sinusoidales, de cellules hépatiques stellaires et surtout de cellules immunitaires. (30) (31)

Il est organisé en lobules, qui sont des unités structurales et fonctionnelles hexagonales. Les lobules sont formés de travées d'hépatocytes organisées en rayons partant de la veine centrolobulaire qui se trouve au centre du lobule. Entre deux lobules, il y a une triade portale avec une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire interlobulaire. (30) (31)



Organisation du foie (30)

La circulation du sang dans les lobules se fait de façon centripète (vers le centre). Le sang de la veine porte et de l'artère hépatique passe dans les sinusoides, des capillaires se trouvant entre les rayons d'hépatocytes, pour arriver dans la veine centrolobulaire, puis la veine hépatique et retourne dans la circulation sanguine via la veine cave inférieure. C'est au niveau des sinusoides que des échanges se font entre le sang et les hépatocytes. (30) (31)

Les cellules de Kupffer, macrophages résidents du foie, se situent dans la lumière de ces sinusoides. Elles sont responsables de la phagocytose des globules rouges sénescents et de la destruction des débris cellulaires.

La circulation de la bile est centrifuge (vers la périphérie). Elle est synthétisée par les hépatocytes et sécrétée dans les canalicules biliaires. Ces canalicules biliaires fusionnent ensuite en canal hépatique biliaire qui amène la bile vers la vésicule biliaire, où elle est stockée avant d'être libérée dans l'intestin suite à un repas. (30) (31)

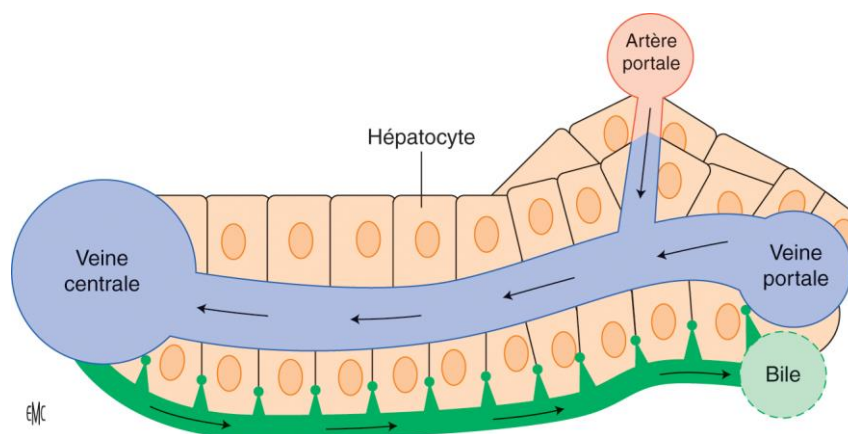


Schéma de la circulation du sang et de la bile dans le foie (31)

Le foie est considéré comme un filtre car les hépatocytes sont des cellules bipolaires avec un pôle apical au contact du sang et un pôle basal au contact de la bile. Ainsi, certaines molécules vont être absorbées du sang au niveau apical de l'hépatocyte et vont être rejetées dans la bile au niveau basal. D'autres seront à nouveau libérées dans le sang après une éventuelle modification enzymatique. (30) (31)

Il existe un gradient d'hépatocytes : les hépatocytes en périphérie des lobules sont plus impliqués dans le transport protéique et l'excrétion biliaire alors que ceux qui sont au niveau centrolobulaire vont être impliqués dans le métabolisme et dans l'activation métabolique. L'équipement protéique et enzymatique des hépatocytes dépend de ces fonctions. (30) (31)

2. Fonctions

a) Fonctions hépatocellulaires

Ce sont les fonctions métaboliques assurées par les hépatocytes. Le foie a un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, lipides, et protéines.

Le foie assure le maintien d'une glycémie constante :

- si la glycémie est élevée, le glucose est stocké sous forme de glycogène = glycogénèse
- si la glycémie est basse le glycogène est dégradé en glucose 6-phosphate = glycogénolyse
- lorsqu'il y a un besoin d'énergie le glucose est dégradé en acide pyruvique = glycolyse
- lorsqu'il n'y a pas assez de glucose, celui-ci est synthétisé à partir d'éléments non glucosidiques, l'oxaloacétate et surtout l'alpha-cétoglutarate, ou acide aminés glucoformateurs = néoglucogénèse

(30) (31)

Il est responsable du métabolisme des lipides :

- situation normale : bêta oxydation des acides gras en acétyl-CoA qui permet la formation d'ATP via le cycle de Krebs = lipolyse
- excès d'acides gras : stockage sous forme de triglycérides = lipogénèse
- jeûne : transformation de l'acétyl-CoA en acide cétonique pour alimenter le système nerveux central et le cœur = cétogénèse

Il a aussi une fonction de synthèse et de stockage : il synthétise les lipoprotéines, qui permettent le transport des triglycérides et du cholestérol, ainsi que les facteurs de coagulation.

Il stocke les vitamines liposolubles (A, D, E, et K), la vitamine B12, et le fer sous forme de ferritine. (30) (31)

Le foie a également un rôle de détoxification : il permet la métabolisation de l'ammoniac issu du catabolisme des acides aminés en urée. Il est également responsable de la métabolisation de la plupart des xénobiotiques. (30) (31)

b) Fonctions biliaires

Le foie est responsable de la synthèse de la bile (1 litre par jour). Elle permet l'absorption intestinale post-prandiale des nutriments. Elle est principalement composée d'eau (95%), d'acides biliaires et de pigments biliaires.

Les acides biliaires sont des molécules synthétisées par les hépatocytes à partir du

cholestérol. La synthèse des acides biliaires est la principale voie d'élimination du cholestérol dans l'organisme. Il existe une circulation entérohépatique des acides biliaires qui permettent la dispersion des lipides dans l'eau pour les rendre accessibles à l'action des enzymes. Le foie permet donc entre autres l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K). (30) (31)

Les pigments biliaires sont les produits du catabolisme de l'hème. L'hème donne la bilirubine après des étapes d'ouverture, d'oxydation et de réduction. Cette bilirubine est libre dans le plasma et lipophile, elle va donc être transportée par l'albumine.

La bilirubine peut être neurotoxique si sa concentration augmente et que le potentiel de liaison à l'albumine est dépassé, ce qui n'arrive pas physiologiquement.

Lorsque le sang passe par le foie, la bilirubine est captée par les hépatocytes et dissociée de l'albumine pour être conjuguée. Cette conjugaison ajoute des groupements polaires à la bilirubine pour la rendre hydrosoluble. Une fois la bilirubine conjuguée dans le foie, elle va être excrétée dans la bile pour être stockée dans la vésicule biliaire puis déversée dans l'intestin. Dans l'intestin, cette bilirubine conjuguée va être hydrolysée en bilirubine non conjuguée et dégradée par les enzymes de la flore intestinale et excrétée dans les urines. (30) (31)

Ces nombreuses fonctions montrent que les atteintes hépatiques peuvent avoir des répercussions sur tout le métabolisme et des conséquences très variées.

B. Atteintes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont classées en quatre syndromes caractérisés par les différents marqueurs biologiques impactés.

1. Marqueurs biologiques

La caractérisation des atteintes hépatiques est basée essentiellement sur des critères biologiques à l'aide de plusieurs marqueurs dont les principaux sont :

- les transaminases : alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT), impliquées dans le catabolisme des acides aminés. L'ASAT est peu spécifique mais l'ALAT est principalement présente dans le foie. Une augmentation des ASAT et des ALAT est un signe d'atteinte hépatique
- les phosphatases alcalines : rôle d'hydrolyse des esters phosphoriques ; elle n'est pas spécifique du foie car elles sont aussi présentes dans les tissus osseux, les reins, l'intestin.
- la gamma glutamyl transférase : peut être augmentée si atteinte hépatique mais aussi en cas d'alcoolisme, de prise de phénobarbital, de diabète... Elle est non

spécifique.

- les concentrations sériques en bilirubine totale et conjuguée : physiologiquement il n'y a pas de bilirubine conjuguée dans le sang, sa libération est un signe d'atteinte hépatique. De même, l'excès de bilirubine libre peut être provoqué par une hémolyse massive ou un défaut de conjugaison du foie
- l'albuminémie : la synthèse de l'albumine est exclusive aux hépatocytes, la diminution de l'albuminémie est donc un bon marqueur d'atteinte hépatique. Sa demi-vie est de 20 jours, c'est pourquoi elle est utilisée dans le suivi des atteintes chroniques
- le taux de prothrombine (TP) : diminue en cas de défaut d'un des facteurs de coagulation
- les facteurs de coagulation : ils sont synthétisés par le foie et certains nécessitent une activation par la vitamine K, absorbée grâce au foie. La diminution de facteurs de coagulation non vitamine K dépendants montre que c'est la fonction de synthèse qui est altérée

(31) (32)

Grâce à ces marqueurs simples, on peut définir l'existence d'une atteinte hépatique, son type et sa sévérité selon plusieurs recommandations internationales. La gravité de ces atteintes peut aller d'une simple élévation asymptomatique de ces marqueurs à une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation. (33)

2. Cholestase

La cholestase est l'ensemble des perturbations engendrées par la diminution ou l'arrêt des sécrétions biliaires. Elle peut être d'origine organique par dysfonctionnement de la synthèse ou de l'excrétion de bile par les hépatocytes (hépatite ou cirrhose), ou d'origine mécanique par obstruction des voies biliaires intra- (cholangites, cancer du foie) ou extra- hépatiques (calcul biliaire, cancer du pancréas...). (32)

Elle entraîne un reflux des constituants de la bile dans la circulation sanguine et donc une augmentation des acides biliaires dans le sang et une diminution dans la lumière intestinale, ce qui diminue l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles. On aura donc une diminution du TP (car diminution de vitamine K) avec un facteur V (non vitamine K dépendant) normal.

Il y aura aussi une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée (ictère), du cholestérol, des phosphatases alcalines et de la gamma glutamyl transférase dans le sang. (32)

3. Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire est l'ensemble des manifestations liées à une diminution ou un arrêt des fonctions des hépatocytes. Il peut entraîner une cholestase par diminution de la fonction biliaire. Il peut être aigu, fulminant ou chronique.

Cela provoque une diminution des fonctions de synthèse donc une diminution des facteurs de coagulation, du TP et du facteur V. Il provoque également une diminution de la protéinémie et de l'albuminémie, une diminution de la transferrine, de l'haptoglobine et du cholestérol.

Les fonctions d'épuration sont diminuées donc il y a une diminution de la synthèse d'urée à partir d'ammoniac ce qui provoque une augmentation de l'ammoniac qui est toxique pour le cerveau. Une insuffisance hépatocellulaire grave peut conduire à une encéphalopathie hépatique. (32)

4. Syndrome de cytolysé hépatique

Le syndrome de cytolysé hépatique est l'ensemble des perturbations liées aux lésions des hépatocytes. Elle entraîne la libération dans la circulation sanguine de substances endocellulaires, on observe donc une augmentation des transaminases et de la lactate déshydrogénase. (32)

5. Syndrome d'inflammation hépatique

Le syndrome d'inflammation hépatique est l'ensemble des perturbations liées à une inflammation. Elle est donc caractérisée par une augmentation des protéines de l'inflammation : CRP, alpha 1 antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène. On observe également une diminution de la transferrine et une augmentation des immunoglobulines. (32)

C. Hépatotoxicité des xénobiotiques

Comme nous l'avons vu, le foie, de par sa vascularisation importante, ainsi que par son rôle de filtre et de métabolisation des xénobiotiques, est particulièrement exposé à ces derniers. Ils sont la cause d'atteintes hépatiques extrêmement variées au point de reproduire pratiquement l'ensemble des maladies non iatrogènes du foie. L'hépatotoxicité des xénobiotiques est classée en deux catégories : l'hépatotoxicité intrinsèque et l'hépatotoxicité idiosyncrasique. (34) (35)

1. Hépatotoxicité intrinsèque

Les réactions d'hépatotoxicité intrinsèques sont prévisibles et reproductibles. Elles peuvent avoir pour origine le produit lui-même ou un de ses métabolites, qui aura une toxicité intrinsèque, une action directe sur des constituants cellulaires.

La période de latence entre l'exposition au produit et la réaction va être brève, de quelques heures à quelques jours. Il y aura un phénomène de récurrence : la réadministration du produit à la même dose engendrera la même réaction. Le mécanisme est reproductible donc la même réaction pourra être observée chez l'animal ou chez différentes personnes.

La toxicité intrinsèque est dose dépendante : l'effet augmente en fonction de la dose. Indépendant de la notion de seuil, un produit avec une toxicité intrinsèque n'a pas forcément de seuil (par exemple l'éthanol), mais l'effet augmente toujours en fonction de la dose.

Ce type de toxicité est rarement rencontrée car elle est facilement détectable lors des essais cliniques ou par pharmacovigilance, les produits ayant une hépatotoxicité intrinsèque ne sont donc pas laissés sur le marché. (35)

2. Hépatotoxicité idiosyncrasique

Les réactions d'hépatotoxicité idiosyncrasique sont imprévisibles, le toxique n'a pas de toxicité intrinsèque mais va être toxique chez certains sujets qui présentent des facteurs individuels de sensibilité. Elle est le résultat d'interactions complexes entre l'environnement, le produit mis en cause et le patient. Elle n'est pas reproductible. Elle n'est généralement pas dose dépendante, même si dans certains cas l'augmentation de la dose peut augmenter la réaction.

La période de latence entre l'exposition au produit et la réaction toxique va être variable. Elle est généralement comprise entre un et trois mois, mais peut aller jusqu'à un an. Les manifestations cliniques sont variées.

Deux types d'hépatotoxicité idiosyncrasiques sont distinguées :

- métabolique : provoquée par l'association de la formation de métabolites toxiques par le foie et de déterminants génétiques rendant certaines personnes plus sensibles à l'action de ces métabolites. En cas de réadministration du produit chez la même personne on observera la même réaction avec la même période de latence
- à médiation immune : rares et imprévisibles. Se produit en cas de susceptibilité

individuelle phénotypique ou génétique. Provoque les signes cliniques de l'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, augmentation des éosinophiles. En cas de réadministration après sensibilisation, la période de latence est plus courte et la réaction peut être plus importante

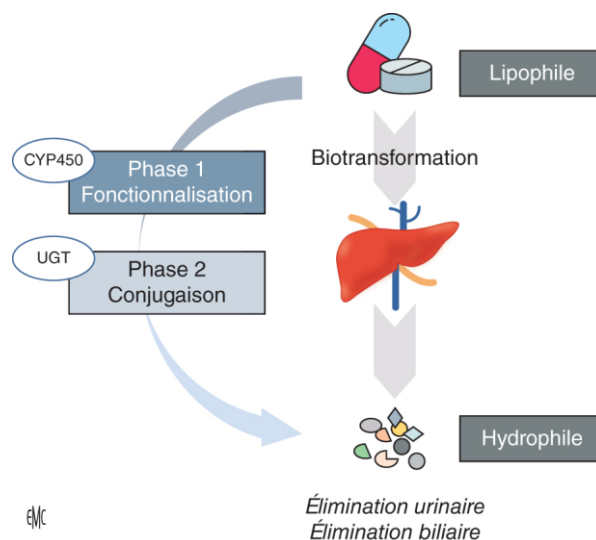
Cette hépatotoxicité idiosyncrasique étant imprévisible et personne-dépendante, la pharmacovigilance est indispensable pour en détecter la survenue. (35)

3. Mécanismes d'action

a. Rôle du métabolisme

Le foie a entre autres pour rôle de favoriser l'élimination des xénobiotiques. Pour cela les xénobiotiques subissent une métabolisation en plusieurs phases afin d'être plus facilement éliminables :

- phase I : phase de fonctionnalisation réalisée par les CYP450. L'organisme part d'une molécule stable et la rend instable via un mécanisme oxydatif ou radicalaire pour pouvoir la conjuguer
- phase II : phase de conjugaison réalisée par les transférases. Elle a pour but de rendre les molécules hydrosolubles afin qu'elles soient excrétées plus facilement. On se retrouve donc avec une molécule de nouveau stable et qui est fortement polaire
- phase III : transport
- phase IV : élimination, généralement dans les urines



Biotransformation des xénobiotiques (36)

Ces biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui visent à l'élimination des xénobiotiques. Toutefois les métabolites générés lors de cette biotransformation peuvent être plus actifs et plus toxiques que la molécule mère. C'est

souvent le cas des xénobiotiques hépatotoxiques, qui sont généralement des prodrogues.

La toxicité peut être provoquée par le fait que les enzymes de phase I sont plus inductibles que celles de phase II : s'il y a une induction, il y aura production de plus de métabolites actifs que l'organisme n'en conjugue, les enzymes de phase II vont être saturées et il y aura une fuite de métabolites actifs qui vont pouvoir interagir avec l'organisme.

Elle peut aussi être causée par les sous-produits formés lors de la métabolisation des xénobiotiques.

(37)

b. Toxicité moléculaire

La toxicité moléculaire est donc causée par interactions entre des métabolites toxiques ou des sous-produits de la métabolisation et des molécules du foie. Ces interactions peuvent avoir de multiples conséquences :

- stress oxydatif : le métabolisme des xénobiotiques consomme de l'oxygène et produit des anions superoxyde. En présence de métaux de transition cela conduit à la formation de radical hydroxyle, directement responsable de peroxydation lipidique, de perturbation fonctionnelle des protéines, ou de lésion du matériel génétique
- peroxydation lipidique : libération de radical réactif lors de la biotransformation du xénobiotique en métabolite. Ce radical réagit avec les lipides et conduit à l'oxydation des lipides insaturés qui sont coupés en fragments eux-mêmes réactifs et qui se lient par des liaisons covalentes aux protéines
- altération des phospholipides de la membrane cellulaire par oxydation de leurs acides gras insaturés, problème de fluidité membranaire
- liaisons covalentes avec les protéines : impliquent essentiellement les métabolites électrophiles et les groupements nucléophiles des protéines ou d'acides nucléiques. Cela conduit à l' :
 - inactivation de certaines enzymes
 - altération de la signalisation cellulaire
 - altération des transporteurs membranaires et de leur régulation
 - alkylation des bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN
- mort cellulaire par altération du cytosquelette via oxydation des thiols protéiques et formation de ponts disulfures entre les molécules d'actine, responsables de la perturbation du réseau micro filamentaires
- formation de néo-antigènes par interaction entre le métabolite toxique et des protéines exprimées par les hépatocytes pouvant conduire à une activation du système immunitaire

(35) (36) (38)

c. Toxicité lésionnelle et fonctionnelle

Ces mécanismes moléculaires conduisent à deux principaux types d'effets toxiques :

- nécrose : se produit lorsqu'il y a une altération des hépatocytes centrolobulaires entraînant leur lyse. Leur contenu, dont des enzymes protéolytiques, est libéré dans leur environnement. Ces enzymes vont dégrader d'autres hépatocytes, provoquant la propagation du foyer nécrotique. C'est une toxicité lésionnelle, signifiant une modification irréversible de la morphologie tissulaire du foie
- cholestase : se produit lorsqu'il y a une altération des cellules des canalicules biliaires, entraînant une diminution d'excrétion biliaire et un stockage des acides biliaires dans le foie, ce qui provoque une hépatite, une inflammation du foie. C'est une toxicité fonctionnelle signifiant une modification réversible des fonctions hépatiques

(36) (38)

4. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme contribuant à la pathogenèse des hépatotoxicités induites par les xénobiotiques, peu importe leur type. Pour les toxiques intrinsèques, leur toxicité peut en effet être influencée par des facteurs modifiant leur concentration et augmentant donc l'exposition. Quant à la toxicité idiosyncrasique, nous avons vu que sa survenue était le résultat d'interactions entre le toxique et plusieurs facteurs. Parmi ces facteurs, on trouve :

- les facteurs génétiques, en particulier les polymorphismes de gènes codant les cytochromes ou d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme, ainsi que ceux codant le système HLA
- la consommation d'alcool, responsable d'une induction du CYP2E1 et d'une déplétion cellulaire en glutathion
- la prise de certains aliments ou médicaments inducteurs ou inhibiteurs d'enzymes
- la dénutrition
- l'âge
- les maladies hépatiques sous-jacentes

(35) (36)

D. Hépatotoxicité induite par la phytothérapie

1. Épidémiologie

Tout comme les médicaments classiques, les produits à base de plantes sont des xénobiotiques pouvant présenter un risque pour le foie, mais les spécificités de ces

produits font qu'il est plus difficile de détecter ces effets et d'évaluer leur prévalence.

La prévalence réelle de l'utilisation de produits à base de plantes et l'incidence de leur hépatotoxicité sont inconnues. Les données concernant l'hépatotoxicité des plantes proviennent en grande partie de rapports de cas anecdotiques, de séries de cas, de bases de données rétrospectives et, plus récemment, de registres prospectifs des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI), tels que le réseau DILI américain et le registre DILI espagnol. D'après les données disponibles des cohortes DILI des États-Unis et d'Europe, les produits à base de plantes sont impliqués dans l'hépatotoxicité chez 2 à 11 % des patients atteints de DILI, et chez 5 à 10 % des patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse. (39)

Il est probable que cette prévalence soit sous-estimée en raison du caractère asymptomatique de certaines atteintes, d'un rapport de cas non systématique, mais également de par le fait que beaucoup de patients utilisent des produits à base de plantes, y compris ceux avec des troubles hépatiques préexistants. L'imputabilité de la phytothérapie est alors difficile à établir.

La présentation clinique de l'hépatotoxicité induite par la phytothérapie est très variable. Elle peut aller de l'élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à une hépatite aiguë pouvant nécessiter une transplantation ou être fatale. Chez les individus symptomatiques, la manifestation commence souvent par des symptômes non spécifiques, suivis d'un ictère. (39)

2. Échelles d'imputabilité

a) Équivalence des différents scores

Pour attribuer et définir l'imputabilité d'un produit dans un effet indésirable, plusieurs échelles sont utilisées dans la littérature scientifique. L'OMS a proposé une échelle harmonisée permettant d'établir une correspondance entre ces différents scores.

Tableau d'équivalence des échelles d'imputabilité selon l'OMS (40)

Naranjo (4 niveaux)	RUCAM (5 niveaux)	M & V (5 niveaux)	DILIN (5 niveaux)	OMS (4 niveaux)
<i>Definite</i>	<i>Highly Probable</i>	<i>Definite</i>	<i>Definite and Highly Likely</i>	Niveau 1 [Certain] = « très probable »
<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	Niveau 2 [Probable] = « probable »
<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	Niveau 3 [Possible] = « possible »
<i>Doubtful</i>	<i>Not Likely and Excluded</i>	<i>Not Likely and Excluded</i>	<i>Unlikely</i>	Niveau 4 [Unlikely] = « douteux »

La méthode d'imputabilité de la nutrivigilance de l'ANSES n'est pas présente dans ce tableau car les critères permettant d'établir les scores étant différents, il n'est pas possible d'établir une correspondance.

Au score de l'OMS et l'échelle de Naranjo que nous avons déjà évoqués dans le chapitre précédent (Risques et vigilance), s'ajoutent trois échelles concernant spécifiquement l'imputabilité des atteintes hépatiques.

b) RUCAM

Le RUCAM, pour "*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*", représente une approche diagnostique structurée et spécifique à l'hépatotoxicité qui attribue des scores à des éléments individuels, donnant un score de causalité pour chaque médicament ou produit de phytothérapie suspect dans un rapport de cas. Le RUCAM a de nombreux critères dépendants du type de lésions hépatiques et comprenant notamment des éléments de diagnostic différentiel (présence d'hépatite ou autre infection pouvant affecter le foie, d'une consommation d'alcool, de maladie préexistante) et des paramètres biologiques. Il prend également en compte la réaction à une seconde exposition. (41)

c) Méthode DILIN et échelle MV

La méthode du groupe DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*) et l'échelle MV sont spécifiques au foie et se basent sur le RUCAM. L'échelle MV a été développée dans le but d'améliorer et de simplifier le RUCAM en supprimant des éléments de laboratoire et en ajoutant des éléments cliniques. (41)

III. Les plantes hépatotoxiques utilisées en phytothérapie

A. Plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) sont une classe d'alcaloïdes caractérisés par un cycle pyrrolizidine. Il en existe plus de 600, dont environ 350 ont été décrits. Ce sont des métabolites spécialisés synthétisés par des plantes. Ils sont employés comme mécanisme de défense contre les herbivores. Chez l'homme un grand nombre d'AP sont toxiques, en particulier pour le foie.

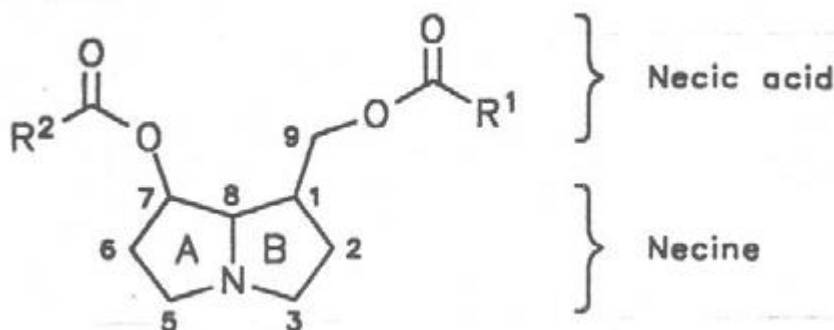
Plus de 6 000 plantes contiennent des AP, principalement parmi les Boraginaceae, les Asteraceae, et les Fabaceae. Étant présents dans un grand nombre de plantes, les AP sont également retrouvés comme contaminants de nombreuses denrées alimentaires comme le miel, le lait, les œufs, et la viande, via le contact des animaux d'élevage avec ces plantes.

En phytothérapie, plusieurs plantes produisant des AP sont utilisées, dont principalement la consoude et la bourrache (Boraginaceae), ainsi que le tussilage (Asteraceae). (42) (43)

1. Alcaloïdes pyrrolizidiniques

a) Structure des AP

La plupart des AP sont des esters formés entre des amino-alcools et un ou deux acides aliphatiques carboxyliques. Les composants de base, appelés nécines, sont dérivés d'aminoalcools bicycliques, eux-mêmes dérivés de la 1-hydroxypyrrolizidine. Les acides avec lesquels les nécines sont estérifiées sont appelés acides néciques.



La base nécine est constituée de deux cycles à cinq chaînons, inclinés l'un vers l'autre et partageant un azote commun en position 4. La configuration en C-8 est variable, le

plus souvent H-8 α . La nécine peut être saturée ou posséder une double liaison en position 1,2. Dans la quasi-totalité des cas, la nécine possède un groupe hydroxyméthyle en C-1 et généralement un groupe hydroxyle en C-7. L'estérification peut avoir lieu à cette position. De plus, la nécine peut posséder un ou deux groupes hydroxyles en C-2 ou C-6, ce qui donne lieu à la formation de stéréoisomères.

Outre l'acide acétique, les acides néciques possèdent de 5 à 10 atomes de carbone et diffèrent les uns des autres par leur structure. Ils comprennent des acides mono- et dicarboxyliques à chaînes carbonées ramifiées. Les substituants peuvent être des groupes hydroxy, méthoxy, époxy, carboxy, acétoxy ou d'autres groupes alcoxy, en plus des substituants méthoxy. (43) (44)

La biosynthèse des AP a lieu dans les racines, où les alcaloïdes se présentent sous forme de N-oxydes. Les N-oxydes sont des composés très polaires, facilement solubles dans l'eau et insolubles dans la plupart des solvants organiques. Contrairement aux alcaloïdes tertiaires classiques, ils ne sont pas capables de traverser les membranes biologiques de manière non spécifique sous leur forme non protonée. Grâce à leurs propriétés, les AP N-oxydés peuvent facilement être transportés vers les organes cibles de la plante. Ils sont absorbés par des molécules de transport membranaire et stockés dans les vacuoles. Les N-oxydes peuvent être facilement réduits en alcaloïdes tertiaires correspondants, non seulement dans le tube digestif ou en conditions expérimentales, mais aussi dans les plantes. (43) (44)

Tous les AP ne sont pas toxiques. Pour l'être ils doivent avoir plusieurs éléments :

- une double liaison en position 1,2 d'une fraction pyrrolizidine
- un substituant hydroxyméthyle (position C-1) dans la fraction pyrrolizidine, de préférence avec un second groupe hydroxyle en position C-7
- estérification du groupe hydroxyméthyle primaire avec un acide mono- ou dicarboxylique ramifié

Seuls les AP 1,2 insaturés sont donc toxiques. Parmi eux, les diesters macrocycliques sont considérés comme les alcaloïdes les plus toxiques et les diesters acycliques présentent une toxicité intermédiaire, tandis que les monoesters sont les moins toxiques.

Certains AP sont identifiés comme des toxiques majeurs et sont représentatifs des différentes familles de plantes produisant des AP :

- les AP de type senecionine présents chez les plantes du genre *Senecio* (famille des Asteraceae) et qu'on trouve aussi chez le genre *Crotolaria spp.* (famille des Fabaceae) : acetylerucifoline, erucifoline, integerrimine, jacobine, jacoline, jaconine, jacozone, retrorsine, senecionine, seneciphylline
- les AP de type lycopsamine, retrouvés chez les plantes de la famille des Boraginaceae et chez les Eupatorieae (famille des Asteraceae) : acetylchimidine, echimidine, echivulgarine, lycopsamine, vulgarine

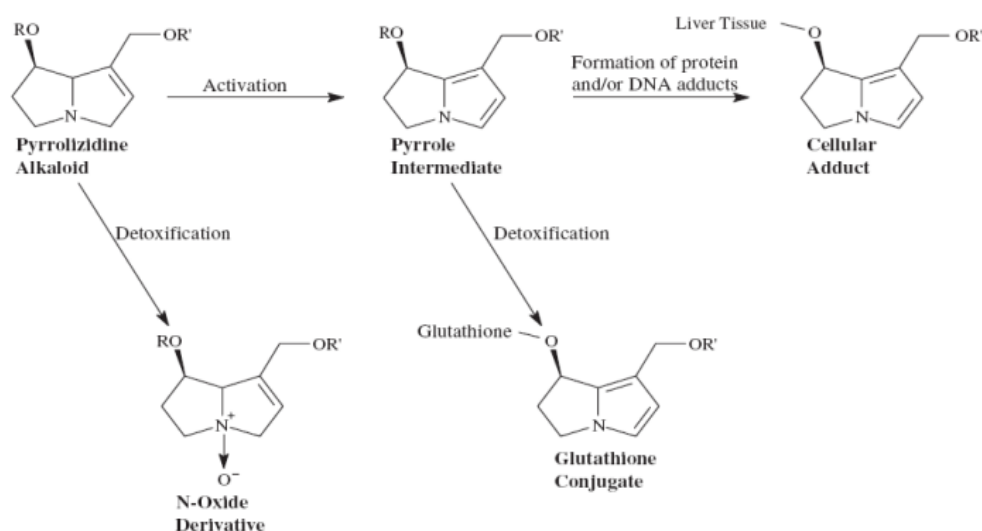
- les AP de type heliotrine présents chez *Heliotropium spp.* (famille des Boraginaceae) : europine, heliotrine, lasiocarpine
- les AP de type monocrotaline, produits par le genre *Crotolaria spp.* (famille des Fabaceae) : fulvine, monocrotaline, retusamine, trichodesmine

(43) (44)

b) Mécanisme d'action

Pour être toxiques, les AP nécessitent une bioactivation qui se produit dans le foie. Les AP peuvent également être détoxifiés par hydrolyse des fonctions esters, ou par oxydation de l'azote pour donner des N-oxydes, qui sont plus hydrosolubles et sont rapidement excrétés par le système rénal.

La toxicité se produit par oxydation en dérivés de la didéhydropyrrolizidine (DHP, pyrroles). Ces alcaloïdes pyrroliques possèdent une structure allylique qui favorise une augmentation de leur réactivité. Une fois formés, les pyrroles peuvent se lier rapidement à l'ADN, aux protéines, aux acides aminés et au glutathion. La liaison aux protéines peut altérer les fonctions cellulaires et provoquer des lésions et la mort cellulaires, tandis que la liaison à l'ADN peut initier une cancérogénèse. La liaison au glutathion permet une détoxification des dérivés pyrroles, mais peut entraîner une déplétion en glutathion participant à l'hépatotoxicité des AP. (43) (45) (44)



Activation et biotransformation des AP (43)

La conversion des AP en métabolites pyrroliques réactifs est catalysée par les monooxygénases du cytochrome P450, tandis que les monooxygénases et les carboxylestérases contenant de la flavine sont considérées comme impliquées dans les voies de détoxification. Le CYP 3A4 a été identifié comme acteur majeur de la bioactivation de plusieurs AP.

Cette bioactivation suggère une forte variabilité interindividuelle de la toxicité des AP en fonction du métabolisme. Cette toxicité dépend également de la structure de l'AP et des taux de détoxification. L'âge, le sexe, l'état physiologique et nutritionnel peuvent aussi influencer la bioactivation. (43) (45) (44)

Les AP sont donc convertis en pyrroles électrophiles hautement réactifs qui se lient rapidement aux molécules hépatiques voisines et les endommagent. Certains AP ou leurs métabolites sont plus stables et peuvent passer dans la circulation et endommager des tissus extra-hépatiques. Les adduits de pyrrole formés sont rapidement excrétés, principalement sous forme de conjugués solubles dans l'urine. Cependant certains adduits pyrrole-tissu peuvent persister pendant des mois, voire des années. Il serait possible que ces adduits soient recyclés et réagissent avec de nouveaux nucléophiles, provoquant de nouvelles lésions cellulaires. (43) (44)

La toxicité des AP se manifeste principalement sur le foie, site de production des métabolites toxiques, les poumons et les vaisseaux sanguins. Ils peuvent également agir sur les reins, le tube digestif, le pancréas et la moelle osseuse. Les AP provoquent des occlusions veineuses hépatiques et pulmonaires, une mégalocytose et une inhibition de la division cellulaire. Des effets génotoxiques sont également observés. (43) (45) (44) (46)

c) Études de toxicité chez l'animal

Des études réalisées sur des animaux ont montré qu'une exposition unique à des AP pouvait conduire à une maladie hépatique chronique avancée et une cirrhose après une longue période asymptomatique sans autre facteur responsable. En cas d'intoxication aiguë avec une forte dose, la mort survient en 7 jours environ. Dans la plupart des cas, le foie est le principal organe cible mais chez plusieurs espèces animales les poumons développent également des lésions vasculaires caractéristiques de l'hypertension pulmonaire primitive avec hypertrophie secondaire du ventricule droit du cœur. (43) (44)

Chez les petits animaux de laboratoire, des doses proches de la dose létale produisent une nécrose hémorragique du lobule hépatique dans les 12 à 48 heures suivant l'administration d'AP. L'administration répétée de faibles doses entraîne des lésions hépatiques chroniques caractérisées par une mégalocytose et une fibrose croissante, pouvant entraîner une cirrhose.

La DL₅₀ chez le rat de la plupart des alcaloïdes connus pour être toxiques chez l'homme se situe entre 34 et 300 mg/kg. La toxicité des N-oxydes est similaire à celle de l'alcaloïde parent.

En 1976 et 1983, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué la cancérogénicité de plusieurs AP. Il a conclu, chez les animaux de laboratoire, à

l'existence de preuves suffisantes ou limitées de la cancérogénicité de plusieurs AP et extraits de plantes contenant des AP, parmi lesquelles la consoude et le tussilage. Le principal organe cible est le foie, où des tumeurs des cellules hépatiques et des sarcomes hémangio-endothéliaux ont été observés. (43) (45) (44)

d) Hépatotoxicité chez l'homme

Chez l'homme, l'intoxication aiguë aux AP provoque généralement une maladie veino-occlusive. Les lésions hépatiques comprennent une nécrose hémorragique centrolobulaire et une hépatomégalie accompagnées d'ascite.

L'intoxication chronique à de plus faibles doses se manifeste par une maladie subaiguë avec des symptômes plus vagues, dont une hépatomégalie persistante. Le flux sanguin est restreint par une prolifération endothéliale dans les petites veines hépatiques, ce qui provoque une nécrose des tissus environnants, une fibrose, une régénération nodulaire et, dans de nombreux cas, une cirrhose. (43) (44)

Dans certains cas, il a été démontré qu'un seul épisode de maladie aiguë évoluait vers une cirrhose, même avec un traitement symptomatique et sans nouvelle exposition. Les adduits DHP liés aux tissus peuvent être une source d'alkylation continue, jusqu'à ce qu'ils soient éliminés. Cette élimination peut prendre plusieurs mois, de sorte que même une seule exposition alimentaire aux AP continue de provoquer silencieusement des maladies chroniques évolutives, peu susceptibles d'être attribuées aux AP. (43) (44)

Au niveau de l'évolution, l'intoxication aux AP à hautes doses peut être mortelle par insuffisance hépatique aiguë. Il a été rapporté qu'après une intoxication aiguë chez l'homme environ 20 % des patients décèdent rapidement et 50 % des patients guérissent complètement. Parmi les survivants, environ 20 % semblent se rétablir cliniquement, mais peuvent développer une cirrhose et une insuffisance hépatique des années plus tard. D'autres peuvent développer des modifications hépatiques subaiguës, qui finissent par se résorber ou évoluent vers une cirrhose et une insuffisance hépatique. Plusieurs publications donnent une mortalité d'environ 50 % pour une intoxication aiguë à forte dose. (43) (44)

L'exposition aux AP peut également conduire au développement d'une maladie pulmonaire toxique chez l'homme. Dans une situation d'exposition sporadique à de faibles doses d'AP sur une longue période (via l'alimentation par exemple) le foie serait en capacité de réparer des dommages minimes tandis que les dommages pulmonaires s'accumuleraient, pouvant provoquer un cancer et une hypertension pulmonaire plutôt que des dommages hépatiques. (43) (44)

Les enfants semblent plus vulnérables à la toxicité des AP, supposément par le fait que le taux de cuivre hépatique soit naturellement plus élevé chez les nouveau-nés,

ce qui pourrait potentialiser l'effet des AP. (43) (44)

e) Réglementation

Depuis 2020, en Europe, des niveaux maximaux en AP ont été définis pour plusieurs aliments. La plupart des infusions à base de plantes sont limitées à 400 µg d'AP par kilo de produit sec (donc environ 0,8 µg par tasse), sauf le thé et les infusions destinées aux enfants qui ne doivent respectivement pas dépasser 150 et 75 µg/kg.

Pour ce qui est des médicaments, il n'y a pas de réglementation spécifique sur les AP en France.

En Allemagne, la dose maximale par voie orale est de 1 µg par jour pendant au maximum six semaines par an et 100 µg pour la voie cutanée.

En Belgique, les produits de santé contenant des AP ne sont pas autorisés par voie orale.

En Autriche, seules quelques plantes contenant des AP sont autorisées en phytothérapie. Ces plantes ou préparations à base de ces plantes ne peuvent être commercialisées que si elles sont analysées par une méthode de détection prouvant que le produit final ne contient pas d'alcaloïdes pyrrolizidiniques. (43) (44) (47)

f) Détection

Il existe plusieurs méthodes pour détecter les AP dans l'alimentation ou les produits à base de plantes. Elles comprennent la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. La méthode qui semble la plus reconnue est celle du ministère allemand de la santé qui utilise la chromatographie liquide et permet de détecter 28 AP (limite de quantification entre 0,1 et 5 µg/kg). Mais cette méthode est coûteuse et difficile à appliquer sur les produits finis. (43) (45) (44)

La chromatographie en phase gazeuse est également utilisable après une étape de réduction pour transformer les N-oxydes en une forme volatile. Cette technique est moins sensible (limite de quantification de 10 µg/kg) mais a pour avantage de détecter la concentration totale en AP, et pas seulement les 28 de la première méthode. (43) (45)

Ces méthodes sont coûteuses et peu de laboratoires y ont accès, mais au regard de la large distribution des AP comme contaminant dans de nombreux produits et de leur toxicité, il semble nécessaire de développer des techniques plus rapides et économiques permettant de confirmer la présence ou l'absence d'AP dans les lots de produits finis. (43) (45) (44)

g) En pratique

Les AP sont des composés hépatotoxiques produits par de nombreuses plantes réparties au niveau mondial. Parmi ces plantes, plusieurs sont considérées comme des mauvaises herbes (par exemple le séneçon commun), qui poussent de façon non contrôlée au milieu ou à proximité de cultures d'autres plantes, et peuvent donc contaminer des récoltes de plantes ne produisant pas d'AP. D'autres sont des plantes mellifères, conduisant à la présence d'AP dans le miel, et finalement certaines sont utilisées en phytothérapie, comme les plantes la consoude, la bourrache et le tussilage, que nous allons ensuite détailler. (42)

Il est donc possible que des plantes utilisées en phytothérapie mais ne produisant pas d'AP, comme par exemple le thé, soient contaminées par des AP et donc toxiques de par la présence de ces derniers. La contamination peut se produire via la co-récolte avec les plantes produisant des AP, via le pollen, ou via les sols.

En Allemagne, l'Institut fédéral d'évaluation des risques (BfR) a mené un projet de recherche intitulé « Détermination des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ». Dans le cadre de ce projet, 221 échantillons de tisanes et de thés, ainsi que des médicaments à base de plantes, disponibles dans le commerce, ont été analysés pour déterminer leur teneur en AP. Des teneurs totales en AP comprises entre 0 et 3 430 µg/kg de matière sèche ont été mesurées dans les échantillons de tisanes et de thés, notamment de tisanes de fenouil, de camomille, de menthe poivrée, d'ortie et de mélisse. Des variations considérables des teneurs en AP, y compris pour une même variété de thé, ont été constatées. (43) (45) (44)

D'après l'EMA, des études sur la concentration d'AP dans les compléments alimentaires ont montré que 60 % des compléments alimentaires à base de plantes étudiés contenaient des quantités mesurables d'AP, même si aucune plante contenant des AP n'était indiquée sur l'étiquette. Les concentrations étaient très variables, mais on peut relever que les plus élevées ont été observées dans les compléments alimentaires fabriqués à partir de matières issues de plantes connues pour produire des AP. (43)

Il est donc possible de retrouver des AP dans l'alimentation (farine, miel, thés) et dans les produits de phytothérapie, qu'ils contiennent ou non des plantes productrices d'AP, rendant nécessaire une réglementation spécifique et des méthodes de détection fiables et peu coûteuses.

La dose la plus faible connue d'AP provoquant une toxicité aiguë est de 3 mg d'AP/kg de poids corporel par jour pendant 4 jours (issue fatale). La dose la plus faible provoquant une toxicité chronique (maladie veino-occlusive hépatique) est de 15 µg d'AP/kg de poids corporel par jour (prise pendant 6 mois de gélules de consoude). (43) (44)

Il est toutefois difficile d'établir une dose précise à partir de laquelle les AP seraient hépatotoxiques de par le fait qu'ils ne sont jamais rencontrés seuls : les plantes produisant des AP en produisent plusieurs, dont tous ne sont pas toxiques, et il est possible qu'ils aient des effets synergiques entre eux ou avec d'autres composants des plantes qui les produisent. Leur activation métabolique entraîne également une variabilité interindividuelle en fonction du type de métaboliseur. (44) (44)

En raison de leur toxicité avérée chez l'homme et de leur possible cancérogénicité, l'exposition aux AP insaturés toxiques doit être maintenue au niveau le plus bas possible. A partir d'études sur la riddelliine et la lasiocarpine, deux AP insaturés considérés comme étant les plus toxiques, l'HMPC de l'EMA détermine un apport admissible maximal par voie orale de 1 µg d'AP par jour chez un adulte en bonne santé. Pour la voie cutanée, cette limite est de 100 µg/jour chez l'adulte. (43)

Au comptoir, il faut s'assurer que les patients ne dépassent pas cette dose. Pour cela il est préférable de déconseiller l'utilisation, en particulier par voie orale, de produits à base de plantes produisant des AP, sauf si leur concentration en AP a été mesurée et est acceptable.

Il est également nécessaire de s'assurer que tous les médicaments à base de plantes et surtout les compléments alimentaires vendus soient de qualité pharmaceutique, et que les laboratoires aient pris des mesures pour éviter la contamination par des AP de leur matières premières. (42) (43) (44)

2. Consoude

a) Généralités

La consoude est une plante herbacée vivace de la famille des Boraginaceae. Son nom latin est *Symphytum officinale* (L.). Elle peut être appelée grande consoude ou consoude officinale. Elle pousse en importantes colonies dans les zones humides, principalement en Europe et en Asie.

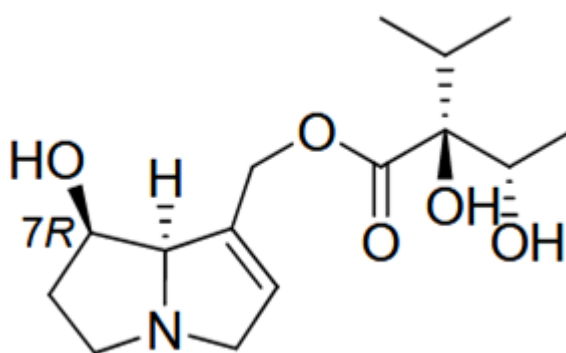
La consoude est sur la liste A de la pharmacopée française, avec comme partie utilisée la racine. Des extraits de racines de consoude sont depuis longtemps utilisés en phytothérapie pour consolider les fractures et favoriser la cicatrisation car la plante aurait des propriétés hémostatiques, anti-inflammatoires, cicatrisantes et émollientes. Des études chez l'homme ont effectivement montré que la consoude a un léger effet anesthésique et peut diminuer les douleurs musculaires et articulaires.

Toutefois, seul son usage externe est autorisé par l'EMA en raison des AP hépatotoxiques qu'elle contient. (5) (48) (46)

b) Composition

La racine de consoude contient de nombreux métabolites dont ceux potentiellement responsables de son activité anti-inflammatoire et cicatrisante qui seraient l'acide rosmarinique et l'allantoïne. Elle renferme en outre des fructanes, des mono- et bidesmosides triterpéniques. (44) (49)

La racine de consoude contient également 0,2 à 0,4 % d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dont la lycopsamine, l'intermédiaire (monoesters diastéréoisomères de la rétronécine) et leurs dérivés acétylés en 7, et symphytine, qui seraient en partie sous la forme de N-oxydes. (44) (46) (49)



Structure de la lycopsamine (44)

Plusieurs paramètres peuvent faire varier la composition et la concentration en AP de la consoude, tels que les conditions de culture, le moment de la récolte et l'origine géographique. Des études ont estimé que la quantité d'AP dans la racine de consoude variait entre 0,60 mg/g à 3,28 mg/g.

Les feuilles (qui ne sont pas utilisées en thérapeutique) ont une concentration en AP bien plus faible, de 0,11 mg/g à 0,24 mg/g (0,003 à 0,02%), les jeunes feuilles étant les plus riches. (44) (46) (49)

c) Hépatotoxicité

La toxicité de la consoude, due aux AP qu'elle contient, est connue et bien décrite. Plusieurs cas d'hépatotoxicité causée par la prise de consoude par voie orale ont été rapportés.

Par exemple, une femme ayant pris 6 gélules de poudre de consoude par jour (environ 15 µg/kg/j) pendant 6 mois, et qui a ensuite souffert d'une maladie veno-occlusive hépatique, c'est à dire d'une oblitération non thrombotique des petites veines hépatiques conduisant à une cirrhose et éventuellement à une insuffisance hépatique.

Cette dose de 15 µg/kg/j semble être la plus faible dose d'AP capable de provoquer un effet chronique sur le foie chez l'homme, mais la relation entre dose employée et

effets des produits à base de consoude n'est pas claire et une synergie entre les AP qu'elle contient semble entrer en jeu dans sa toxicité. (45) (44) (50)

Cette toxicité a conduit à une réglementation de la consoude dans plusieurs pays. Aux Etats Unis, la FDA a en 2001 retiré du marché les compléments alimentaires contenant de la consoude, mais elle peut encore être retrouvée comme ingrédients de cosmétiques. Dans plusieurs pays, comme l'Allemagne et l'Australie, les AP sont éliminés lors du processus de production des compléments alimentaires à base de racine de consoude. En France, la consoude n'est autorisée qu'en usage externe et pendant 10 jours maximum afin de limiter l'exposition aux AP.

Cette réglementation permet de limiter les risques, mais l'intoxication à la consoude est toujours possible du fait de la popularité de cette plante en phytothérapie et sur internet. Le fait que les produits à base de consoude soient disponibles hors pharmacie sans conseils appropriés associés peut poser problème lorsque certaines conditions d'utilisation ne sont pas respectées : utilisation externe sur peau saine, uniquement chez l'adulte, pendant 10 jours maximum. Sur internet, la consoude est recommandée pour traiter les plaies et d'autres lésions, mais son utilisation sur une peau lésée pourrait augmenter l'absorption des AP et leur toxicité. (45) (44) (50)

De plus, il est difficile d'évaluer la quantité d'AP contenus dans les produits à base de consoude car elle est souvent associée à d'autres plantes produisant des AP ou pouvant être contaminées par des AP. La proportion de consoude n'est pas toujours indiquée, et même lorsque c'est le cas, la grande variabilité de la concentration en AP de la racine de consoude rend difficile l'évaluation de la concentration en AP d'un produit. Ainsi il est possible que certains produits sur le marché dépassent la limite d'exposition de l'EMA aux AP, même dans les conditions normales d'utilisation.

Il est donc important de rester vigilants vis à vis de cette plante et de surveiller les quantités d'AP contenues dans les produits à base de consoude. De même, la consommation des feuilles de consoude en potage ou en beignets est à déconseiller fortement. (45) (45) (49) (50)

d) Utilisation

(1) Modalités

La consoude est donc utilisée par voie cutanée. Selon la monographie de l'EMA (51), la racine de consoude a un usage traditionnel dans le soulagement symptomatique des entorses et contusions mineures. Elle n'a pas d'usage médical bien établi.

La consoude est utilisée sous forme semi solide pour un usage cutané. Elle est préparée par extraction avec de l'éthanol 65% (V/V) puis évaporation partielle et ajustement jusqu'à obtenir un extrait mou ou ferme.

La posologie est de deux applications en couche fine par jour, pendant 10 jours maximum.

La consoude ne doit pas être utilisée si la peau est lésée. Le contact avec les yeux ou les muqueuses doit être évité. Un médecin doit être consulté si les symptômes ne s'améliorent pas au bout de 10 jours ou s'aggravent pendant l'utilisation. L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes. (51)

Des études réalisées chez l'animal suggèrent que les AP sont hépatotoxiques et carcinogènes par voie orale. Il y a peu de données sur la toxicité par voie cutanée de la consoude chez l'homme, mais des études ont montré que l'absorption par voie cutanée de la lycopsamine (un des principaux AP) contenue dans les baumes de racine de consoude varize de 0.04% à 0.22%, ce qui semble rassurant.

Les produits à base de consoude doivent spécifier la quantité d'AP qu'ils contiennent et ne doivent pas être avalés. L'exposition aux AP doit être inférieure à 0.35 µg par jour chez l'adulte. (43) (51)

(2) Spécialités

La consoude est commercialisée sous forme de baume et peut être trouvée hors officine même si elle fait partie de la liste A de la pharmacopée française et ne figure pas sur la liste des plantes libérées. On trouve par exemple le dr Theiss baume à la grande consoude, ou le baume à la grande consoude bio herbalgem. Ces baumes sont réputés pour apaiser la douleur et favoriser la cicatrisation, mais aussi recommandés pour traiter les maladies de peau (eczéma, psoriasis), les gerçures, les égratignures, les coupures, les piqûres d'insectes... (52)

Il est aussi possible d'acheter sur internet de la racine de consoude en vrac, sans qu'il soit forcément fait mention de l'usage externe exclusif de cette plante.

IV.

1. Bourrache

a) Généralités

La bourrache est une plante médicinale et alimentaire commune en Europe. Son nom latin est *Borago officinalis* L., elle fait partie de la famille des Boraginaceae.

Elle figure sur la liste A de la pharmacopée française, avec comme parties utilisées les parties aériennes et les fleurs, qui font partie de la liste des plantes libérées du monopole pharmaceutique. Les fleurs de bourrache sont en effet comestibles et

peuvent être consommées en salade ou comme décoration dans les desserts. L'huile de bourrache est utilisée comme source d'oméga 6 (acide gamma-linolénique) et peut être trouvée en vente libre ou sur internet. (14) (48) (53)

b) Composition

La bourrache contient les composés suivants :

- alcaloïdes pyrrolizidiniques dont la lycopsamine
- acides gras insaturés, dont l'acide gamma linolénique
- acide acétique, lactique et malique
- mucilage et nitrate de potassium dans les feuilles
- anthocyanes dans les fleurs

L'huile de bourrache est obtenue par pressage à froid des graines. Elle est riche en acide gamma linolénique (26%-38%) et contient également d'autres acides gras : l'acide oléique (16%-20%), l'acide palmitique (10%-11%), l'acide stéarique (3,5%-4,5%), l'acide eicosénoïque (3,5%-5,5%) et l'acide érucique (1,5%-3,5%). (49) (53)

c) Hépatotoxicité

Les feuilles, fleurs, et graines de bourrache peuvent contenir des AP hépatotoxiques mais il n'existe pas de cas publié où une hépatotoxicité a pu être associée à l'ingestion de bourrache.

La consommation de bourrache dans l'alimentation ne semble donc pas être dangereuse, tant qu'elle reste ponctuelle. (54) (55)

En phytothérapie c'est l'huile qui est majoritairement utilisée. Il a été démontré que le processus de raffinage réduit la teneur totale en AP d'un facteur d'environ 30 000 et qu'aucun AP n'a été détecté dans le produit final (avec une limite de détection de 20 µg/kg). (54) (55)

Dans le cadre des conditions normales d'utilisation (respect des doses recommandées et usage en cures courtes, pas d'utilisation chez les enfants, femmes enceintes, et personnes atteintes de troubles hépatiques), l'huile de bourrache semble donc être sûre. Par précaution, il est préférable de déconseiller la consommation de bourrache en tisane et de ne recommander que l'utilisation des produits certifiant ne pas contenir d'AP. (54) (55)

d) Utilisation

L'huile de bourrache est réputée pour traiter les troubles cutanés, notamment la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, et la neurodermatite.

Elle est également utilisée pour la polyarthrite rhumatoïde, le gonflement des gencives, le stress, le syndrome prémenstruel, le diabète, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'alcoolisme, la douleur et le gonflement, l'asthme et pour prévenir les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. (56)

Ces propriétés de l'huile de bourrache sont attribuées à l'acide gamma linolénique qu'elle contient.

L'huile de bourrache est parfois ajoutée aux préparations pour nourrissons en petites quantités pour fournir les acides gras nécessaires au développement des nourrissons prématurés. (53) (55) (56)

La fleur et les feuilles de bourrache sont utilisées contre la fièvre, la toux et la dépression. La bourrache fait partie de la liste des plantes pour tisanes de la pharmacopée française, il est donc possible de réaliser des mélanges pour tisanes contenant de la bourrache. (5)

Cependant, compte tenu du risque du aux AP que les fleurs et feuilles de bourrache contiennent et de l'absence de preuve de leur efficacité, leur utilisation est à éviter. (49)

Trois types d'allégations de santé sont en attente d'autorisation pour les compléments alimentaires à base de bourrache :

- système respiratoire : les allégations "procure une influence apaisante sur les voies respiratoires", "facilite la respiration" et "procure une respiration aisée" sont autorisées
- action anti-inflammatoire sur l'arthrite rhumatoïdale : "soulage les douleurs inflammatoires", "favorise la mobilité", "à utiliser pour maintenir les articulations souples"
- élimination rénale de l'eau avec par exemple "traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale de l'eau", "effet diurétique"

(15)

Il n'y pas de monographie officielle concernant l'utilisation de la bourrache. Les différents sites vendant des compléments alimentaires contenant de l'huile de bourrache préconisent une posologie allant de 1 à 12 grammes d'huile de bourrache sous forme de capsules, en cures d'un à deux mois. Ces sites déconseillent l'utilisation de la bourrache chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, et les personnes atteintes de troubles hépatiques. (53) (55) (56)

La bourrache peut également être consommée en soupe ou en salade et est présente dans certains produits cosmétiques.

2. Tussilage

a) Généralités

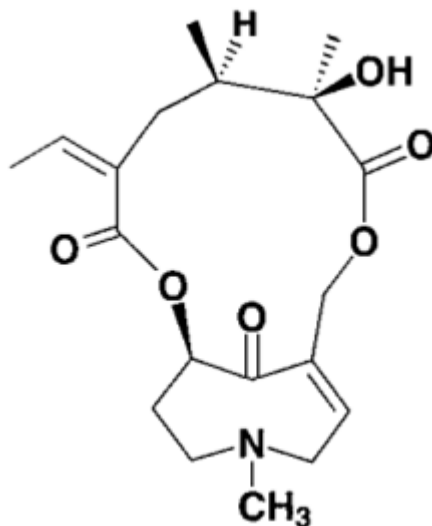
Tussilago farfara L., appelé tussilage ou pas d'âne est une plante de la famille des Asteraceae originaire d'Eurasie et d'Afrique du Nord qui est commune en France.

Il est utilisé dans la médecine traditionnelle de nombreux pays, particulièrement pour ses propriétés pectorales. En Norvège, les feuilles séchées et coupées du tussilage sont vendues et utilisées dans les tisanes pour soulager la toux et les douleurs thoraciques. En Europe, les feuilles sont utilisées pour traiter les infections bronchiques, tandis qu'en Chine, les boutons floraux sont préférés comme remède contre la toux chronique. Il a également été utilisé sous forme de complément alimentaire ou de tisane dans de nombreux pays et est réputé pour avoir une activité immunostimulante. (57)

En France, il est sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement, avec comme partie utilisée le capitule. Il est également indiqué que toutes les parties de la plante sont toxiques, en raison des AP qu'elle contient. (48)

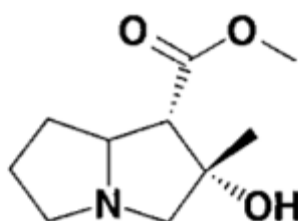
b) Composition

Environ 150 composés ont été isolés du tussilage, tels que des sesquiterpènes, des triterpénoïdes, des flavonoïdes et autres composés phénoliques, des chromones et des alcaloïdes. Parmi ces alcaloïdes on trouve des AP insaturés toxiques dans les fleurs, comme la sénécionine et la senkirkine. (49) (57) (58)



et diminue de manière importante pendant le stockage. Elle est également dépendante de la variété, dont une sans AP est cultivée en Autriche. (57) (58)

Les propriétés du tussilage seraient dues au mucilage adoucissant et anti-inflammatoire contenu dans les feuilles (6 à 10%). Chez l'animal, ce mucilage stimule les mouvements mucociliaires et couvre les muqueuses d'une couche protectrice qui réduit l'inflammation et la toux. La tussilagine, un des AP du tussilage serait cardio stimulante et stimulante respiratoire, probablement par un mécanisme dopaminergique. (57) (58)



Structure de la tussilagine (49)

c) Hépatotoxicité

Une étude a montré qu'après une administration d'extrait aqueux de tussilage pendant quatre semaines à des rats, ces derniers ont présenté des augmentations significatives du volume hépatique et des taux d'ALAT et de LDH par rapport au groupe témoin. Mais aucune étude n'a été réalisée chez l'homme et les rapports de cas d'hépatotoxicité liés à l'ingestion de tussilage sont rares. (44) (54) (57)

Toutefois, on peut citer l'exemple d'une fille nouveau-née qui a été envoyée aux soins intensifs à l'âge de 5 jours pour ictère, hépatomégalie massive et ascite. Lorsque l'enfant avait 27 jours, une biopsie hépatique a été réalisée. La patiente est décédée 11 jours plus tard. Les résultats de la biopsie ont montré une fibrose centrolobulaire, une néovascularisation et un dépôt de fer associés à une occlusion généralisée du tissu conjonctif des veines hépatiques de petit et moyen calibre suggérant un diagnostic de maladie veino-occlusive hépatique.

La mère avait consommé quotidiennement une tisane à base de différentes plantes, dont *Tussilago farfara*, contenant de la sénécionine à raison de 0,60 mg/kg de poids sec. Aucune estimation de la dose administrée à la mère ou au fœtus n'a été donnée. Un échantillon de biopsie hépatique n'a pas été obtenu de la mère, mais son apparence physique et ses analyses sanguines n'ont montré aucune anomalie.

Toutefois il est possible que la plante responsable de cette intoxication ne soit pas le tussilage mais *Petasites japonicus*, une autre Asteraceae produisant des AP, car

l'alcaloïde principal du tussilage, la senkirkine, n'a pas été retrouvé. (44) (54) (57)

Ce cas semble indiquer une hépatotoxicité de *Tussilago farfara*, mais plusieurs paramètres la rendent impossible à caractériser : incertitude sur la plante responsable, incertitude sur la dose consommée, très peu d'autres rapports de cas et aucun où l'imputabilité du tussilage est certaine, manque d'informations sur les antécédents médicaux et traitements concomitants des patients.

En l'absence de plus d'informations, une utilisation raisonnée (respect des posologies et durées de traitement conseillé) chez l'adulte sain (éviter chez femme enceinte ou personne atteinte de trouble hépatique) peut être considérée sans risques.

Mais même si les rapports de cas impliquant une hépatotoxicité du tussilage sont rares et d'imputabilité incertaines, les doutes qu'ils soulèvent devraient être suffisants pour justifier des études cliniques chez l'homme afin de déterminer la sécurité de cette plante. (45) (54) (57)

d) Utilisation

Le tussilage est traditionnellement utilisé pour traiter la toux sèche et différentes affections respiratoires. Il est réputé pour être antitussif, expectorant et adoucissant.

Des études pharmacologiques disponibles sur les constituants et les extraits bruts de tussilage ont montré des activités biologiques étendues démontrant des propriétés anti-inflammatoires, neuroprotectrices, antimicrobiennes, antidiabétiques, anticancéreuses et cardiovasculaires. (57) (59)

Les compléments alimentaires contenant du tussilage ont une allégation de santé, en attente de validation, dans la santé des organes respiratoires et la résistance du corps, même si d'après l'EFSA, aucune relation de cause à effet entre la consommation de tussilage et ces allégations n'a pu être prouvée. (15)

Le tussilage est consommé en infusion et vendu sous forme de fleurs séchées en vrac, seul ou avec d'autres plantes pectorales dans des mélanges pour tisane. (60)

La posologie conseillée est généralement de 2 à 6 grammes de fleurs séchées infusée pendant vingt minutes dans 150 mL d'eau trois fois par jour, sans dépasser une semaine d'utilisation.

La consommation de tussilage est contre indiquée chez les femmes enceintes et allaitantes, et déconseillée chez les personnes atteintes de troubles hépatiques. (57) (59)

B. Thé vert

1. Généralités

Le thé vert est une des boissons les plus consommées au monde, et est également une plante utilisée en phytothérapie pour plusieurs indications. De nombreux médias vantent ses bienfaits pour lutter contre la fatigue, aider dans la perte de poids, protéger contre les caries dentaires, les maladies cardio-vasculaires et certains cancers. (61)

Le thé est obtenu à partir des feuilles du théier, dont le nom latin est *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. Il fait partie de la famille des Theaceae et est principalement cultivé en Chine et en Inde. On distingue trois grands types de thé en fonction du niveau d'oxydation des feuilles utilisées : le thé vert (non oxydé), le thé oolong (partiellement oxydé), et le thé noir (oxydé). (62)

Le théier fait partie de la liste A de la pharmacopée française. C'est une plante libérée du monopole pharmaceutique car il a également un usage alimentaire lié à son utilisation pour la préparation de thé. Les feuilles de thé vert et de thé noir peuvent toutes deux être utilisées en phytothérapie mais nous traiterons ici uniquement du thé vert, qui est le plus répandu et également celui qui semble être à risque pour le foie. Il a en effet fait l'objet de plusieurs signalements à l'ANSES, que nous détaillerons par la suite. (5) (63)

2. Composition

a) Feuilles de thé vert

La composition des feuilles de thé est extrêmement variable. Elle peut dépendre des conditions de culture du théier : conditions climatiques, propriétés des sols, positions des feuilles ; ainsi que du moment de récolte et de l'âge des feuilles récoltées : le thé vert est selon la tradition chinoise produit à partir de boutons floraux et feuilles jeunes, mais la présentation commerciale en sachet peut faire utiliser des feuilles plus âgées et sous formes de débris, qui sont plus riches en catéchols et les libèrent plus facilement. (62)

La matière première des infusions et des préparations à base de thé vert utilisées en phytothérapie, à savoir la feuille jeune et soumise à une dessiccation rapide à chaud, préservant de l'oxydation ses composés, puis séchée de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze renferme :

- jusqu'à 20 % de composés phénoliques, soit environ 400 mg (de polyphénols

totaux) dans une tasse de thé vert :

- o acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique) ;
- o des tanins « galliques » (esters du glucose et de l'acide gallique) ;
- o des flavonols (O-hétérosides et C-hétérosides) ;
- o des catéchines dont on retiendra principalement l'EGCG (gallate d'épigallocatechine), présent à hauteur de 5-12 %
- o des proanthocyanidols ;
- des protéines (15-20 %), des acides aminés (3 % dont surtout l'éthylamide de l'acide glutamique, dénommé théanine) ;
- des glucides (5 %) et des polysaccharides (13 %) ;
- des saponines triterpéniques ou théasaponines ;
- de l'acide ascorbique, des vitamines du groupe B ;
- 2 à 4 % de bases puriques (constituant majoritaire : la caféine) ;
- des hétérosides d'alcools aromatiques, aliphatiques et terpéniques, odorants et libérés lors de l'infusion ;
- des matières minérales, dont des fluorures

(49) (64)

b) Infusion

Le mode de consommation le plus répandu du thé vert est l'infusion, généralement réalisée en France en mettant en contact 1,5 à 2 g (un sachet) de feuilles de thé avec 200 à 300 mL (une tasse) d'eau proche de l'ébullition pendant environ 3 minutes.

La composition de l'infusion varie donc en fonction de la quantité de feuilles de thé utilisée, de la température de l'eau et du temps d'infusion. Le mode de consommation du thé peut aussi faire varier cette composition : la tradition chinoise conduit généralement à jeter le premier infusât, puis à réutiliser la même matière végétale épuisée pour une seconde infusion, ce qui confère une préparation beaucoup moins concentrée en caféine et catéchols. A l'inverse, les occidentaux changent généralement de sachet à chaque infusion, et peuvent être tentés d'agiter le sachet pour que l'infusion soit plus rapide, ce qui augmente le passage de ces composés dans le thé. (64)

Des teneurs en EGCG ont été mesurées montrant une variabilité :

- dans des feuilles de thé vert des teneurs de 16 à 203 mg/g d'EGCG ont été mesurées, soit une moyenne de 71 mg/g
- dans une infusion de 100 mL, ces teneurs pourraient être de 77,8 mg d'EGCG en moyenne (minimum : 2,3 mg/100 mL ; maximum : 203 mg/100 mL)
- certains thés chinois et japonais réutilisant la matière végétale après avoir jeté le premier infusât apportent 26 à 41 mg d'EGCG dans une tasse de 100 mL
- dans une première infusion préparée avec les formes commercialisées en Occident, des teneurs de l'ordre de 141 à 338 mg /L de caféine et 398 à 1127 mg/L de catéchols totaux dont 117 à 442 mg/L d'EGCG ont été mesurées

(65)

L'apport quotidien moyen en EGCG résultant de la consommation d'infusions traditionnelles de thé vert varie de 90 à 300 mg mais peut atteindre jusqu'à 866 mg chez les adultes qui consomment ce type de boisson en grandes quantités. (66)

c) Extrait de thé vert

Extrait aqueux : la composition est variable mais correspond à celle de l'infusion en termes de teneurs en composés ciblés.

Extrait semi fluide dans des gélules ou extrait sec donnant une poudre mise dans des gélules ou utilisée avec de l'eau chaude pour reconstituer une boisson.

Extrait hydroalcoolique : certains extraits concentrés et souvent décaféinés, utilisés dans des compléments alimentaires, peuvent atteindre des teneurs très élevées en catéchols (jusqu'à 80 %). Des quantités théoriques de 130 à 500 mg/g ont été mesurées dans des produits commercialisés. Des substances lipophiles présentes dans la matrice végétale du thé vert (intrinsèques ou contaminants potentiels) peuvent être mieux extraites que par l'eau chaude seule. (64)

3. Utilisation

a) Modalités

Selon la monographie de l'EMA (67), le thé vert a un usage traditionnel contre la fatigue et la sensation de faiblesse. Il n'a pas d'usage médical bien établi.

La posologie chez l'adulte est de 1,8 à 2,2 g de feuille infusées dans 100 à 150 mL d'eau bouillante à prendre 3 à 5 fois par jour. Il est aussi possible de prendre 390 mg de poudre de thé vert en gélule 3 fois par jour. Le thé vert s'utilise par voie orale. Si les symptômes persistent pendant plus d'une semaine d'utilisation ou s'aggravent pendant l'utilisation, une consultation médicale est recommandée.

Les principales précautions d'emploi et contre-indications du thé vert sont dues au fait qu'il contient de la caféine. La caféine passe le placenta et est distribuée dans le lait maternel : en l'absence de données, la prise de thé vert n'est pas recommandée chez les femmes enceintes et allaitantes, ainsi que chez les enfants de moins de 18 ans. En pratique, on recommande aux femmes enceintes et allaitantes de limiter leur consommation de caféine à moins de 200 mg par jour, il leur est donc possible de consommer du thé vert en respectant cette limite. (61)

Les préparations contenant de la caféine réduisent l'action des médicaments sédatifs

et augmentent les effets secondaires des sympathomimétiques, il faut donc déconseiller le thé vert aux patients prenant ces traitements. La caféine interagit également avec les antibiotiques de la famille des quinolones, la théophylline, l'éphédrine de l'éphédra ou la synéphrine de l'orange amer, il faut donc être vigilant à l'apparition d'éventuels effets secondaires chez les patients associant le thé vert avec ces produits et éviter ces associations.

Un surdosage en caféine peut survenir pour des quantités de plus de 300 mg de caféine, ce qui correspond à environ 5 tasses de thé, et peut provoquer des vomissements, douleurs abdominales, tremblements, insomnie, agitation, anxiété et palpitations. En dehors de ce possible surdosage en cas d'ingestion de quantités excessives, le thé vert n'a pas d'effets indésirables spécifiques connus.

L'utilisation du thé vert est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au thé, mais aussi en cas d'ulcère gastrique ou duodénal, maladie cardiovasculaire (hypertension, arythmie), et hyperthyroïdie. (61) (67)

b) Spécialités

Préparation officinale : le thé vert fait partie de la liste des plantes pour tisanes de la pharmacopée française, il est donc possible de réaliser des mélanges pour tisanes contenant du thé vert. (5)

Médicament à base de plantes : il existe par exemple le thé vert boiron[®], qui contient 220 mg d'extrait aqueux de thé vert par gélule et est traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissant et dans les asthénies fonctionnelles. La posologie est de 1 à 2 gélules trois fois par jour. (68)

Complément alimentaire : de nombreux laboratoires tels que Arkopharma, Pierre Fabre (gamme naturactive), Juvamine proposent des compléments alimentaires contenant du thé vert sous forme de comprimés ou gélules contenant des feuilles réduites en poudre ou un extrait aqueux de thé vert, de solution d'extrait de thé vert, de sachets pour infusion, de thé vert en vrac...

Ces compléments alimentaires fournissent un apport quotidien en EGCG allant de 5 à 1000 mg. (66)

De nombreuses allégations de santé comme "aide à contrôler le poids", "soutient la circulation" ou "aide à rester alerte" sont en attente de validation scientifique. (15)

4. Hépatotoxicité

a) Cas d'Exolise[®]

Les premières interrogations sur la potentielle hépatotoxicité du thé vert ont principalement été soulevées par le cas d'Exolise[®], un médicament à base de thé vert commercialisé par le laboratoire Arkopharma, dont l'AMM a été suspendue en 2003 suite à plusieurs cas d'hépatotoxicité. Ce médicament contenait un extrait alcoolique de thé vert et était utilisé dans les régimes amaigrissants.

La posologie était de deux gélules deux fois par jour, chaque gélule contenant 375 mg d'extrait hydroalcoolique de thé vert obtenu en utilisant 80% d'éthanol et standardisé à 25% d'EGCG, correspondant à 375 mg d'EGCG par jour. (65)

Entre 1999 et 2003, 13 cas d'atteintes hépatiques dont 4 graves, ont été recensés chez des patients recevant ce médicament à base de thé vert. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100 000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement et, dans la majorité des cas, ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement.

Il existe trois hypothèses sur l'origine de cette hépatotoxicité :

- soit une toxicité propre au thé vert, révélée par le fait que l'extrait alcoolique soit plus concentré en catéchines dont l'EGCG que l'extrait aqueux (infusion). Mais il n'est pas possible d'attribuer cette toxicité du thé vert aux seules catéchines car il est également possible qu'elle provienne d'autres constituants mal extraits par l'eau mais extraits par l'alcool ;
- soit une toxicité liée à l'homogénéité et la qualité des lots (bouton ou feuille, origine géographique, conditions climatiques, conditions de traitement de matière première, contaminations, ...) conduisant à des extraits hydro-alcooliques de composition différente ;
- soit une toxicité liée à l'intervention dans le temps de plusieurs sous-traitants différents, et donc peut être de procédés de préparation de l'extrait différents d'un sous-traitant à l'autre.

(69)

b) Signalements dans le cadre de la nutrivigilance

Ce cas d'Exolise[®] a conduit à une surveillance plus accrue du thé vert, y compris en infusion et extraits aqueux, par l'AFSSA puis l'ANSES. Dans le cadre de son avis relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert, l'ANSES a analysé 17 signalements survenus entre le 1er mai 2009 et le 5 mai 2011. Tous concernent des hépatites survenues chez quinze femmes d'âge compris entre 19 et 62 ans et chez deux hommes âgés de 38 et 72 ans, à la suite de consommation de produits contenant du thé vert. Tous les produits concernés sont des compléments alimentaires à l'exception d'un cas pour lequel le thé vert a été consommé en infusion.

Parmi les cas examinés, on peut relever :

- 5 cas d'imputabilité douteuse, en raison de : l'identification d'une autre étiologie démontrée (hépatite E), très probable (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou probable (tentative de suicide avec notamment du paracétamol), ou incertitude chronologique concernant le délai d'apparition
- 4 cas d'imputabilité possible, avec incertitude quant au rôle éventuel de médicaments hépatotoxiques (cimétidine, paroxétine), ou d'autres plantes suspectées d'être associées à des atteintes hépatiques, consommés simultanément
- 7 cas d'imputabilité vraisemblable avec un score chronologique C3, issu de la combinaison d'un délai d'apparition compatible et d'une évolution suggestive à l'arrêt des prises. Les autres étiologies ne pouvant être ni exclues, ni démontrées, le score sémiologique varie, selon les cas, entre S1 (autre étiologie possible ou probable) et S2 (autre étiologie hypothétique). Les scores S1 concernent deux cas pour lesquels une hépatite auto-immune est suspectée. Les scores S2 correspondent soit à une impossibilité d'exclure une hépatite virale (en l'absence de tests sérologiques pratiqués) soit à la prise simultanée de médicaments potentiellement hépatotoxiques (acide valproïque, méthotrexate, chlorure de trospium, éthinylestradiol/gestodène)
- 1 cas d'imputabilité très vraisemblable concernant une jeune femme de 19 ans ayant consommé six bols d'infusion de thé vert par jour pendant trois mois dans le cadre d'un régime amincissant. En l'absence d'autre étiologie connue, la combinaison des scores chronologique (C3) et sémiologique (S3) conduit à une imputabilité intrinsèque I4

Ces signalements, bien que très peu nombreux au regard de la consommation très répandue de thé vert (l'enquête INCA 2 réalisée en 2006 - 2007 montre que sur 2624 adultes 891 sont des consommateurs de thé) et de produits en contenant, montrent tout de même qu'il est impossible d'écarter une probable hépatotoxicité du thé vert, que nous tenterons de caractériser par la suite. (63)

c) Toxicité de l'EGCG

Les études réalisées *in vitro* sur des cultures d'hépatocytes de rat montrent une hépatotoxicité d'extraits hydro-alcooliques de feuilles de thé vert avec une contribution majeure de l'EGCG pour des concentrations de l'ordre de 500 µg/mL. A contrario, une étude de 13 semaines chez le rat n'indique aucun effet indésirable de la théanine jusqu'à la dose de 4000 mg/kg/j. L'EGCG semble donc être le principal responsable de la toxicité du thé vert. (64) (65) (66)

Après examen par microscopie électronique d'hépatocytes de rat traités par de l'EGCG, il a été montré que la toxicité résultait d'une atteinte mitochondriale avec phénomène de gonflement, infiltration leucocytaire, et présence de gouttelettes lipidiques. La viabilité des hépatocytes de rat traités par de l'EGCG est altérée à 200 µM. Une mort cellulaire s'ensuit, accompagnée de production de formes réactives de

l'oxygène et d'une déplétion de glutathion. (64) (65) (66)

Un prétraitement avec des inhibiteurs de la COMT (entacapone) augmente les effets toxiques de l'EGCG, ce qui semble montrer que l'activation des voies de métabolisation de l'EGCG (en particulier les voies qui neutralisent les groupes phénols) en réduit les effets toxiques.

La COMT facilite la détoxification de l'EGCG en le métabolisant en dérivés méthylés en 4' et 4'', ce qui prévient l'accumulation de dérivés orthoquinoniques de l'acide gallique et de l'EGCG, qui seraient les plus toxiques.

Ces formes phénoliques, quinoniques réactives pourraient révéler des effets pro-oxydants ou être détoxifiées par condensation avec de la cystéine ou du glutathion selon la quantité disponible. (64) (65) (66)

Ces effets pro-oxydants des dérivés galliques du thé vert, responsables à certaines doses de son hépatotoxicité, auraient également conduit à attribuer au thé vert des propriétés "d'anticancéreux" par effet pro oxydant sur des lignées cancéreuses par extrapolation d'effets observables *in vitro*. (64) (65) (66)

De toutes ces études, chez l'animal, il en ressort des NOAELs très disparates de 45 mg/kg/j à 1250 mg/kg/j chez le rat jusqu'à l'absence de NOAEL chez la souris et chez le chien à jeun. L'EFSA adopte une DJA de 0,5 mg/kg/j d'EGCG sur la base d'une NOAEL de 50 mg/kg/j après application d'un facteur de sécurité de 100.

Selon un essai réalisé chez des volontaires sains, de l'EGCG ou un extrait décaféiné de thé vert contenant 60% d'EGCG et administré oralement une fois par jour à la dose de 800 mg d'EGCG par jour pendant 4 semaines ont été considérés comme sûrs et bien tolérés. Au-dessus de cette dose, l'EGCG peut être considéré toxique, c'est pourquoi le règlement européen n° 2022/2340 du 30 novembre 2022 limite la teneur en EGCG des aliments et compléments alimentaires à 800 mg par portion journalière à partir du 21 décembre 2022. (64) (65) (66)

Dans les cas rapportés chez l'homme, l'hépatotoxicité causée par le thé vert peut être qualifiée de cytolytique (60% des cas), cholestatique (20%) ou mixte (20%).

L'EGCG semble donc bien hépatotoxique via un effet pro-oxydant provoquant une cytolyse des hépatocytes, mais il reste des incertitudes sur l'hépatotoxicité du thé vert dues aux difficultés détaillées ci-dessous. (64) (65) (66)

d) Difficultés d'interprétation

Plusieurs paramètres rendent difficile l'interprétation et la comparaison des résultats des nombreuses études réalisées sur l'hépatotoxicité du thé vert :

- importantes différences dans la composition des produits administrés, qui peuvent être des extraits aqueux ou hydroalcooliques ayant rarement les

mêmes teneurs en catéchines, ou des mélanges de catéchines dont la composition n'est pas toujours précisée, voire directement de l'EGCG

- plus faible biodisponibilité des catéchines chez l'animal
- différentes races de rats sont utilisés dans les études, certaines ont été réalisées avec des souris ou des chiens
- différences de métabolisme entre l'Homme et l'animal
- études *in vitro* réalisées avec très concentrations très supérieures à celles des études *in vivo*

(64)

L'interprétation des cas rapportés est également difficile à cause de :

- la variabilité des produits utilisés (infusions, compléments alimentaires dont la composition n'est pas toujours précise et exacte) dont la teneur en EGCG n'est pas clairement établie et donc difficile à comparer
- la composition d'un même produit variable selon les lots et les origines géographiques
- la variabilité physico chimique des extraits utilisés
- la co-consommation d'autres plantes ou compléments alimentaires, association du thé vert avec d'autres ingrédients dans les compléments alimentaires utilisés
- la traitement simultané avec un médicament pouvant être hépatotoxique
- la forte variabilité interindividuelle

(70)

e) Autres facteurs responsables de l'hépatotoxicité

Bien que l'EGCG semble responsable d'une hépatotoxicité directe du thé vert, les cas cliniques signalés au dispositif de nutrivigilance imputés aux extraits de thé vert sont rares au regard du nombre de consommateurs de produits à base de thé vert. S'il suffisait de dépasser une certaine dose de thé vert, et donc d'EGCG, pour voir apparaître une hépatotoxicité, les cas rapportés devraient être bien plus nombreux. Il semble donc que l'hépatotoxicité du thé vert ne soit pas due à une toxicité intrinsèque, mais plutôt à un mécanisme idiosyncrasique associant la toxicité de l'EGCG avec des facteurs de risque patient dépendants. (64) (65)

Parmi les facteurs pouvant être mis en cause, on retrouve :

- une contamination du thé vert par des alcaloïdes pyrrolizidiniques
- une réaction fortuite d'origine immuno-allergique : la survenue d'une hépatotoxicité par réaction immuno-allergique ne peut être exclue car aucune étude ne s'est focalisée sur la détermination des paramètres immunologiques. Certaines études animales ont montré des signaux d'alerte sur des organes lymphoïdes (thymus et rate) et des liaisons covalentes à certaines protéines (cystéine) ont été rapportées. Il est donc possible que le thé vert soit hépatotoxique via un mécanisme immuno-allergique.

- un état pathologique temporaire et individuel (insuffisance hépatique pré existante)
- la prise associée d'autres molécules (contenues dans des médicaments ou les compléments alimentaires) pouvant interagir ou étant elles-mêmes connues pour être hépatotoxiques : les catéchines ont possiblement un pouvoir inducteur et/ou inhibiteur. Des données sont disponibles mais elles sont très disparates, montrant que les catéchines peuvent moduler l'activité de certaines enzymes du métabolisme. Les variations importantes d'aire sous la courbe d'activité observées après une prise concomitante de thé vert et de certains médicaments restent pour l'instant mal explicitées, mais pourraient indiquer que le thé vert peut avoir une toxicité indirecte en renforçant les effets hépatotoxiques d'une autre molécule.
- certaines études semblent impliquer que la diversité de la population microbienne intestinale peut influencer de manière significative le métabolisme des catéchines et expliquer en partie la variabilité interindividuelle observée dans l'hépatotoxicité du thé vert.
- un polymorphisme de la COMT, qui métabolise les catéchines, pourrait avoir une influence sur la toxicité du thé vert.
- une prise à jeun en état de sous-alimentation : en cas de prise à jeun de l'EGCG, les concentrations maximales dans le sang peuvent être augmentées d'un facteur 5 par rapport à une même dose absorbée en présence d'aliments. La prise de thé vert à jeun semble donc significativement augmenter sa toxicité.

(64) (65)

f) En pratique

Il est donc impossible d'écarter une hépatotoxicité du thé vert, même si sa survenue est rare et dépendante de nombreux facteurs. Il convient alors d'être prudent lors de l'utilisation de cette plante.

La DJA de 0,5 mg/kg/j adoptée par l'EFSA pouvant être dépassée avec une tasse de thé vert, il n'est pas possible de la traduire en recommandation de consommation maximale, mais on peut se référer à la teneur maximale autorisée de 800 mg / jour dans les compléments alimentaires.

Il est donc important que les compléments alimentaires contenant du thé vert mentionnent sur leur étiquetage leur teneur en EGCG, et que celle-ci soit exacte. L'étiquetage devrait également déconseiller la prise à jeun ou en cas de problème hépatique et indiquer les risques en cas de surdosage, ce qui n'est pas toujours le cas. Le pharmacien a donc un rôle à jouer pour rappeler au patient ces précautions d'emploi. Il est aussi important de donner une dose maximale claire, fonction de la teneur en EGCG, à ne pas dépasser.

L'usage de doses excessives dans le cadre de régimes restrictifs pour des cures

d'amaigrissement avec de multiples consommations journalières effectuées en dehors des repas est à proscrire.

Les forts consommateurs de thé vert devraient respecter plusieurs règles pour limiter les risques :

- éviter d'acheter sur internet
- se limiter aux formes dont la teneur en EGCG est clairement indiquée
- éviter d'associer plusieurs compléments alimentaires
- prendre un avis médical si une prise de médicament est associée
- respecter les doses recommandées, ne pas dépasser 800 mg/jour d'EGCG
- ne pas consommer à jeun

(64) (66)

C. Actée à grappes noires

1. Généralités

L'actée à grappes noires, *Actaea racemosa* L., anciennement dénommée *Cimicifuga racemosa* L., est une plante de la famille des Ranunculaceae commune dans le nord-est du continent nord-américain.

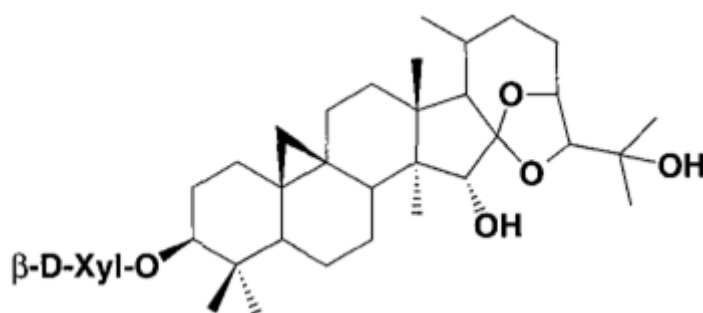
En phytothérapie, on utilise ses racines séchées et broyées pour produire des extraits standardisés qui sont employés pour lutter contre les effets de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur. L'actée à grappes noires est également proposée pour soulager les règles douloureuses ou irrégulières, ainsi que le syndrome prémenstruel. (71) (72)

Elle est sur la liste A de la pharmacopée française des plantes utilisées traditionnellement, avec comme partie utilisée la partie souterraine. (48)

Elle fait également partie de la liste des plantes utilisables dans les compléments alimentaires de la DGCCRF et elle est considérée comme déclarable sur la base de données Compl'Alim de la DGAL. (14)

2. Composition

Les parties souterraines de l'actée à grappes noires contiennent principalement des triterpènes tétracycliques dérivés du 9,19-cycloartanol et des dérivés phénoliques (furanochromones, acides caféique, férulique et leurs esters). Les triterpènes ont une chaîne latérale fortement oxydée et, souvent, cyclisée par cétilisation : actéine, 23-epi-26-désoxyactéine, cimicifugoside, cimigénols-glycosides. Tous ces triterpènes sont glycosylés en 3, le D-xylose et le L-arabinose étant prédominants. (49)



Cimifugoside ((49))

Il a été avancé que ces parties souterraines contenaient également des phytoestrogènes (fomonoméline notamment). Toutefois, ces molécules n'ont pas été confirmées lors de recherches plus récentes et les scientifiques pensent désormais que cette plante contient des constituants qui pourraient être des agonistes partiels des récepteurs de la sérotonine. (73)

Les médicaments et compléments alimentaires à base d'actée à grappes noires contiennent des extraits secs de racine. Les produits pour lesquels des données cliniques sont disponibles et qui sont commercialisés en Europe sont ceux extraits avec de l'éthanol à 58% (rapport d'extraction de 5 à 10 pour 1), de l'éthanol à 60% (rapport d'extraction de 4.5 à 8.5 pour 1), ou du propane-2-ol à 40% (rapport d'extraction de 6 à 11 pour 1). (74)

Des analyses effectuées sur des compléments alimentaires à base d'actée à grappe noire montrent des profils en saponosides variables, liés à l'existence d'une variété asiatique et d'une variété nord-américaine. Il serait pertinent de standardiser les extraits en quantifiant les saponosides triterpéniques totaux, lesquels pourraient être mesurés en équivalent d'actéine. (71) (73) (75)

3. Utilisation

a) Modalités

L'actée à grappes noires fait l'objet d'une monographie de l'EMA (75) en raison de son usage bien établi pour traiter les troubles de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur et la transpiration excessive.

Ces effets sont considérés comme cliniquement prouvés, mais son mécanisme d'action a été remis en question par certaines études. On pensait qu'elle avait une activité semblable à celle des œstrogènes mais des études plus récentes suggèrent qu'elle aurait plutôt une activité sérotoninergique qu'hormonale. (49)

L'actée à grappes noires a un usage traditionnel dans le syndrome prémenstruel et les règles irrégulières ou douloureuses. Elle est également réputée pour soulager la fièvre, la toux, les douleurs de l'accouchement et les inflammations génitales chez la femme, mais ces autres usages n'ont fait l'objet d'aucune étude clinique convaincante. (71) (76)

La monographie de l'EMA donne plusieurs posologies en fonction du type d'extrait :

- ☞ extrait sec extrait avec de l'éthanol à 58% : 2,8 mg deux fois par jour
- ☞ extrait sec extrait avec de l'éthanol à 60% : 6,5 mg une fois par jour
- ☞ extrait sec extrait avec du propane-2-ol à 40% : 2,5 mg deux fois par jour ou 5 mg une fois par jour

(75)

La durée d'utilisation est de six mois maximum sans avis médical.

Les effets secondaires de l'actée à grappes noires sont principalement des troubles digestifs et des réactions allergiques de type urticaire. La fréquence est indéterminée.

En raison de cas d'intoxications et une possible hépatotoxicité de l'actée à grappes noires, son utilisation est déconseillée chez les personnes atteintes de trouble hépatique. La prise doit être immédiatement arrêtée et un médecin doit être consulté en cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, tels que l'apparition de fatigue, de jaunisse ou d'urines foncées. (71) (72)

Par mesure de précaution et malgré la remise en question de ses propriétés estrogéniques, l'utilisation de l'actée à grappes noires est contre-indiquée sans avis médical chez les personnes qui ont souffert d'un cancer du sein ou d'autres tumeurs hormono-dépendantes.

Cette plante n'a pas d'indication et est donc déconseillée chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitante.

L'association de certains médicaments avec l'actée à grappes noires est déconseillée : œstrogènes, médicaments de l'hypertension artérielle, médicaments immunosuppresseurs destinés à prévenir les rejets de greffe (azathioprine et ciclosporine). De plus, du fait de la présence de tanins dans la racine séchée, les compléments de fer doivent être pris à distance des produits contenant de l'actée à grappes noires.

Enfin, il est préférable de ne pas associer l'actée à grappes noires aux autres plantes destinées à soulager les troubles de la ménopause.

(71) (72)

b) Spécialités

Plusieurs médicaments à base de plantes commercialisés en France, comme Mensifem ou Cimipax contiennent de l'actée à grappes. Ils sont indiqués pour soulager les symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur et les sueurs abondantes. Ils contiennent respectivement 2,8 mg et 6,5 mg d'extrait sec de rhizome d'actée à grappes par comprimé. La posologie de Mensifem est de deux comprimés par jour et celle de Cimipax de un comprimé. La durée de traitement est de six mois au maximum. (68) (68)

L'actée à grappes noires est également utilisée dans plusieurs médicaments homéopathiques comme acthéane. (77)

Plusieurs compléments alimentaires contenant des extraits d'actée à grappes noires sont disponibles, comme feminabiane méno'confort, qui contiendrait 40 mg d'actée à grappes par comprimé. La posologie conseillée est de un à deux comprimés par jour pendant 15 à 30 jours. Selon la notice de ce produit, l'actée à grappes contribuerait à une ménopause plus sereine et aiderait à diminuer les signes associés à la ménopause, tels que les bouffées de chaleur et l'irritabilité. (78)

Les allégations de santé en attente d'autorisation sont "Utile pour protéger des radicaux libres qui endommagent les cellules et les tissus. Activité anti-oxydante et anti-âge", "Utile pour la fonction normale de la prostate", "Aide à maintenir la mobilité et la flexibilité des articulations", et "Contribue à maintenir une bonne circulation lymphatique". (15)

Il est aussi possible de trouver de l'actée à grappes noires en vrac en vente sur internet bien que cette plante ne soit pas libérée du monopole pharmaceutique. (79) (80)

4. Hépatotoxicité

a) Cas rapportés

En 2006, l'EMA a diffusé une information concernant 42 cas d'atteinte hépatique associés à la prise d'actée à grappes noires, collectées auprès d'autorités de santé européennes ou rapportées dans la littérature scientifique. La majorité de ces cas est peu documentée ou concerne des patients ayant des pathologies ou des traitements concomitants pouvant expliquer cette atteinte hépatique. Cependant dans 4 cas, la responsabilité de l'actée à grappes noires n'a pu être éliminée.

Les lésions hépatiques cliniquement apparentes variaient d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à une insuffisance hépatique aiguë létale. Mais le plus souvent les patients ont présenté des symptômes bénins avec résolution

à l'arrêt de consommation d'actée à grappes noires.

Le délai entre le début de consommation du produit incriminé et des symptômes va de une à 48 semaines mais était dans la plupart des cas entre deux et 12 semaines.

La présentation clinique était typiquement un ictère et un schéma de lésion hépatocellulaire avec une histologie de biopsie hépatique ressemblant à une hépatite virale aiguë. Certains cas de syndrome clinique de type hépatite auto-immune ont été décrits avec des taux élevés d'auto-anticorps, une hépatite chronique lors de la biopsie hépatique et une réponse clinique à la prednisone.

On peut par exemple citer le cas d'une femme de soixante ans qui s'est présentée chez son médecin généraliste pour un prurit et des urines foncées après une période de 2 semaines de prise d'actée à grappes noires pour les symptômes de la ménopause. Elle prenait également 100 µg de lévothyroxine et 20 mg de propranolol par jour pour traiter respectivement une hypothyroïdie et des migraines. Elle ne présentait aucun facteur de risque de contracter une hépatite virale. En arrivant à l'hôpital, elle présentait une jaunisse sévère et ses résultats sanguins montraient une bilirubine et des enzymes hépatiques élevées. Les examens réalisés ont montré un affaissement du foie et une ascite sans aucun signe de tumeur maligne ou de maladie hépatique chronique préexistante. Un diagnostic d'insuffisance hépatique subaiguë a été posé. Trois semaines après son admission dans une unité de transplantation hépatique, l'état de la patiente s'est détérioré rapidement et elle a été mise sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique qui a été réalisée 48 heures plus tard. Elle est sortie de l'hôpital deux semaines plus tard. L'imputabilité de l'actée à grappes noires a été déterminée comme probable dans ce cas, mais aucune information sur l'origine ou la qualité du produit consommé n'a été rapportée. (72) (74) (80) (81)

b) Réglementation

Ces cas d'hépatotoxicité ont conduit certains pays à appliquer une réglementation spécifique pour les produits à base d'actée à grappes noires :

- en Belgique, cette plante figure sur la liste 3 de l'arrêté royal belge de 1997 établissant une liste positive de plantes pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires. Ce texte fixe des conditions d'emploi à respecter, en particulier le fait que l'absorption de la portion journalière recommandée ne conduise pas à l'ingestion d'une quantité de saponosides triterpéniques supérieure à 3 mg
- depuis 2006, l'Australie et l'Angleterre ont indiqué que les compléments alimentaires contenant de l'actée à grappes noires devaient afficher une mise en garde au sujet d'une potentielle toxicité pour le foie
- santé Canada a également émis une mise en garde recommandant la prudence aux personnes prenant de l'actée à grappes noires
- depuis 2009, l'Allemagne a mis en place un plan de pharmacovigilance

concernant les risques d'hépatotoxicité et la consommation d'actée à grappes noires

En France, il est uniquement recommandé d'arrêter immédiatement la consommation de produits à base d'actée à grappes noires en cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (fatigue, perte d'appétit, jaunisse, douleurs abdominales, nausées, vomissements, coloration foncée des urines). Il revient au pharmacien d'en informer le patient lors de la vente de ces produits. (74) (80)

c) Études

In vitro, une cytotoxicité sur des cellules HepG2 a été observée à 75 µg/ml d'extrait éthanolique d'actée à grappes et la β -oxydation mitochondriale était altérée à 10 µg/ml. Le mécanisme de mort cellulaire était principalement l'apoptose.

In vivo une étude a été menée chez des rats traités pendant 28 jours avec des doses de 50, 200 et 1 000 mg/kg de poids corporel (doses équivalentes chez l'homme à 8, 32 et 161 mg/kg, dose utilisée en phytothérapie chez l'homme = 0,08 mg/kg). Des effets tels que l'augmentation du poids du foie ont été observés dans les trois groupes. Dans le groupe traité à la dose la plus faible, les effets sur le foie étaient réversibles, tandis que dans le groupe traité à la dose la plus élevée, le poids du foie n'était pas totalement revenu à la normale après 14 jours de récupération.

Des expériences en microscopie électronique ont montré une augmentation dose dépendante du volume des mitochondries hépatocellulaires et une hypertrophie des canalicules biliaires chez les rats traités avec des extraits éthanoliques d'actée à grappes noires à des doses de 10 à 1000 mg/kg de poids corporel (doses équivalentes chez l'homme de 1,6 à 161 mg/kg). (68) (72) (74)

Concernant la toxicité à plus long terme, il existe une étude menée sur des rats avec administration orale d'extrait isopropanolique d'actée à grappes noires pendant 6 mois suivie d'une période de récupération de 8 semaines. Les doses quotidiennes étaient de 3, 12,5, 22,5 et 62,5 mg/kg de poids corporel. Dans le groupe recevant la dose élevée, plusieurs effets ont été observés : augmentation du poids relatif du foie, augmentation du poids des ovaires et changements significatifs au niveau du cœur. Ces valeurs sont revenues à la normale après 8 semaines de récupération. La plus forte dose sans effets observables a donc été définie à 22,5 mg/kg de poids corporel.

Ces résultats semblent compatibles avec une hépatotoxicité idiosyncrasique comme observée dans les cas de pharmacovigilance. L'extrait éthanolique est associé à une toxicité mitochondriale hépatique à la fois *in vitro* sur cellules HepG2 et *in vivo* chez le rat. Mais cela n'est cliniquement pertinent que pour les personnes avec des facteurs de risques hépatiques sous-jacents car la dose toxique n'est pas atteignable chez l'homme avec les doses d'extrait d'actée à grappes noires utilisées.

Durant les études cliniques réalisées pour prouver l'efficacité de l'actée à grappes noires, aucun signe d'atteinte hépatique n'a été détecté. En tout plus de 6 300 patients ont été traités avec des extraits d'actée à grappes noires sans révéler de problème de sécurité. (68) (72) (74)

d) Mécanisme

Le composant responsable de l'hépatotoxicité de l'actée à grappes noires n'est pas connu. L'actée à grappes noires ne semble pas intrinsèquement hépatotoxique, les cas observés suggèrent que l'atteinte hépatique est due à une réaction idiosyncrasique à médiation immune. Cette réaction ne serait pas dose dépendante, ce qui est corroboré par les études chez l'animal qui ont trouvé une dose maximale sans effet observable bien plus élevée que celle utilisée en phytothérapie. (72) (74)

e) Limites

Plusieurs rapports de cas liant la consommation d'actée à grappes à une atteinte hépatique soulèvent des doutes concernant la sécurité de cette plante. Mais ces rapports sont pour la plupart de faible qualité et peu documentés, avec peu ou pas d'informations sur les doses utilisées et la durée de consommation, le type d'extrait d'actée à grappes consommé, le délai entre la consommation et les effets indésirables observés, l'état de santé antérieur des patients et les autres médicaments ou produits de santé pris en même temps que l'actée à grappes noires. (74) (76) (81)

La responsabilité de cette plante est souvent incertaine, elle est parfois associée à d'autres plantes dans les produits incriminés, et dans plusieurs cas les patients consommaient également des médicaments pouvant être hépatotoxiques (paracétamol par exemple) ou de l'alcool.

Les études réalisées montrent que l'actée à grappes noires semble sûre aux doses recommandées en thérapeutique chez les personnes sans facteurs de risque particulier.

Il manque des données pour conclure quant à l'hépatotoxicité de l'actée à grappes noires, telles que des études de toxicité chez l'homme surveillant des marqueurs spécifiques comme les enzymes hépatiques et pouvant déterminer quels sont les facteurs de risque pouvant conduire à une hépatotoxicité. Il serait également intéressant d'avoir les chiffres de ventes des produits à base d'actée à grappes noires, car même si les cas rapportés via la pharmacovigilance semblent nombreux cela peut probablement être expliqué par le fait que cette plante est largement utilisée, étant réputée dans une indication large et avec peu d'alternatives thérapeutique efficaces. (74) (76) (81)

f) En pratique

Dans l'état actuel des connaissances, la balance bénéfices/risques de l'actée à grappes noires semble positive, mais les incertitudes concernant le mécanisme et la prévalence de sa toxicité conduisent à prendre des précautions :

- respecter les posologies et les durées de traitement préconisées dans la monographie de l'EMA
- prendre un avis médical avant de consommer de l'actée à grappes noires en cas d'antécédent de cancer hormono-dépendant
- ne pas prendre d'actée à grappes noires en cas de trouble hépatique
- cesser la consommation en cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (fatigue, perte d'appétit, jaunisse, douleurs abdominales, nausées, vomissements, coloration foncée des urines), demander aux patients de surveiller l'apparition de ces symptômes lors de la délivrance de produits contenant de l'actée à grappes noires
- éviter d'acheter sur internet
- pour les pharmaciens, ne vendre que des produits dont la qualité est assurée, éviter les compléments alimentaires dont l'étiquetage ou la composition ne sont pas clairs

(74) (75)

D. Germandrée petit chêne

1. Généralités

Teucrium chamaedrys L., connue sous le nom de germandrée petit chêne, est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiaceae originaire d'Europe et d'Asie du Sud-Ouest qui fleurit à la fin du printemps et en été.

Les sommités fleuries de cette plante sont traditionnellement utilisées en Europe contre plusieurs troubles comme la dyspepsie, la bronchite chronique, la goutte, la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre, les infections utérines et pour favoriser la cicatrisation des plaies. Elles auraient une activité antioxydante, anti inflammatoire, astringente, digestive, stimulante, laxative, aromatique, diurétique et tonique. (82)

En raison de ces propriétés, la germandrée petit chêne a été utilisée comme aromate dans la production de certaines liqueurs. Des extraits de germandrée petit chêne ont également été développés et commercialisés en gélules de 600 mg en Europe comme agent de perte de poids et hypocholestérolémiant à la fin des années 1980. (83)

Cependant, plus d'une cinquantaine de cas d'hépatotoxicité, dont un cas de mort subite, ont été rapportés par le système de pharmacovigilance. C'est pourquoi depuis

1992 l'exécution et la délivrance de toute préparation à base de germandrée petit chêne est interdite en France. (84) (85)

Toutefois la germandrée petit chêne est toujours disponible dans certains pays et sa consommation traditionnelle sous forme d'infusion persiste. En France elle reste cultivée comme plante d'ornement et plusieurs sites internet indiquent qu'elle est comestible et font mention de son usage en médecine traditionnelle en indiquant ses propriétés thérapeutiques sans mentionner les risques liés à sa consommation. (86) (87)

2. Composition

Les plantes du genre *teucrium* sont riches en diterpénoïdes à squelette néoclérodane, qui sont un marqueur chimiotaxonomique de ce genre. Les parties aériennes de *Teucrium chamaedrys* contiennent également des saponosides, des glycosides et des flavonoides.

La composition de la fraction diterpénoïde d'un extrait hydro-alcoolique (éthanol à 70%) de germandrée petit chêne est la suivante :

- teucrine A (70%)
- teufline (19.1%)
- chamaedroxide (3.4%)
- teucroxide (3.4%)
- teugine (2.5%)
- dihydroteugine (2.6%).

Les néoclérodanes sont constitués de trois ou quatre cycles. Un cycle spiro-lactone à cinq chaînons est considéré comme le troisième cycle (cycle C). Dans certains cas, ce cycle est remplacé par un groupe éthylène. Un cycle furanique, attaché soit au cycle C, soit au groupe éthylène, est presque toujours présent, formant le troisième ou le quatrième cycle de la molécule. Des cycles supplémentaires peuvent être formés sous forme de lactone ou d'éther entre C4–C5, C4–C6, C5–C20 ou à d'autres positions. (82) (85) (88)

Ces néoclérodanes sont un large groupe de composés naturels toxiques parmi lesquels la teucrine A, diterpène à squelette néoclérodane furanique, est considérée comme la substance toxique majeure pour l'homme issue de la fraction diterpénoïde de la germandrée petit chêne.

La quantité moyenne de teucrine A, déterminée dans 18 échantillons de préparations hydroalcooliques de *Teucrium chamaedrys*, est de 2338 mg/L. Les concentrations de teucrine A retrouvées dans des boissons alcoolisées aromatisées avec de la germandrée petit chêne vont de 1 à 5 mg/L.

La composition en diterpénoïdes peut varier en fonction de l'environnement et du lieu de récolte de la plante.

(82) (85) (88)

3. Utilisation

La germandrée petit chêne est une plante commune en Europe et utilisée depuis plusieurs siècles pour ses propriétés cholérétiques et antiseptiques. Au cours du vingtième siècle, elle est devenue populaire comme décoction amincissante, sans aucune preuve scientifique publiée d'efficacité.

A partir du milieu des années 1980 des sachets de tisane et des gélules contenant des extraits de parties aériennes de germandrée petit chêne pour la perte de poids ont été commercialisés. Il existait par exemple les "Arkogélules Germandrée", contenant 270 mg de *Teucrium chamaedrys* en poudre par gélule, avec une posologie recommandée de deux gélules par jour. La quantité de teucrine A était de 1 mg par gélule. Suite à une cinquantaine de rapport de cas d'hépatotoxicité suite à la consommation de produits à base de germandrée petit chêne, en particulier des hépatites aiguës cytolytiques, ces produits ont tous été retirés du marché en 1992 et interdits en France et dans d'autres pays européens. (82) (83) (85) (86) (88)

Mais, la germandrée petit chêne reste une plante suscitant de l'intérêt en raison de ses nombreuses propriétés. De récentes études ont montré que plusieurs de ses constituants pouvaient avoir une utilisation thérapeutique. En particulier, les polyphénols qu'elle contient sont des antioxydants naturels et montrent *in vitro* la capacité d'inactiver les (82) (83) (85) (86) (88)

La germandrée petit chêne pourrait donc servir de matière première pour des produits de santé, à condition de séparer ses composants présentant un bénéfice thérapeutique potentiel de ceux étant toxiques.

Aujourd'hui, la germandrée petit chêne reste uniquement utilisée en Europe comme ingrédient de certains vins aromatisés et liqueurs amères pour ses propriétés aromatisantes, mais elle est soumise à des restrictions selon le règlement (CE) no 1334/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008. La teucrine A ne peut dépasser certaines teneurs dans les boissons spiritueuses et les liqueurs au goût amer (5 mg/kg) et dans les autres boissons alcoolisées (2 mg/kg). (82) (83) (85) (86) (88)

4. Hépatotoxicité

a) Cas rapportés

Plus de 45 cas d'hépatotoxicité (principalement hépatite aiguë cytolytique, hépatite chronique ou cirrhose) associés à l'utilisation de *T. chamaedrys* L. ont été rapportés en France en 1992, dont un décès par nécrose hépatique fulminante.

Parmi ces cas, 26 sont décrits plus précisément : ces 26 patients ont développé une hépatite aiguë en moyenne dans les neuf semaines suivant la consommation de gélules contenant de la germandrée petit chêne en poudre à des doses recommandées de 600 à 1800 mg par jour. Neuf de ces cas ont été liés à la prise d'arkogélules germandrée contenant uniquement 270 mg par gélule de *Teucrium chamaedrys*. La posologie était de deux gélules par jour, correspondant à 2 mg de teucrine A. Les autres patients ont consommé des mélanges de plusieurs herbes. (83) (88)

L'atteinte hépatique était caractérisée par un ictère et un taux élevé d'aminotransférases plasmatiques. La nécrose des cellules hépatiques était la principale lésion observée lors des biopsies. Les tests d'hépatite virale étaient négatifs. Il n'y avait pas de lien entre la sévérité des effets toxiques observés et la dose quotidienne ou la durée de traitement. La guérison a été obtenue entre 1,5 et 6 mois après l'arrêt du traitement. Dans 12 cas, la réadministration a été suivie d'une récurrence rapide de l'hépatite. Selon les auteurs, les lésions hépatiques induites par la germandrée sont non spécifiques et ressemblent à celles observées dans les cas d'hépatite aiguë cytolytique d'origine virale ou médicamenteuse. Le lien de causalité avec la germandrée petit chêne a été déterminé comme probable. (83) (88)

Deux cas plus récents d'hépatotoxicité ont été déclarés en Italie suite à la consommation d'une décoction de *Teucrium chamaedrys*. Les patients, deux conjoints de 65 et 64 ans, ont consulté en avril 2008 pour une asthénie persistante et des nausées sans ictère. Les examens ont révélé un taux élevé d'enzymes hépatiques (environ 5 fois la norme) : ASAT 147 UI/L, ALAT 340 UI/L et γ -GT 50 UI/L pour la femme; ALAT 155 UI/L, ASAT 280 UI/L, γ -GT 180 UI/L et une hypergammaglobulinémie pour le mari. Les deux patients présentaient également une hyperferritinémie. Une échographie hépatique a révélé une légère stéatose hépatique et une hépatomégalie dans les deux cas. (82) (85)

Aucune cause n'a été trouvée à cette hépatite et les patients ont nié avoir consommé une drogue ou une substance présentant un potentiel hépatotoxique connu. Ils sortent de l'hôpital avec comme traitement un régime pauvre en graisses, l'abstinence de toute boisson alcoolisée et la prise quotidienne de 400 mg d'extrait sec de silymarine. Lors de la consultation de suivi trois mois plus tard (juillet 2008), l'asthénie et les nausées ont disparu, et les transaminases hépatiques sont revenues à la normale.

(82) (85)

Lors du suivi à 5 mois (septembre 2008), les deux patients présentaient à nouveau des taux élevés d'ASAT, d'ALAT et de γ -GT. Ils ont nié toute consommation de nouveaux médicaments et toute exposition à des substances toxiques.

Quelques jours après le dernier examen, la patiente a appelé l'hôpital et a informé les cliniciens qu'en avril et en septembre, elle avait consommé une décoction dépurative à base de plantes, recommandée par sa mère, à base de germandrée petit chêne récoltée en forêt. Après l'arrêt définitif de la consommation de la décoction, les marqueurs hépatiques ont rapidement diminué jusqu'à des valeurs normales et les deux patients ont retrouvé une bonne santé. Lors du suivi à 12 mois, ils étaient toujours en bonne santé et leurs marqueurs hépatiques étaient restés normaux. (82) (85)

La responsabilité de la germandrée petit chêne a été déterminée comme probable dans le cas de la femme, et très probable chez son mari, la différence étant due à un précédent diagnostic d'hépatite B chronique chez la femme. (82) (85)

b) Études de toxicité

(1) Toxicité aiguë

Une étude *in vivo* menée en 1994 sur des souris Swiss-Webster albinos mâle a montré qu'une administration d'une dose de 2000 à 4000 mg/kg d'un extrait éthanolique de germandrée petit chêne causait une augmentation importante des taux plasmatiques d'ALAT et une nécrose hépatique 24 heures après l'administration. L'administration d'une dose de 150 mg/kg de teucrine A seule a également causé une nécrose hépatique.

Ces effets étaient réduits dans le cas d'un traitement préventif avec des inhibiteurs du CYP3A4, tels que la troléandomycine, et augmentés par la dexaméthasone et le clotrimazole, deux inducteurs de ce même cytochrome. La toxicité a aussi été réduite par un prétraitement avec de l'hydroxyanisole ou du clofibrate (inducteurs de l'époxyde hydrolase microsomale) et augmentée de façon marquée par une déplétion du glutathion induite par un prétraitement des souris avec de la buthionine sulfoximine, un inhibiteur de la synthèse du glutathion.

La bio activation de la teucrine A par les CYP450, et plus particulièrement le CYP3A4, semble donc nécessaire pour qu'elle cause des lésions hépatiques.

On peut également noter que la tetrahydroteucine A, un analogue de la teucrine A obtenu par réduction de son cycle furane, n'est pas hépatotoxique, ce qui suggère que le cycle furane des diterpénoïdes à squelette néoclérothane joue un rôle dans la

toxicité de la germandrée petit chêne. (83) (84) (85) (88)

c) Mécanisme

Les études de toxicité réalisées chez le rat montrent que le foie est la cible de la toxicité de la germandrée petit chêne, ce qui est confirmé par les cas d'hépatotoxicité observés chez l'homme.

Des études ont montré que l'administration de teucrine A seule entraîne les mêmes effets toxiques que l'extrait hydro-alcoolique de *Teucrium chamaedrys* (à doses correspondantes), identifiant la teucrine A comme le composant responsable de la toxicité. Ces effets étaient réduits par l'administration d'inhibiteurs du CYP3A4 et augmentés en cas de déplétion en glutathion.

Le mécanisme d'action probable de la teucrine A passe donc par une activation métabolique par le CYP3A4 produisant des époxydes réactifs qui provoquent une apoptose hépatocytaire par liaison covalente aux protéines cellulaires, déplétion hépatique en glutathion, transitions de perméabilité mitochondriale et lésions de la membrane du cytosquelette.

La formation de métabolites réactifs peut également conduire à des réactions immunitaires. Dans plusieurs des cas d'hépatotoxicité chez l'homme, une récurrence rapide après une nouvelle exposition a été observée, suggérant l'implication d'un mécanisme immunologique.

Une étude a donc testé les sérums de quatre patients à la recherche d'anticorps. Les seuls anticorps retrouvés étaient dirigés contre l'époxyde hydrolase microsomale humaine (hmEH). Ces anticorps étaient absents dans les sérums témoins. En utilisant une souche de levure exprimant le CYP3A4 humain et l'hmEH, les auteurs ont montré que le métabolite réactif de la teucrine A forme des adduits avec l'hmEH. Les anticorps présents dans les sérums des patients reconnaissaient également cet adduit teucrine A – hmEH. La présence d'hmEH a été démontrée à la surface externe de la membrane plasmique des hépatocytes humains. L'adduit teucrine A – hmEH est reconnu par les anticorps anti-hmEH ainsi que par les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui déclenche la destruction immunitaire des hépatocytes, agissant de concert avec l'hépatotoxicité directe de la teucrine A.

La teucrine A de la germandrée petit chêne possède donc une hépatotoxicité intrinsèque via ses métabolites actifs, qui provoquent également une réaction immunitaire chez les sujets sensibles. (82) (85) (83) (88)

d) Réglementation

En France la germandrée petit chêne est interdite dans toute préparation à visée thérapeutique depuis 1992, suite aux cas d'hépatotoxicité déclarés après la mise sur le marché de compléments alimentaires en contenant. L'Italie et la Belgique ont une réglementation similaire. En Belgique, elle est également interdite dans les denrées alimentaires. En France, *Teucrium chamaedrys* fait partie de la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Elle est donc soumise au monopole pharmaceutique et ne peut pas être utilisée dans les denrées alimentaires. (85) (89)

e) En pratique

Les cas de pharmacovigilance de 1992 et les études réalisées sur des animaux montrent que la germandrée petit chêne est bien hépatotoxique. Son mécanisme est probablement à la fois intrinsèque par toxicité directe de son métabolite, et idiosyncrasique à médiation immune, comme le suggère la récurrence rapide des effets toxiques après réadministration dans plusieurs des cas observés. Ses effets peuvent donc varier selon les personnes et ne semblent pas dose dépendants. De plus la quantité de teucrine A qu'elle contient peut beaucoup varier en fonction des conditions et du lieu de culture et son utilisation même en faible quantité, par exemple dans les liqueurs, ne semble pas sans danger. (88)

Son interdiction en thérapeutique et dans l'alimentation est donc justifiée, mais le cas déclaré en 2008 en Italie montre que son usage traditionnel persiste et qu'une information du public des risques des préparations à base de plantes est nécessaire. En effet, on rapporte que seulement 40 % des personnes utilisant des plantes médicinales en informent leur médecin traitant, et dans ce cas précis le fait que les patients n'aient pas immédiatement mentionné qu'ils avaient consommé une décoction à base de germandrée petit chêne a retardé le diagnostic.

De plus, le fait que ce soit la patiente qui a spontanément appelé l'hôpital pour informer les médecins montre que la question des produits à base de plantes consommés n'a pas été abordée par les soignants lors de l'anamnèse des patients, ce qui aurait pu éviter la recherche d'autres causes à leurs symptômes et plusieurs examens. (85)

Il est donc nécessaire de mieux informer les professionnels de santé ainsi que le grand public sur les dangers potentiels de la phytothérapie, d'autant plus que la germandrée petit chêne pousse naturellement en région méditerranéenne. Il est facile de trouver des sites vendant et décrivant cette plante, vantant ses propriétés thérapeutiques et donnant même parfois des conseils d'utilisation. (87)

E. *Garcinia Cambogia*

1. Généralités

Le Gomme-gutte ou Tamarinier de Malabar est un arbuste du genre *Garcinia* de la famille des Clusiaceae originaire d'Asie du Sud. Il existe plus de 400 espèces de *Garcinia* en zones tropicales et sub-tropicales incluant l'Asie, dont plusieurs poussent en Inde, l'Afrique et la Polynésie. Le fruit de plusieurs espèces y est utilisé comme conservateur alimentaire et comme épice, et leur résine comme purgatif et pigment. Dans la médecine ayurvédique, l'écorce du fruit de *Garcinia cambogia* Desr., aussi appelé *Garcinia gummi-gutta* (L.) N. Robson ou tamarinier de Malabar, est utilisé pour traiter les rhumatismes ou les troubles gastro-intestinaux.

C'est cette espèce qui a longtemps été utilisée en France et retrouvée dans des compléments alimentaires, suite à l'identification en 1970 par Watson et Lowenstein d'une molécule active, l'acide (-)-hydroxycitrique, dans le péricarpe du fruit qui aurait des propriétés coupe-faim.

(90) (91)

2. Composition

Le fruit de *Garcinia cambogia* contient notamment :

- des xanthones souvent polyisoprénylées
- des benzophénones souvent polyisoprénylées
- des acides organiques dont l'acide (-)-hydroxycitrique (AHC)
- des acides aminés

L'AHC est le composé responsable de l'activité et des vertus minceur du fruit. Le péricarpe de *Garcinia cambogia* Desr. renferme 10 à 30 % d'acides organiques calculés en équivalents acide citrique et jusqu'à plus de 15 % d'acide (-)-hydroxycitrique (AHC). L'AHC, par ses deux centres chiraux en position C-2 et C-3, existe sous forme de quatre stéréoisomères comprenant deux paires d'énantiomères : (-)-AHC (2S,3S), (+)-AHC (2R,3R), (+)-*allo*-AHC (2S,3R) et (-)-*allo*-AHC (2R,3S). Dans *Garcinia cambogia* Desr., ce composé est présent sous la configuration absolue (2S,3S) ou (-)-AHC.

Des études *in vitro* ont montré que le (-)-AHC bloquait la synthèse des acides gras via l'inhibition de l'ATP-citrate lyase. De plus, des études chez le rat ont suggéré un effet coupe-faim qui pourrait contribuer à favoriser la perte de poids. Le (+)-*allo*-AHC, dont l'activité est distincte de celle du (-)-AHC, est par contre présent dans le karkadé, (calice séché d'*Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae)), et dans d'autres espèces d'*Hibiscus* comme *H. rosa-sinensis* L. (91)

Mais les études réalisées chez l'homme ont des résultats plus controversés, et certaines n'ont pas montré d'effet significativement supérieur à celui d'un placebo du (-)-AHC sur la perte de poids. (92)

Malgré cela, les extraits de *Garcinia cambogia* ont longtemps été présentés et vendus comme ayant des vertus minceur jusqu'à la remontée d'effets indésirables notamment hépatotoxiques. *Garcinia cambogia* a d'abord été interdite en 2012 par l'ANSM dans les préparations magistrales, officinales et hospitalières, y compris homéopathiques, et ne peut plus être prescrite ni délivrée depuis cette date. Elle a toutefois été retrouvée dans les compléments alimentaires jusqu'à l'avis de l'ANSES paru en 2025. (40) (93) (94)

3. Ancienne utilisation

Garcinia cambogia a ainsi longtemps été vendue sous le statut de complément alimentaire en France jusqu'à son interdiction pour une durée d'un an en 2025 suite à la saisine de l'ANSES.

Cette plante était utilisée sous forme d'extraits normalisés jusqu'à 50 % de sels de (-)-AHC et conditionnés en gélules ou en comprimés, parfois associés à d'autres ingrédients comme la caféine ou le chrome, pour favoriser la perte de poids en maintenant la satiété et en s'opposant au stockage des gras dans les tissus. (90)

Les doses utilisées dans les études cliniques variaient de 500 à 1 500 mg d'extraits (soit 250 à 750 mg de (-)-AHC), trois fois par jour à prendre avec un verre d'eau une demi-heure à une heure avant les repas. La plupart des produits proposaient des cures d'un à trois mois avec des précautions d'emplois (femme enceinte et allaitante, personnes atteintes d'Alzheimer ou de diabète) et des contre-indications (risque d'augmentation de cas de rhabdomyolyses avec les statines).

L'absorption du (-)-AHC peut être diminuée par un repas riche en fibres. (40) (90) (95)

4. Hépatotoxicité

a) Réglementation

Aux Etats Unis, des signalements d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques, parfois graves, ont été rapportés après la mise sur le marché de compléments alimentaires contenant *Garcinia cambogia*, notamment la gamme Hydroxycut®. Ces effets indésirables ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à demander, en mai 2009 le retrait de *Garcinia cambogia* des préparations concernées.

En France, l'ANSM a interdit en 2012 l'importation, la prescription, la préparation et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières à base de *Garcinia cambogia* ainsi que la prescription, la délivrance et l'administration à l'Homme de cette plante pour plusieurs raisons :

- les prescriptions de préparations dans le cadre d'une démarche de perte de poids, dont *Garcinia cambogia* est un des composants les plus répandus, ont montré qu'elles étaient porteuses de risques
- *Garcinia cambogia* répond à la définition de médicament par fonction du code de la santé publique et doit donc être réglementée
- aux Etats-Unis et au Canada la survenue de plusieurs cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques parfois graves sont fortement suspectées d'être dues à la consommation de produits contenant notamment *Garcinia cambogia*
- le recours à des préparations de *Garcinia cambogia* dans le cadre d'une démarche de réduction pondérale comporte des risques avérés au regard d'un bénéfice qui n'est pas établi sur un plan thérapeutique

(93)

Cette interdiction n'a pas été motivée par une hépatotoxicité complément imputable à *Garcinia cambogia* en raison d'une formulation multi-ingrédient, mais la suspicion de cette toxicité fait partie de ces motifs et montre qu'il y a un réel doute sur la sécurité d'utilisation de cette plante.

Toutefois, cette plante a continué à être utilisée dans les compléments alimentaires dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne, comme la Belgique, l'Italie et la Hongrie, et elle était donc inscrite par reconnaissance mutuelle sur la liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires de la DGCCRF.

Mais depuis le 15 avril 2025 l'importation, l'introduction et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de compléments alimentaires contenant la plante *Garcinia cambogia* Desr. et toutes préparations issues de parties de cette plante sont interdites pour une durée d'un an. Cette mesure est prise à titre conservatoire suite à l'avis de l'ANSES de février 2025 relatif à l'évaluation des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia* et dans l'attente de mesures harmonisées au niveau européen et de l'expertise de l'EFSA sur le sujet. Ainsi *Garcinia cambogia* est signalé comme plante non autorisée dans la nouvelle base de données Compl'Alim de la DGAL. (17) (40) (94)

b) Cas d'hépatotoxicité

En 2020, l'ANSES a rendu un avis relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol[®], contenant notamment 334 mg de levure de riz rouge et 400 mg de *Garcinia cambogia* dans un

flacon de 37 mL à diluer dans 500 mL d'eau. (96)

Une femme de 71 ans n'ayant pas d'autres antécédents connus qu'une hypertension artérielle et ayant consommé entre janvier et avril 2019 un flacon de Slim Metabol[®] par jour a été hospitalisée suite à des anomalies dans son bilan hépatique. (96)

A l'hospitalisation, la biologie hépatique montre une hépatite aiguë à prédominance cytolytique. Les sérologies virales effectuées à deux reprises sont négatives. La ponction biopsie hépatique réalisée est en faveur d'une hépatite auto-immune, mais il y avait une absence d'anticorps spécifiques d'une HAI, et il n'y a pas eu de réponse au traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. La proposition de transplantation hépatique sera refusée en raison d'une instabilité hémodynamique trop importante. (96)

La patiente décède en mai d'une hépatite fulminante d'étiologie auto-immune et toxique compliquée d'un sepsis et d'une défaillance multiviscérale, sans qu'aucune autre cause que la consommation de Slim Metabol[®] ne soit retrouvée.

La responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hépatite fulminante mortelle est considérée comme vraisemblable selon le score intrinsèque.

Le score d'imputabilité extrinsèque, établi selon les données de la littérature, a attribué le score le plus élevé parmi les ingrédients du Slim Metabol[®] (B2) à la levure de riz rouge et au *Garcinia cambogia*, auquel nous nous intéressons.

Suite à cet incident concernant le Slim Metabol[®], l'ANSES s'autosaisit pour déterminer si des conditions de sécurité d'emploi de *Garcinia cambogia* peuvent être identifiées. (96)

c) Données de nutrivigilance

Depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance en 2009, trente-huit signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia* ont été portés à la connaissance de l'ANSES. Les effets recensés sont principalement hépatiques, cardiovasculaires et digestifs. Pour 18 des cas, les données déclarées sont suffisamment complètes et précises pour établir l'imputabilité du produit suspecté selon la méthode de la nutrivigilance, et 6 concernent une atteinte hépatique (dont 5 hépatites cytolytiques). Sur ces 6 cas, l'imputabilité au *Garcinia cambogia* est possible (score I2) pour quatre cas, et vraisemblable (score I3) pour deux. (40)

Mais dans tous ces cas, soit *Garcinia cambogia* était associée dans le complément alimentaire à un autre ingrédient potentiellement hépatotoxique, soit un médicament hépatotoxique était pris concomitamment. Par ailleurs, tous les consommateurs

avaient des comorbidités, voire des facteurs de risque d'atteintes hépatiques (obésité, perte de poids importante et rapide). (40)

L'ANSES a donc sollicité ses homologues européens en octobre 2020 afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia*.

En Belgique et en Hongrie, l'utilisation de *Garcinia cambogia* est autorisée dans les compléments alimentaires et plus de 300 produits sont commercialisés depuis plusieurs années sans qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté. (40)

En revanche, en Allemagne, en Italie, en Norvège, en Slovénie et aux Pays-Bas, des effets indésirables d'ordre hépatique, cardio-vasculaire ou neurologique ont été observés. En Espagne, en 2019, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) a publié un rapport relatif au risque associé à la consommation de compléments alimentaires contenant du *Garcinia gummi-gutta*, en insistant sur le degré de preuve clinique suffisant entre consommation de *Garcinia gummi-gutta* et la survenue d'accidents hépatiques. (40)

d) Données de la littérature

Les cas cliniques relevés dans la littérature jusqu'en octobre 2024 ont porté principalement sur des effets hépatiques. D'autres atteintes ont pu aussi être reportées (psychiatriques, cardiovasculaires, digestives, musculaires et métaboliques).

36 cas d'atteintes hépatiques ont été analysés par l'ANSES. (40)

Dans près de 60 % des cas, la présence de comorbidités, telles que l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque ou rénale, le diabète, l'hémochromatose, les allergies, l'hypothyroïdie, les adénomes, les douleurs chroniques, la dyslipidémie ou la stéatose hépatique, ou de facteurs de risque de pathologies, notamment un IMC élevé, un régime alimentaire hypocalorique, une pratique sportive intensive, des antécédents d'hépatite, une perte de poids importante et rapide, une consommation concomitante d'alcool ou le tabagisme, ont été rapportés.(40)

Dans 80 % des cas, les informations relatives à la composition des compléments alimentaires mis en cause étaient suffisamment détaillées pour permettre l'identification d'autres ingrédients. Parmi ces cas, 82 % concernaient des compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia* en association avec d'autres ingrédients hépatotoxiques, comme la caféine, la pipérine ou le chrome. (40)

Parmi les cas impliquant des produits multi-ingrédients, la majorité est rapportée aux États-Unis et concerne des personnes ayant consommé des produits de la gamme

Hydroxycut®. La composition de ces produits a évolué de manière significative au cours du temps, notamment à la suite de décisions réglementaires. En effet, en 2009, la Food and Drug Administration (FDA) a émis un avertissement relatif aux risques hépatotoxiques associés aux produits Hydroxycut®, conduisant à leur rappel ainsi qu'à une modification de leur formulation. L'information concernant la composition exacte des produits Hydroxycut® consommés dans les cas rapportés est fréquemment imprécise ou non disponible. (40)

Dans la majorité des cas rapportés, les causes habituelles d'hépatite, qu'elles soient virales, auto-immunes ou génétiques, ont été écartées, conduisant à retenir une origine toxique. Néanmoins, dans quatre cas, la mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires et anti-muscles lisses suggère l'existence d'un mécanisme auto-immun. Par ailleurs, une origine virale reste discutée dans un cas. (40)

Certains auteurs utilisent le score d'imputabilité RUCAM, ils estiment alors l'implication de *Garcinia cambogia* comme « probable » à « très probable » selon l'équivalence donnée par l'OMS. Il n'y a que deux cas d'hépatites cytolytiques pour lesquels il n'y a aucun autre ingrédient connu comme étant hépatotoxique ou associant pipérine, caféine ou chrome, ni aucune comorbidité ou facteur de risque rapporté. Dans ces deux cas, l'imputabilité est qualifiée de probable, qu'elle repose sur un score d'imputabilité reconnu ou sur une appréciation qualitative des auteurs, (40) (97)

e) Mécanisme

La cause de l'hépatotoxicité de *Garcinia cambogia* n'est pas claire. Les études in vitro suggèrent que le (-)-AHC peut être toxique sur le foie à hautes doses, mais les rares cas de lésions hépatiques aiguës qui se produisent avec le *Garcinia cambogia* suggèrent une forme idiosyncrasique de lésion.

Parmi les constituants de *Garcinia cambogia*, seul le (-)-AHC a fait l'objet d'études cliniques, mais il est possible que d'autres constituants présents dans les extraits de fruits, comme les xanthones ou les benzophénones, jouent un rôle dans la survenue des effets indésirables. Des études spécifiques pourraient être pertinentes.

La gravité des lésions hépatiques observées varie d'élévations enzymatiques transitoires et modérées à une hépatite aiguë symptomatique et à une insuffisance hépatique aiguë. Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques disparaissent dans les 1 à 3 mois suivant l'arrêt du produit à base de plantes, mais si une hépatite fulminante se développe, une greffe de foie peut être nécessaire. (40) (91)

f) Limites

Malgré plusieurs cas d'hépatites vraisemblablement causés par *Garcinia cambogia*,

son mécanisme n'a pas été clairement identifié, et semble dépendre des individus. De plus, les études réalisées présentent des résultats contradictoires sur sa potentielle hépatotoxicité :

- Une étude réalisée chez le rat avec administration de (-)-AHC jusqu'à 2500 mg/kg/jour pendant 90 jours n'a relevé aucun effet secondaire
- Dans différents essais contrôlés par placebo en double aveugle employant jusqu'à 2800 mg/jour de (-)-AHC, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé

(98)

Dans plusieurs compléments alimentaires considérés comme responsables d'hépatotoxicité et contenant *Garcinia cambogia*, comme le Slim Metabol[®], il est associé à d'autres ingrédients, et la toxicité est donc difficilement attribuable au seul *Garcinia cambogia*. Le mode d'obtention et de préparation des extraits de (-)-AHC pourraient également être en cause. Il existe aussi un risque de confusion entre les espèces du genre *Garcinia* dont plusieurs sont cultivées ou cueillies en Asie, en raison de leurs distributions géographiques proches, de la similarité morphologique de leurs fruits ainsi que de leurs compositions chimiques comparables.

De plus, le nom scientifique accepté de *Garcinia cambogia* est *Garcinia gummi-gutta* (L.) N.Robson mais de nombreuses erreurs d'appellations de cette espèce sont répertoriées :

- *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (au lieu de *Garcinia gummi-gutta* (L.) N.Robson), Roxb. étant l'abréviation de William Roxburgh et non de Norman Robson. Cette dénomination est celle qui figure sur la liste de la DGCCRF de 2019, ainsi que sur l'arrêté royal belge du 31 août 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes, mais ne correspond à aucune plante existante
- *Garcinia cambogia* Roxb. qui est le synonyme (illégitime) d'une autre espèce d'origine asiatique dont le fruit est également comestible, *Garcinia cowa* Roxb
- Gomme gutte (dénommée gamboge ou gambooge en anglais) issue du latex s'écoulant des canaux lactifères de l'écorce ou des feuilles de l'arbre, obtenue principalement à partir des espèces *Garcinia morella* (Gaertn.) Desr. et *Garcinia hanburyi* Hook.f.

Le nom de « *Garcinia cambogia* » qui est le plus couramment employé pour évoquer *Garcinia gummi-gutta* (L.) N.Robson est ainsi commun à plusieurs espèces et se trouve donc être une source de confusion. L'ANSES recommande donc une harmonisation des noms utilisés au niveau européen, ainsi qu'une bonne caractérisation de la matière première des compléments alimentaires, notamment via le dosage du (-)-AHC.

(40)

g) En pratique

Au vu des conclusions de l'évaluation des effets indésirables et des interactions médicamenteuses liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du « *Garcinia cambogia* », l'ANSES déconseille l'utilisation de produits à base de *Garcinia cambogia* chez les personnes présentant des troubles psychiatriques, certaines maladies cardiométaboliques (diabète, obésité, hypertension), des antécédents de pancréatite ou d'hépatite ainsi que chez les personnes traitées par des médicaments connus pour affecter la fonction hépatique, par des traitements antirétroviraux ou par des traitements antidépresseurs. Au-delà, considérant l'existence de cas non isolés d'effets indésirables sévères chez des consommateurs sans antécédents médicaux, l'ANSES étend à l'ensemble de la population sa recommandation de ne pas consommer de compléments alimentaires élaborés à partir de cette plante ou de préparations en contenant.

(40)

A la suite de cette recommandation, l'importation, l'introduction et la mise sur le marché de compléments alimentaires contenant la plante *Garcinia cambogia* Desr. et toutes préparations issues de parties de cette plante sont interdites pour une durée d'un an, dans l'attente d'une harmonisation européenne. (94)

F. Kava-Kava

1. Généralités

Le nom kava, kava-kava ou kawa-kawa désigne une boisson préparée à partir du rhizome d'un arbuste nommé *Piper methysticum* G.Forst et traditionnellement utilisé depuis plusieurs siècles de façon récréationnelle ou cérémonielle dans plusieurs îles d'Océanie.

Piper methysticum est une plante de la famille des Piperaceae provenant du sud du Pacifique, réputée pour ses propriétés sédatives et hypnotiques et qui aurait donc un intérêt dans le traitement de l'anxiété.

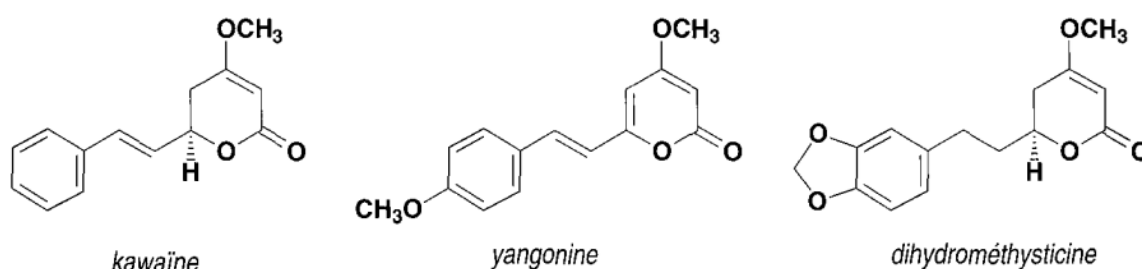
Mais en Occident l'usage du kava-kava est interdit dans plusieurs pays suite à l'observation de plusieurs cas d'hépatotoxicité sévère voire mortels liés à l'utilisation de produits en contenant. (99)

Le kava est sur la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état, ou sous forme de préparation, dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. (5)

En France, à ce jour, seuls des médicaments homéopathiques à base de kava bénéficient d'une autorisation. Cependant, en raison de son indication intéressante et de son potentiel usage récréationnel, des produits à base de kava sont encore accessibles sur Internet et à l'étranger et potentiellement consommés en France. (100) (101)

2. Composition

Les substances actives du kava sont un groupe de substances aromatiques non azotées appelées kavalactones. Ce sont typiquement des 4-méthoxy-2-pyrones avec un substituant phényle en position 6. Au moins 18 kavalactones ont été isolées du rhizome du kava, dont six représentent environ 96% des kavalactones présentes : la kavaïne, la 5,6-dihydrokavaïne, la yangonine, la desméthoxyyangonine, la méthysticine, et la dihydrométhysticine. (49)



Structure de trois kavalactones (49)

La concentration du kava en kavalactones varie entre 3 et 20 % en fonction de plusieurs facteurs :

- du cultivar : il y a plus de kavaïne dans les plants cultivés sur les îles Vanuatu, dits "noble", que chez les plants "non nobles" des autres îles du Pacifique du sud.
- de la partie du rhizome utilisée, avec une plus forte concentration dans l'écorce que dans le parenchyme et le sclérenchyme
- de l'âge de la plante : les plantes jeunes ont moins de parenchyme et sclérenchyme, et sont donc plus concentrées en kavalactones

L'extrait de kava contient 30 à 70% de kavalactones en fonction de la matière première et du solvant d'extraction : les kavalactones ne sont pas solubles dans l'eau mais solubles dans l'éthanol ou l'acétone (à 60% V/V ou plus). L'extraction avec de l'éthanol à 96% permet d'extraire 100% des kavalactones du rhizome de *Piper methysticum*, alors que l'éthanol à 25% n'en extrait que 15% et l'eau moins de 3%. Il n'y a pas de différence significative en kavalactones entre l'extrait éthanolique et acétonique. (99) (102) (103)

Les autres constituants du rhizome séché sont l'amidon (43%), les fibres (20%), différents sucres (3,2%) et protéines (3,6%), ainsi que des minéraux (3,2% de potassium, calcium, magnésium, sodium, aluminium, et fer).

Il contient également en plus des kavalactones d'autres composants organiques également solubles dans l'éthanol à 96% : la flavokavine A, la flavokavine B, la flavokavine C, la dihydro kavaïne-5-ol, l'acide cuproïque, l'acide 4-oxononanoïque, l'acide benzoïque, l'acide phényl acétique, l'acide dihydro cinnamique, l'acide cinnamique.

On peut également trouver un alcaloïde nommé piper méthystine dans les feuilles et tiges de *Piper methysticum*, à hauteur de 0,2%. Cet alcaloïde est absent du rhizome. Toutefois il est possible de retrouver de la piper méthystine dans les extraits de kava du commerce via l'utilisation de tiges de *Piper methysticum* comme matière première par les industriels en raison de la forte demande en rhizome. (99) (102) (103)

3. Ancienne utilisation

a) Modalités

Le kava est réputé pour être utile dans le traitement du stress, de l'anxiété, de l'insomnie et du syndrome prémenstruel. Il aurait un effet similaire à l'alcool en favorisant la relaxation et l'euphorie, tout en maintenant la clarté d'esprit. (99)

Bien que leur mécanisme d'action n'ait pas été déterminé, les kavalactones semblent moduler la voie gamma-aminobutyrique et avoir un effet anxiolytique, analgésique, relaxant musculaire et anticonvulsivant.

Dans les produits autrefois employés, c'est le rhizome séché de *Piper methysticum*, séparé de la racine et souvent pelé, qui était employé.

La dose employée était variable selon les produits et leur teneur en kavalactones. Elle était généralement de 120 mg à 240 mg maximum de kavalactones par jour, répartie en 1 à 3 prises, sur une durée de traitement de moins de trois mois.

Les effets secondaires les plus communs recensés étaient des maux de tête, vertiges, somnolence, dépression, diarrhées, et plus rarement des manifestations dermatologiques.

Ces manifestations dermatologiques étaient plus fréquentes en cas d'utilisation à hautes doses (> 6 à 12 g/jour de racines sèches) ou sur de longues périodes et pouvaient s'accompagner d'anomalies sanguines (macrocytose ou leucopénie par

exemple) et de troubles neurologiques (torticolis, crises oculogyres, aggravation de la maladie de Parkinson, troubles des mouvements).

Plusieurs cas de toxicité hépatique suite à la consommation de produits contenant du kava ont été observés en Europe et aux Etats Unis.

Comme le kava peut provoquer une somnolence, il pouvait prolonger l'effet de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et leur association était donc à éviter, en particulier en cas d'activité nécessitant de la vigilance (la conduite par exemple). Le kava peut aussi intensifier l'effet des anesthésiques.

Le kava peut également perturber les effets de la dopamine et diminuer les effets bénéfiques de la lévodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson devaient donc éviter d'utiliser le kava.

La prise de kava a été contre-indiquée chez les femmes enceintes ou allaitantes, chez les enfants de moins de 12 ans, chez les patients atteints d'un trouble hépatique préexistant ou en association avec d'autres substances hépatotoxiques (amitriptyline ou duloxétine par exemple). (99) (102) (104)

b) Spécialités

Les préparations traditionnelles consommées en Océanie sont préparées par macération de rhizome frais ou séché finement broyé dans de l'eau ou dans un mélange d'eau et de lait de coco.

Les médicaments à base de kava commercialisés en Europe avant leur interdiction étaient sous forme d'extraits sec en comprimés ou de gélules contenant de l'extrait mou ou sec. Les solvants utilisés étaient l'éthanol 96% ou l'acétone 75%.

Ils étaient la plupart du temps indiqués dans les états d'anxiété, de tension et d'agitation, et parfois pour la dépression, l'anxiété chronique, les troubles psychiques de la ménopause, ou en alternative aux benzodiazépines en gériatrie. (102)

Il existe plusieurs préparations homéopathiques à base de kava, telles que le Similasan kava kava en comprimés indiqué en cas de troubles anxieux, de tensions, d'agitation ou d'épuisement mental. (105)

A l'exception de ces préparations homéopathiques, aucun médicament ou complément alimentaire contenant du kava n'est commercialisé en France aujourd'hui suite à l'interdiction de son utilisation à des fins thérapeutiques. (100)

4. Hépatotoxicité

a) Interdiction

En 2002, l'AFSSAPS (aujourd'hui ANSM) a été informée d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques survenus en Allemagne et en Suisse chez des personnes ayant consommé des produits à base de kava. Suite à cela elle suspend la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques des produits et des préparations contenant du kava, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions supérieures ou égales à la 5^{ème} dilution centésimale hahnemannienne, pendant un an en France avant de rendre cette interdiction définitive en 2003.

Cette interdiction s'applique aussi aux compléments alimentaires et le kava n'est donc pas dans la liste de la DGCCRF des plantes pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires. La DGCCRF a également rappelé que le kava ne peut pas être utilisé en alimentation humaine à la suite du signalement de l'AFSSAPS. Le kava est aussi signalé comme non autorisé dans les compléments alimentaires dans la nouvelle base Compl'Alim de la DGAL. (14) (17) (100)

Le kava est également interdit dans d'autres pays d'Europe comme l'Allemagne, la Belgique, la République Tchèque, le Royaume Uni, l'Espagne, et la Hongrie. Ces pays ont comme la France retiré du marché et interdit les produits à base de kava au début des années 2000. Le kava est aussi interdit au Canada, mais est toujours commercialisé aux Etats-Unis. (49) (102)

b) Cas rapportés

La fréquence des atteintes hépatiques cliniquement observables causées par des produits contenant du kava est inconnue mais peut être estimée sur la base des cas rapportés à moins de 1 cas pour 1 000 000 de doses quotidiennes. Toutefois ce chiffre est probablement fortement sous-estimé car on estime que moins de 1% des effets secondaires causés par la consommation de compléments alimentaires sont rapportés.

En Europe, plus de 30 cas d'atteintes hépatiques potentiellement associés avec la prise de produits contenant du kava ont été observés. La sévérité de ces atteintes va d'une élévation modérée des transaminases à l'hépatite symptomatique voire à l'insuffisance hépatique pouvant dans certains cas nécessiter une transplantation. Sur cette trentaine de cas une personne est décédée et 4 autres patients ont dû faire l'objet d'une transplantation hépatique. Dans la plupart des cas, l'atteinte subsiste pendant un à trois mois suivant l'arrêt de la consommation de kava. Il est difficile de déterminer quelles doses ont été utilisées et sur quelle durée. (99) (102) (103)

c) Variabilité

Pourtant, malgré ces cas d'hépatotoxicité rapportés en Europe, le kava est utilisé depuis plusieurs siècles en Océanie sans toxicité particulière détectée. Cette disparité peut s'expliquer par divers facteurs :

- Les extraits commercialisés en Europe sont plus concentrés : les breuvages traditionnels réalisés avec du kava sont des extraits aqueux ou à partir de lait de coco, et sont moins concentrés en kavalactones que les extraits éthanoliques ou acétoniques commercialisés. De plus, les populations locales utilisent des rhizomes frais contenant 80% d'eau alors que la plupart des extraits sont réalisés à partir de rhizome séché.
- Les industriels utilisent parfois d'autres matières premières que le rhizome, comme la tige et les feuilles pouvant contenir de la pipermethystine. Il est aussi possible que la qualité de la matière première diffère et que le *Piper methysticum* cultivé localement par les populations en faisant un usage traditionnel soit de meilleure qualité. Actuellement, plus de 200 variétés de kava sont recensées dans les îles du pacifique de Sud et les extraits commercialisés ne précisent généralement pas le cultivar utilisé.
- Une variabilité interindividuelle peut également jouer sur cette disparité : 7 à 9% des caucasiens sont déficients en CYP2D6 et donc mauvais métaboliseurs. En revanche, l'incidence du déficit en CYP2D6 est de près de 0 % dans les populations purement polynésiennes et d'environ 1 % dans les populations asiatiques. Cette différence génétique peut expliquer une sensibilité différente à la toxicité du kava.
- Il y a aussi le fait que beaucoup de compléments alimentaires à base de kava sont utilisés en association avec d'autres produits ou médicaments en Occident, ce qui peut causer une toxicité via des interactions médicamenteuses.

(103) (106)

Les études réalisées sur les extraits aqueux consommés en Océanie n'avaient donné aucun résultat significatif : cinq études réalisées n'ont montré que de faible ou absence d'augmentation des transaminases, ainsi qu'une augmentation des γ GT pouvant être expliqué par la malnutrition ou une consommation d'alcool.

Toutefois, suite aux cas déclarés en Europe d'autres études ont été menées : dans deux cas de Nouvelle Calédonie une hépatotoxicité sévère a été décrite suivant la consommation d'extraits aqueux traditionnels de kava importé de Vanuatu, avec des signes cliniques similaires à ceux décrits en Allemagne et en Suisse chez des patients ayant consommés des extraits acétoniques et éthanoliques. D'autres rapports de pays comme l'Australie ou les États-Unis ont montré que les extraits aqueux traditionnels peuvent avoir la même toxicité que les extraits commercialisés en Europe.

En 2007, l'OMS a listé cinq cas d'hépatotoxicité dûs à des extraits aqueux de kava :

trois avec une causalité possible et deux probables. Deux de ces cas ont été causés par du kava préparé de façon traditionnelle.

Il semblerait donc que bien que la toxicité du kava soit plus rare dans le cadre d'un usage traditionnel en raison des facteurs listés plus haut, elle est tout de même bien présente. (107)

d) Mécanisme

Les cas cliniques d'hépatotoxicité liés au kava suggèrent une toxicité idiosyncrasique. Les patients présentent typiquement une fatigue, des nausées, une élévation des transaminases et une jaunisse 2 à 24 semaines après le début de la consommation du produit à base de kava.

L'élévation des enzymes hépatiques présente dans la plupart des cas un schéma caractéristique d'une cytolysse hépatique avec une augmentation marquée des transaminases.

Dans certains cas des caractéristiques d'une toxicité à médiation immune (rash, fièvre, hyperéosinophilie et récurrence rapide si réadministration) étaient présentes.

Plusieurs biopsies de foie ont révélé une inflammation lobulaire, une cholestase intra-hépatique, et une nécrose hépatocellulaire localisée ou dans les cas les plus sévères une nécrose massive. Le kava est donc bien toxique pour le foie.

Mais la cause de cette hépatotoxicité n'est pas claire. Certaines études *in vitro* semblent montrer que les kavalactones ne sont pas intrinsèquement cytotoxiques, même si d'autres composants des produits à base de kava pourraient l'être. La formation de métabolites secondaires pourrait également expliquer cette toxicité. (99)

e) Composant responsable de la toxicité

(1) Kavalactones

Plusieurs études *in vivo* ont montré l'hépatotoxicité directe d'extraits de kava et de kavalactones isolées. Chez des rats traités pendant 12 jours avec un extrait éthanolique (150 mg de kavalactones /mL) à raison de 6 g/kg, et des souris traités avec le même extrait pendant 22 semaines à des doses allant jusqu'à 10 g/kg, aucun signe d'hépatotoxicité n'a été relevé. (102)

Les études réalisées chez l'homme n'ont pas mis en évidence une toxicité particulière des kavalactones, ce qui peut être expliqué par un trop faible nombre de patients dans les essais pour détecter une nécrose hépatique d'incidence faible, ou pourrait indiquer que l'hépatotoxicité du kava ne provient pas d'une toxicité intrinsèque des kavalactones, mais soit d'un autre composant du kava, soit d'un mécanisme

idiosyncrasique métabolique ou à médiation immune. (102)

Certaines kavalactones (dihydrokavaine et yangonine) ont également montré une activité inhibitrice de COX-2. L'inhibition de COX-2 a été liée à plusieurs substances hépatotoxiques, ce qui semble indiquer que les médiateurs dérivés de COX-2 jouent un rôle hépat protecteur important et que l'inhibition de COX-2 contribue au risque de lésion hépatique.

Les kavalactones peuvent aussi inhiber les CYP450. Une étude sur des microsomes hépatiques humains a montré une inhibition significative du CYP1A2 (56%), 2C9 (92%), 2C19 (86%), 2D6 (73%), 3A4 (78%), et 4A9/11 par un extrait de kava. (103)

(2) Métabolites actifs

Le métabolisme des extraits de kava par des microsomes hépatiques de rat et d'humain a permis d'identifier quatre métabolites : la kavaine-11,12-quinone, la 7,8-dihydrokavaine-11,12-quinone, la kavaine-11,12-hydroquinone et la 7,8-dihydrokavaine-11,12-hydroquinone. La kavaine-11,12-hydroquinone et la 7,8-dihydrokavaine-11,12-hydroquinone ont également été détectées chez un volontaire humain ayant pris une dose unique d'un complément alimentaire contenant du kava.

Ces métabolites peuvent potentiellement se lier de manière covalente à l'ADN cellulaire pour former les adduits à l'ADN dérivés du méthyl kava-quinone, ce qui pourrait contribuer à l'hépatotoxicité chez l'homme, bien que la liaison du méthyl kava-quinone aux protéines puisse être prédominante. (103)

(3) Pipermethystine

Comme vu précédemment, la pipermethystine est un alcaloïde normalement absent des produits à base de kava car trouvé uniquement dans les parties aériennes de *Piper methysticum*. Toutefois, l'utilisation par certains industriels de ces parties pour compenser la forte demande en rhizomes conduit à ce que quelques extraits de kava du commerce peuvent contenir de la pipermethystine. (102) (103)

Il a été constaté que cette pipermethystine diminue les niveaux d'ATP cellulaire et le potentiel de membrane mitochondriale. Elle induit l'apoptose, mesurée par la libération de caspase-3 dans des cellules d'hépatomes humains en culture HepG2.

Ces résultats suggèrent que la piperméthystine, plutôt que les kavalactones, serait capable de provoquer la mort cellulaire et pourrait être responsable de l'hépatotoxicité du kava. Toutefois, la quantité de pipermethystine contenue dans les extraits de kava commercialisés est la plupart du temps inférieure à la limite de détection. (102) (103)

(4) Flavokavaine B

Il a été découvert que la fraction hexanique de la racine de kava avait un effet cytotoxique plus marqué que les extraits réalisés à partir d'autres solvants ou que les extraits de feuilles et de tiges, laissant suggérer que le responsable de l'hépatotoxicité du kava ne seraient pas les kavalactones ou la pipermethystine, mais la flavokavaine B, plus concentrée dans cette fraction hexanique. (103)

Des tests menés sur des cellules d'hépatomes humains en culture HepG2 et sur une lignée cellulaire immortalisée de foie humain d'origine non tumorale L-02 ont montré que la flavokavaine B a une LD₅₀ apparente de $15.3 \pm 0.2 \mu\text{M}$. Elle serait capable de provoquer l'apoptose des cellules hépatiques par induction d'un stress oxydatif, déplétion en glutathion réduit et modulation des voies de signalisation IKK/NF- κ B et MAPK.

Les voies de signalisation MAPK sont normalement activées par le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), une cytokine pro-inflammatoire qui a été associée à l'apoptose hépatocellulaire et à des lésions inflammatoires du foie. Cette cytokine active les voies de signalisation MAPK ERK, JNK et p38, entraînant soit une prolifération, soit la mort cellulaire selon le type de cellule. Cependant, dans des conditions normales, le TNF- α n'induit pas l'apoptose en raison d'une activation équilibrée de la signalisation pro survie NF- κ B.

Dans les cellules au repos, NF- κ B est séquestré dans le cytosol par les membres de la famille des protéines IKK. Le TNF- α active indirectement la kinase hétérotrimérique IKK et permet à NF- κ B de migrer librement dans le noyau, où il active la transcription des gènes pro-inflammatoires, pro-prolifératifs et de survie.

On observe que les souris dépourvues d'IKK présentent une dégénérescence hépatique sévère entraînant une létalité embryonnaire et qui peut être sauvée par l'inactivation simultanée du TNF- α ou du récepteur du TNF- α .

La flavokavaine B agit donc en activant les voies MAPK indépendamment du TNF- α et en induisant l'apoptose des cellules hépatiques tout en inhibant l'activité IKK qui permet en temps normal de contrebalancer cette activation. La flavokavaine B pourrait donc être le composant majoritairement responsable de l'hépatotoxicité du kava. Toutefois, la quantité de flavokavaine B contenue dans les extraits commercialisés est inconnue et semble être bien plus faible que celle utilisée dans ces essais (250 fois plus faible selon l'EMA). (102) (108)

f) Contaminants

Selon la qualité du kava utilisé comme matière première, les extraits peuvent contenir des adultérants ou des impuretés telles que des bactéries ou des moisissures hépatotoxiques produisant des aflatoxines.

Plusieurs espèces de bactéries ont été retrouvées dans des extraits aqueux préparés à partir de la partie interne du rhizome du kava pour minimiser la contamination par le sol : *Bacillus*, *Cellulomonas*, *Enterococcus*, *Pectobacterium* et *Staphylococcus*. Ces espèces de bactéries et d'autres peuvent provoquer une hépatotoxicité, à condition que les quantités soient suffisantes.

D'après l'EMA, la contamination par l'aflatoxine B1 dans quatre échantillons de racine de kava était de 500 µg/kg, alors que le règlement (CE) n°1881/2006 de la Commission européenne fixe le taux maximum d'aflatoxines à 4 µg/kg d'aflatoxines totales dans les produits destinés à l'alimentation humaine.

Tous les extraits de kava ne sont pas concernés, et ceux préparés à partir de rhizomes préalablement pelés contiennent vraisemblablement moins de contaminants, mais la qualité de la matière première semble être un paramètre jouant sur l'hépatotoxicité du kava. (102) (107)

g) En pratique

Le faible nombre de cas observés en Océanie dans le cadre de l'utilisation traditionnelle du kava semble fortement lié à une matière première de qualité issue de cultivar "noble" de *Piper methysticum* et au respect des méthodes de préparations traditionnelles (extrait aqueux de rhizome pelé). (106)

Toutefois, si l'hépatotoxicité du kava était uniquement due à une matière première de faible qualité et à des contaminants, elle serait évitable par la mise en place de bonnes pratiques spécifiques.

Mais les autres composants vu précédemment semblent également être intrinsèquement toxiques, et dans certains cas une toxicité idiosyncrasique métabolique et à médiation immune ont été observées. Ces paramètres multiples rendent difficilement réalisables la détermination de teneurs limites sous lesquelles l'utilisation du kava serait sécuritaire et l'interdiction du kava en France et dans d'autres pays d'Europe est donc justifiée.

L'EMA a décidé de ne pas établir de monographie sur le rhizome de *Piper methysticum* en raison de sa balance bénéfice risque négative, déconseillant son usage peu importe la dose et les modalités d'utilisation. (109)

Malgré son indication intéressante et son utilisation traditionnelle ancienne, la consommation de kava est donc à déconseiller dans tous les cas, la balance bénéfice risque étant défavorable, et il convient d'être vigilant quant aux achats sur internet ou

dans d'autres pays (comme par exemple aux États Unis ou en Australie).

Dans les cas où il serait impossible de convaincre un patient de ne pas consommer de produits à base de kava, il convient de s'assurer qu'il n'a aucun trouble hépatique préexistant, de traitement pouvant interagir avec le kava, et de lui conseiller de se renseigner sur les produits achetés afin de privilégier les extraits aqueux de bonne qualité préparés uniquement à partir de rhizome, indiquant si possible les valeurs limites en contaminants et la concentration en kavalactones et en flavokavaine B. (107)

Conclusion

Ainsi, certaines plantes utilisées en phytothérapie ou retrouvées dans les compléments alimentaires à base de plantes, ont provoqué une hépatotoxicité, pouvant avoir conduit à l'interdiction de leur utilisation ou à des restrictions d'usage. C'est le cas de la germandrée petit chêne, du tamarinier de Malabar ou encore du kava-kava par exemple. Les substances incriminées sont chimiquement très diversifiées : alcaloïdes pyrrolizidiniques, diterpènes à squelette néoclérodane furanique, acides organiques comme l'acide (-)-hydroxycitrique, etc...

Toutefois, dans de nombreux cas, cette toxicité est liée à une utilisation chez des personnes présentant des facteurs de risques préexistants, tels que des pathologies hépatiques sous-jacentes, à la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques ou à l'existence de susceptibilités individuelles, à un mésusage avec non-respect des posologies ou de la durée du traitement, à l'utilisation de produits achetés sur internet sans gage de leur qualité ou de leur traçabilité.

Pour la plupart de ces plantes, les spécialités autorisées par les autorités de santé sont sûres dans le cadre de leurs conditions prévues d'utilisation. Le respect des indications, des posologies et des durées de traitement recommandées permet généralement de limiter le risque d'effets indésirables graves.

Mais l'idée que la phytothérapie est sans danger, associée à un accès facile aux plantes ou aux produits à base de plantes comme les compléments alimentaires sans conseil de professionnels de santé, peuvent conduire à des mésusages. L'automédication, la consommation cumulée de produits à base de plantes ou leur association à d'autres traitements constituent autant de situations à risque, souvent sous-estimées par les patients.

C'est dans ce contexte que le pharmacien a un rôle à jouer en informant le grand public sur les dangers de certains produits de phytothérapie. En tant que professionnel de santé de proximité, il occupe une place centrale dans la prévention des risques, par le conseil, l'éducation thérapeutique, la détection des situations à risque et la participation aux dispositifs de pharmacovigilance et de nutrivigilance.

1. Médecine traditionnelle [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>
2. VIDAL [Internet]. [cité 1 août 2023]. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
3. Phytothérapie – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/phytotherapie/>
4. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. 2008-841 août 22, 2008.
5. ANSM [Internet]. [cité 5 juill 2023]. La Pharmacopée française. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
6. ANSM [Internet]. [cité 3 août 2023]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
7. ANSM [Internet]. [cité 14 août 2023]. Nos missions - Préparations pharmaceutiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/preparations-pharmaceutiques>
8. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
9. ANSM [Internet]. [cité 3 août 2023]. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-amm>
10. PMF - Médicaments traditionnels a base de plantes : liste des indications [Internet]. [cité 23 juin 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20201026-med-acces-direct-plantes-indications.pdf>
11. VIDAL [Internet]. [cité 3 août 2023]. Qu'appelle-t-on médicament de phytothérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/medicament-phytotherapie.html>
12. ANSM [Internet]. [cité 16 août 2023]. Médicaments en accès direct. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-en-acces-direct>

13. Les compléments alimentaires – Guide stage officinal d’initiation [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/les-complements-alimentaires/>
14. CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/prod_uits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf
15. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
16. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
17. Compl’Alim [Internet]. [cité 23 juin 2025]. Disponible sur: <https://compl-alim.beta.gouv.fr/accueil/>
18. NUT2019SA0155.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0155.pdf>
19. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 23 juin 2025]. Tableau récapitulatif des plantes médicinales de l’EMA. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tableau-recapitulatif-plantes-complements-alimentaires>
20. Ministère de l’Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 23 juin 2025]. Qu’est ce qu’un complément alimentaire ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-quun-complement-alimentaire>
21. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):3-17.
22. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2025 [cité 23 juin 2025]. La nutriviigilance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutriviigilance>
23. Paitraud D. VIDAL. 2024 [cité 23 juin 2025]. Cosmétovigilance : une nouvelle mission pour l’Anses. Disponible sur: <https://www. Vidal.fr/actualites/30715-cosmetovigilance-une-nouvelle-mission-pour-l-anses.html>
24. Mission et valeurs | EFSA [Internet]. [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/about/mission-values>
25. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 31 juill 2023]. AVIS révisé de l’Anses relatif à l’Actualisation de la méthode d’imputabilité des signalements

d'effets indésirables de nutrivigilance. Disponible sur:
<https://www.anses.fr/fr/content/avis-r%C3%A9vis%C3%A9-de-lanses-relatif-%C3%A0-lactualisation-de-la-m%C3%A9thode-dimputabilit%C3%A9-des-signalements>

26. ANSES Opinion on “Updating the method for determining causality in reports of adverse effects in nutrivigilance” [Internet]. [cité 23 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2018SA0026EN.pdf>
27. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 23 mars 2025]. L'imputabilité médicamenteuse : de quoi parlez-vous ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30427-l-imputabilite-medicamenteuse-de-quoi-parlez-vous.html>
28. Organization WH. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems [Internet]. World Health Organization; 2004 [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/43034>
29. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
30. Physiologie digestive : Glandes annexes : foie, voies biliaires, pancréas - Biochimie - Physiologie - Physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294779695000330#hl0000076>
31. Principales fonctions hépatiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155197623467812>
32. Hépatites virales : Anomalies biologiques hépatiques - ECNi Le Tout-en-un - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 2 août 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294740749001535>
33. Hépatotoxicité des médicaments, des plantes médicinales et compléments alimentaires - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/hepatotoxicite-des-medicaments-des-plantes-medicinales-et-complements-alimentaires/>
34. Mécanismes d'action toxique au niveau hépatique - Toxicologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294779770000031>
35. Daré BL, Ferron PJ, Gicquel T. Il était une fois l'hépatotoxicité.... médecine/sciences. 1 mars 2021;37(3):235-41.
36. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse - ClinicalKey Student

- [Internet]. [cité 2 août 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155197623465205>
37. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
 38. Bensakhria A. Mécanisme d'action des hépatotoxiques » Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2015 [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/mecanisme-daction-des-hepatotoxiques/>
 39. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):3-17.
 40. NUT2020-SA-0047.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2020-SA-0047.pdf>
 41. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 24 déc 2015;17(1):14.
 42. L'EFSA évalue l'impact sur la santé des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans l'alimentation humaine et animale | EFSA [Internet]. 2011 [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/efsa-assesses-health-impacts-pyrrolizidine-alkaloids-food>
 43. public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids-pas-including-recommendations-regarding-contamination-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine_en.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids-pas-including-recommendations-regarding-contamination-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine_en.pdf
 44. Chain (CONTAM) EP on C in the F. Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA J.* 2011;9(11):2406.
 45. Kimel K, Godlewska S, Gleńsk M, Gobis K, Ośko J, Grembecka M, et al. LC-MS/MS Evaluation of Pyrrolizidine Alkaloids Profile in Relation to Safety of Comfrey Roots and Leaves from Polish Sources. *Molecules.* 21 août 2023;28(16):6171.
 46. Comfrey. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548370/>
 47. RÈGLEMENT (UE) 2020/2040 DE LA COMMISSION du 11 décembre 2020 modifiant le règlement (CE) no 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en alcaloïdes pyrrolizidiniques dans certaines denrées alimentaire.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R2040&from=FR>

48. liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>
49. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.
50. Stickel F, Seitz HK. The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr.* déc 2000;3(4a):501-8.
51. European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix.
52. Baume à la Grande Consoude • Dr Theiss • Site Officiel [Internet]. Dr Theiss. [cité 20 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.drtheiss.fr/beaute-soins/baume-a-la-grande-consoude-100ml/>
53. Asadi-Samani M, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: a review. *Asian Pac J Trop Med.* sept 2014;7S1:S22-28.
54. Avila C, Breakspear I, Hawrelak J, Salmond S, Evans S. A systematic review and quality assessment of case reports of adverse events for borage (*Borago officinalis*), coltsfoot (*Tussilago farfara*) and comfrey (*Symphytum officinale*). *Fitoterapia.* 1 avr 2020;142:104519.
55. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to gamma linolenic acid (GLA) and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 2661, 4452, 4453), maintenance of normal blood pressure (ID 2662), reduction of menstrual discomfort (ID 495, 640, 1773, 1775), contribution to normal cognitive function (ID 1770), maintenance of the barrier function of the skin (ID 499, 591, 639, 676, 1554, 2003, 2065), “function of the cell membrane” (ID 1769), maintenance of normal structure, elasticity and appearance of the skin (ID 2660, 4296), and “anti-inflammatory properties” (ID 4454) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2011;9(4):2059.
56. BORAGE: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews [Internet]. [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-596/borage>
57. Chen S, Dong L, Quan H, Zhou X, Ma J, Xia W, et al. A review of the ethnobotanical value, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of *Tussilago farfara* L. (coltsfoot). *J Ethnopharmacol.* 1 mars 2021;267:113478.
58. (PDF) Tussilage: *Tussilago farfara* L. (Asteraceae). ResearchGate [Internet]. 21 nov 2024 [cité 17 janv 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/284798927_Tussilage_Tussilago_farfara_L_Asteraceae
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to *Tussilago farfara* L. and function of the upper respiratory tract and immune health (ID 2497) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2009;7(10):1301.

60. Tous les médicaments avec le principe actif : Tussilage | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/bcb/composant/6410/nom/Tussilage>
61. VIDAL [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Théier - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/theier-camellia-sinensis.html>
62. Lee LS, Kim SH, Kim YB, Kim YC. Quantitative analysis of major constituents in green tea with different plucking periods and their antioxidant activity. *Mol Basel Switz.* 1 juill 2014;19(7):9173-86.
63. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2012 [cité 5 juill 2023]. AVIS de l'Anses relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-au-risque-d%E2%80%99h%C3%A9patotoxicit%C3%A9-li%C3%A9-%C3%A0-la-consommation-de-denr%C3%A9es-0>
64. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2012 [cité 10 juill 2023]. AVIS de l'Anses relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-%C3%A0-la-s%C3%A9curit%C3%A9-demploi-des-pr%C3%A9parations-de-th%C3%A9-vert-0>
65. EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on Botanicals and Botanical Preparations. ESCO report: Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. *EFSA Support Publ.* 2009;6(6):280R.
66. L'EFSA évalue la sécurité des catéchines dans le thé vert | EFSA [Internet]. 2018 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/180418>
67. Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium.
68. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0256216.htm>
69. NUT2004sa0080.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://anmv.anses.fr/fr/system/files/NUT2004sa0080.pdf>
70. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, et al. Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA J.* 2018;16(4):e05239.
71. VIDAL [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Actée à grappes noires - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/actee->

grappes-noires-actea-racemosa.html

72. Black Cohosh. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547990/>
73. NUT2007sa0171.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2007sa0171.pdf>
74. final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf
75. final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf
76. Firenzuoli F, Gori L, Roberti di Sarsina P. Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special Cimicifuga racemosa rhizome Herbal Extract and Review of Literature. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2011;2011:821392.
77. VIDAL [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=actée à grappe>
78. VIDAL [Internet]. [cité 30 janv 2025]. FEMINABIANE MENO'CONFORT cp - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/feminabiane-meno-confort-cp-178828.html>
79. Kruidenapotheke.nl [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Actée à Grappes Noires Racine - Cimicifuga Racemosa. Disponible sur: <https://kruidenapotheke.nl/fr/herbaflorente/actee-a-grappes-noires-racine-cimicifuga-racemosa>
80. Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (Actaea racemosa ou Cimicifuga racemosa) et atteintes hépatiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Médicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques>
81. assessment-case-reports-connected-herbal-medicinal-products-containing-cimicifugae-racemosae-rhizoma-black-cohosh-root_en.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-case-reports-connected-herbal-medicinal-products-containing-cimicifugae-racemosae-rhizoma-black-cohosh-root_en.pdf
82. Nencini C, Galluzzi P, Pippi F, Menchiari A, Micheli L. Hepatotoxicity of Teucrium chamaedrys L. decoction: role of difference in the harvesting area and

- preparation method. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(2):181-4.
83. Germander. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548282/>
 84. Arrêté du 12 mai 1992 PORTANT INTERDICTION D'EXECUTION ET DE DELIVRANCE DE PREPARATIONS MAGISTRALES OU AUTRES PREPARATIONS A BASE DE GERMANDREE-PETIT-CHENE.
 85. Gori L, Galluzzi P, Mascherini V, Gallo E, Lapi F, Menniti-Ippolito F, et al. Two Contemporary Cases of Hepatitis Associated with *Teucrium Chamaedrys* L. Decoction Use. Case Reports and Review of Literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):521-6.
 86. Piccolella S, Scognamiglio M, D'Abrosca B, Esposito A, Fiorentino A, Pacifico S. Chemical Fractionation Joint to In-Mixture NMR Analysis for Avoiding the Hepatotoxicity of *Teucrium chamaedrys* L. subsp. *chamaedrys*. *Biomolecules.* 5 mai 2021;11(5):690.
 87. Germandrée petit-chêne - Bienfaits et Utilisation [Internet]. Doctonat. 2020 [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://doctonat.com/germandree-petit-chene/>
 88. opinion of scientific committee on food on teucrium A, major component of hydroalcoholic extracts of teucrium chamaedrys (wild germander) [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://food.ec.europa.eu/document/download/584533b0-c205-42bf-9dcb-a16a49ac8812_en?filename=fs_food-improvement-agents_flavourings-out173.pdf
 89. liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2025.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/01/02/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2025.pdf>
 90. VIDAL [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Acide hydroxycitrique - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/acide-hydroxycitrique.html>
 91. *Garcinia Cambogia*. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548087/>
 92. Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobelli A, Greenfield D, Nunez C. *Garcinia cambogia* (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. *JAMA.* 11 nov 1998;280(18):1596-600.
 93. Décision du 12 avril 2012 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y

- compris de préparations homéopathiques, composées de *Garcinia cambodgia*, de *Hoodia gordonii* ou du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante *Garcinia cambodgia* et du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) - Légifrance [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025990741>
94. CNOP [Internet]. [cité 25 avr 2025]. Suspension des compléments alimentaires à base de *Garcinia cambogia*. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/suspension-des-complements-alimentaires-a-base-de-garcinia-cambogia>
 95. Dieti Natura [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Qu'est-ce que le garcinia ? Disponible sur: <https://www.dieti-natura.com/plantes-actifs/garcinia.html>
 96. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2023]. AVIS de l'Anses relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-un-cas-dh%C3%A9patite-fulminante-mortelle-associ%C3%A9e-%C3%A0-la-consommation-du>
 97. Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Marconi E, Risaliti F, Bertoni M, et al. Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Intern Emerg Med*. 1 sept 2018;13(6):857-72.
 98. Soni MG, Burdock GA, Preuss HG, Stohs SJ, Ohia SE, Bagchi D. Safety assessment of (–)-hydroxycitric acid and Super CitriMax®, a novel calcium/potassium salt. *Food Chem Toxicol*. 1 sept 2004;42(9):1513-29.
 99. Kava Kava. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548637/>
 100. Kava et atteintes hépatiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Kava-et-atteintes-hepatiques>
 101. NOW Foods, Kava Kava Extract, 250 mg, 120 Veg Capsules [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://fr.iherb.com/pr/now-foods-kava-kava-extract-250-mg-120-veg-capsules/665>
 102. final-assessment-report-piper-methysticum-g-forst-rhizoma_en.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-piper-methysticum-g-forst-rhizoma_en.pdf

103. Fu PP, Xia Q, Guo L, Yu H, Chan PC. Toxicity of Kava Kava. J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2008;26(1):89-112.
104. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Kava - Sujets spéciaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-speciaux/compléments-alimentaires/kava>
105. Similasan Kava-Kava, lors d'états anxieux, tensions | abilis.ch [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://fr.abilis.ch/p/similasan-kava-kava-comprimes-80-pieces-000-000000-18275848>
106. Teschke R, Sarris J, Glass X, Schulze J. Kava, the anxiolytic herb: back to basics to prevent liver injury? Br J Clin Pharmacol. mars 2011;71(3):445.
107. Teschke R, Sarris J, Schweitzer I. Kava hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific kava paradox hypothesis revisited. Br J Clin Pharmacol. févr 2012;73(2):170.
108. Zhou P, Gross S, Liu JH, Yu BY, Feng LL, Nolte J, et al. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF-kappaB and MAPK signaling pathways. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. déc 2010;24(12):4722-32.
109. Public statement on Piper methysticum G. Forst., rhizoma.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : PAVY

Prénom : Judith

Titre de la thèse : Risques hépatotoxiques liés à des plantes de la phytothérapie

Mots-clés : phytothérapie – hépatotoxicité – imputabilité – pharmacovigilance –
nutrivi-gilance – médicaments à base de plantes – compléments alimentaires à base
de plantes – consoude – bourrache – tussilage – thé vert – actée à grappes noires –
germandrée petit chêne – Garcinia cambogia – kava kava

Résumé :

Depuis plusieurs années un regain d'intérêt pour la phytothérapie est observé dans le monde occidental. Cet intérêt est entre autres alimenté par l'idée que les plantes présenteraient moins de risques que les médicaments classiques. Les médicaments et les compléments alimentaires à base de plantes relèvent de cadres réglementaires particuliers et de systèmes de vigilance spécifiques. Mais, la phytothérapie n'est pas dénuée de risques, en particulier pour le foie, principal acteur de la biotransformation des xénobiotiques. Ainsi, cette thèse vise à explorer les risques hépatotoxiques associés à l'usage de certaines plantes utilisées en phytothérapie à la lumière des données scientifiques et des systèmes de vigilance actuels. Elle a pour objectif d'identifier les plantes les plus fréquemment citées dans la littérature, de décrire les mécanismes d'hépatotoxicité rapportés et de contribuer à une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits dans un contexte de consommation croissante de produits de santé et nutritionnels à base de plantes.

Membres du jury :

Président : Hennebelle Thierry, Professeur en pharmacognosie, UFR3S
Département pharmacie, Université de Lille

Directrice de thèse : Rivière Celine, Professeure en pharmacognosie, UFR3S
Département pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Francis Sarah, Docteur en pharmacie, pharmacienne adjointe à la
pharmacie Gengembre, Compiègne