

Maisons-Alfort, le 10 janvier 2006

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'évaluation relative à l'emploi d'extraits de *Scutellaria
baicalensis* et d'*Acacia catechu* sous forme de complément alimentaire d'après
le règlement CE n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients
alimentaires**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 11 juillet 2005, l'Afssa a été saisie le 5 juillet 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation relative à l'emploi d'extraits de *Scutellaria baicalensis* et d'*Acacia catechu* sous forme de complément alimentaire d'après le règlement CE n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 27 octobre 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la démarche effectuée par le pétitionnaire

Considérant que le pétitionnaire n'a pas suivi la démarche prévue dans le document « Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine » (AFSSA, 2003) ; que dans ce cadre, le pétitionnaire n'a pas fourni d'informations complètes relatives notamment à la détermination botanique des plantes, aux données concernant la culture, la détermination botanique, l'identification chimique, le procédé de fabrication et notamment le rapport drogue/extrait, etc. ;

Concernant la formulation du produit

Considérant qu'il s'agit d'un complément alimentaire, présenté sous la forme de comprimés, composé d'un mélange à 85 %-15 % d'extraits aqueux de *Scutellaria baicalensis* et d'*Acacia catechu* ;

Considérant que *Scutellaria baicalensis* est une plante médicinale de la famille des *Labiatae* faisant partie de la Pharmacopée chinoise, mais également utilisée au Japon, pour traiter les symptômes inflammatoires, allergiques et les hyperglycémies ; que les préparations chinoises sont réalisées à partir de la racine séchée de la plante ; qu'aucune tradition alimentaire n'a été relevée ni en Extrême-Orient, ni au sein de la Communauté Européenne (CE) ; qu'une monographie sur *Scutellaria baicalensis* a été éditée par l'Organisation Mondiale de la Santé ; qu'en revanche, cette plante n'est pas inscrite à la Pharmacopée Européenne ; qu'ainsi, on peut considérer qu'il n'y a aucun recul d'utilisation de cette plante au sein de la CE, tant sous la forme de racine séchée, que sous la forme d'extrait aqueux ;

Considérant qu'*Acacia catechu*, plante de la famille des *Fabaceae*, est apportée sous forme d'un extrait aqueux séché après ébullition de son bois de cœur, autrement appelé cachou noir ; que cet extrait fait partie de la tradition alimentaire, notamment en confiserie ;

Considérant que les excipients représenteraient environ 14 % de la masse totale du produit ; que leurs natures et leurs spécifications ne sont pas fournies par le pétitionnaire ;

Considérant la composition chimique du produit

Considérant qu'aucun effet nutritionnel n'est revendiqué par le pétitionnaire ; que le produit apporte 396 kcal pour 100 g dont 29 kcal par les lipides ; que ce produit contient quelques vitamines et minéraux à l'état de trace ;

Considérant que le complément alimentaire est essentiellement constitué des composés actifs suivants, les flavonoïdes provenant de *S. baicalensis* notamment : baicaline (62,5 %), wogonine (6,7 %), oroxyline (2,0 %), baicaléine (1,5 %), etc., ainsi que les flavanes provenant d'*A. catechu* : catéchine (9,9 %) et catéchols (0,4 %) ; que le pétitionnaire revendique des propriétés anti-inflammatoires pour ces composés ;

Considérant que la racine de *S. baicalensis* comporte comme composé hétérosidique actif majeur la baicaline ; que le produit d'hydrolyse de cette molécule, obtenu après extraction aqueuse, est la baicaléine, autrement dit la génine de la baicaline ; que le traceur mentionné dans les spécifications de l'extrait de *S. baicalensis* est la baicaléine (concentration à 75%), alors que les spécifications du produit fini (où cet extrait représente environ 75% du total) seraient de 62,5% de baicaline et de 1,5% de baicaléine ; qu'il convient de clarifier la nature du composé majoritaire réellement présent dans le produit fini ;

Concernant les études réalisées

Considérant que des études menées *in vitro* indiquent que :

- le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire de la baicaléine implique un effet inhibiteur de l'ionophore Ca^{2+} induisant la libération de la prostaglandine E2 ;
- la baicaline a un effet inhibiteur sur des cytokines proinflammatoires : IL-1 β (interleukine-1 β), IL-6, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) et Interferon- γ (IFN- γ) ;
- les polyphénols contenus dans le produit ont des effets inhibiteurs non spécifiques sur les CycloOxygénase-1 (COX-1) et COX-2, bien que le pétitionnaire indique que le choix des deux plantes ait été orienté grâce à un criblage pharmacologique préalable lié à l'effet inhibiteur COX-2 ;

que deux études menées *in vitro* suggèrent également une action inhibitrice du produit sur la voie de la 5-LipoOxygénase (5-LO) ;

Considérant une étude menée sur des souris soumises au gavage oral avec le produit, pendant 4 à 5 semaines et dont les oreilles ont été traitées un jour avant avec de l'acide arachidonique (inducteur du gonflement) ; que cette étude a été réalisée contre placebo et contre indométhacine (anti-inflammatoire non stéroïdien ou AINS) à 50 mg/kg ; qu'un autre test a soumis une injection directe d'acide arachidonique dans la cheville de souris ; que les résultats semblent montrer une diminution du gonflement de l'oreille et une régression du gonflement de la cheville suite à la consommation du produit, mais que l'absence de tests statistiques ne permet de prendre cette étude en compte ;

Considérant que des études menées *in vitro* et chez l'animal sont insuffisantes pour justifier les allégations proposées par le pétitionnaire ;

Considérant qu'une étude clinique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, a été conduite chez 60 sujets atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'arthrite du genou et/ou de la hanche ; que ces sujets, répartis en 4 groupes âgés de 40 à 75 ans, ont reçu par voie orale pendant 90 jours soit le produit à des doses de 250 mg par jour ou de 500 mg par jour, soit le placebo, soit 200 mg de Celecoxib, AINS prescrit dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte ; que l'efficacité du traitement a été évaluée à 30, 60 et 90 jours d'administration orale par des praticiens, en utilisant le *Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteo-Arthritis Index* ; que les questions posées aux sujets portaient sur la sévérité de la douleur, de la raideur et de la non fonctionnalité ; que les résultats semblent montrer une meilleure diminution de ces trois critères suite à la consommation du produit, qu'après consommation du CelebexTM et du placebo ; que le protocole de cette étude appelle les critiques suivantes : absence d'information sur les critères d'inclusion des sujets, puissance statistique des résultats faible en raison du nombre restreint d'individus (quinze) par groupe et critique sur la pertinence du WOMAC qui est un indicateur composite, en décalage avec les outils usuellement utilisés pour évaluer l'efficacité des médicaments antalgiques (Echelles visuelles analogiques) ; que le terme « ostéoarthrite » devrait être remplacé par « arthrose » ; que cette étude, ayant intégré des sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde ou d'arthrose du genou et/ou de la

hanche, et en comparant l'efficacité du produit avec un médicament AINS, montre bien que l'utilisation du produit est envisagée dans un but thérapeutique ;

Considérant les allégations et le statut du produit

Considérant les arguments du pétitionnaire pour les allégations suivantes :

- Les allégations « une aide dans la balance du métabolisme de l'acide arachidonique » et « contribue au maintien de la balance du métabolisme de l'acide arachidonique », sont soutenues par le fabricant par l'inhibition plus ou moins spécifique des différents systèmes enzymatiques impliqués dans l'inflammation articulaire, comparativement à des inhibiteurs (médicamenteux) très sélectifs inhibant la dégradation de l'acide arachidonique ;
- L'allégation « une action comme puissant antioxydant » est soutenue par l'activité antioxydante du produit (calculée sur la capacité d'absorbance des radicaux oxygénés) qui est légèrement supérieure à celle de la vitamine C ;
- L'allégation « une inhibition de la glycation basée sur le fructose » est soutenue par le pétitionnaire comme une « corrélation avec l'activité antioxydante du produit » ;
→ L'Afssa considère que les effets du produit sur « la balance du métabolisme de l'acide arachidonique », sur l'inhibition de la glycation du fructose, ainsi que les effets anti-oxydants du produit sont justifiés *in vitro*. En revanche, ces allégations ne sont pas fondées chez l'homme car elles sont uniquement étayées par des extrapolations de données obtenues *in vitro*.

Considérant que l'allégation « une prévention métabolique de l'induction de l'inflammation causée par certaines molécules » est justifiée par le pétitionnaire par l'induction de la production *in vitro* de cytokines pro-inflammatoires (en diminuant le pourcentage de cytokines impliquées dans l'arthrite) et de COX-2, ce qui permettrait de prévenir la production de protéines inflammatoires ; qu'en raison de l'absence de démonstration au niveau clinique et par l'usage du terme prévention, associé à la définition du médicament, cette allégation est inacceptable ;

Considérant que l'allégation « confort articulaire » comporte un caractère imprécis et global, ce qui la rend invérifiable et injustifiable ;

Considérant que selon la directive 2002/46/CE¹, les compléments alimentaires sont définis comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, ... » ; que dans les pays où *Scutellaria baicalensis* est consommée, en Chine notamment, cette plante n'est pas considérée comme un aliment mais est utilisée pour le traitement de nombreuses pathologies en médecine traditionnelle ; qu'ainsi, la consommation d'un extrait de *Scutellaria baicalensis*, composant majeur du produit, ne saurait être considérée comme ayant pour but de « compléter le régime alimentaire normal » ;

Considérant que selon la directive 2004/27/CE², les médicaments sont définis comme : « a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical » ; que les propriétés de prévention revendiquées par le pétitionnaire pour son produit évoquent une activité médicamenteuse ; que le produit est présenté comme étant « un anti-inflammatoire et un anti-oxydant qui agit pour inhiber la production de prostaglandines et de leucotriènes dans les articulations, empêchant de ce fait la conversion métabolique de l'acide arachidonique comme ce qui se produit dans l'alimentation normale » et comme représentant « une nouvelle classe de nutraceutiques pour la prévention de

¹ Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

² Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

l'inconfort articulaire et des phénomènes associés » ; que ce produit se place dans une tradition de correction de troubles pathologiques ;

Concernant la toxicité du produit

Considérant que l'extrait d'*Acacia catechu*, déjà utilisé en confiserie, n'appelle pas de commentaires quant à une éventuelle toxicité ;

Considérant que certaines espèces de *Scutellaria*, telle l'espèce américaine *S. laterifolia*, et le genre *Teucrium* contiennent des diterpènes (lipophiles) de type furanoclérodanes, voire de type furanofuranoclérodanes, dont l'hépatotoxicité a été démontrée ; que l'extraction aqueuse pratiquée sur la plante permet d'éliminer le risque lié à la présence éventuelle de ces composés lipophiles ; que cependant, par sécurité, un lavage du premier extrait aqueux par traitement liquide/liquide (avec un solvant apolaire non miscible à l'eau), en vue d'éliminer les composants les plus lipophiles, mériterait d'être ajouté afin d'éliminer toute réticence quant à l'usage d'une espèce d'un genre déjà connu pour son aptitude à élaborer des diterpènes réactifs ;

Considérant que les essais de toxicité chronique et aiguë réalisés chez la souris ne montrent pas d'effets délétères avec des doses respectivement 10 fois et 20 fois supérieures à celles préconisées pour l'homme ; que le test d'Ames réalisé sur *Salmonella typhimurium* est négatif ; que la recherche des métaux lourds, de pesticides, de qualité microbiologique ne suscite pas de commentaire particulier ;

Considérant que les effets sur la reproduction, la tératogénicité, la cancérogénicité ainsi que l'éventuelle allergénicité du produit n'ont pas été abordés par le pétitionnaire ;

Concernant le projet d'étiquetage du produit

Considérant que l'étiquetage mentionne à tort la présence d'isoflavones ; que la nature du composé réellement présent à une teneur de 62,5 % dans le produit fini doit être clarifiée ; que la nature et les spécifications des excipients sont à préciser ; que l'allégation « confort articulaire » n'est pas acceptable,

Conclusion du CES

Sur la base :

- de l'absence de tradition alimentaire de ce produit ;
- de l'absence d'intérêt nutritionnel du produit ;
- des revendications, pour le produit, de propriétés préventives, voire curatives des états inflammatoires impliqués dans l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, non justifiées scientifiquement,

l'Afssa estime que ce produit ne relève pas de l'alimentation mais se révèle être plus proche d'un médicament.

L'Afssa ajoute que la référence réglementaire de ce produit au règlement (CE) 258/97 relatif aux nouveaux aliments (NA) et nouveaux ingrédients alimentaires est inappropriée.