



Maisons-Alfort, le 22 juillet 2011

Le directeur général

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la pertinence des travaux menés par un fournisseur d'ingrédients de compléments alimentaires pour s'assurer de l'innocuité des extraits alcooliques d'Igname (*Dioscorea*) produits.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

Faisant suite à l'avis du 22 novembre 2010 de l'Anses relatif à la sécurité d'emploi d'Igname dans les compléments alimentaires, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a saisi l'Anses le 06 décembre 2010 d'une demande d'avis relatif à la pertinence des travaux menés par un fournisseur d'ingrédients de compléments alimentaires pour s'assurer de l'innocuité des extraits alcooliques d'Igname (*Dioscorea*) produits. Cette saisine est liée à l'auto saisine 2010-SA-0255.

2. CONTEXTE

Les compléments alimentaires sont définis au niveau communautaire 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, 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 d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (Décret 2006/352 du 20 mars 2006, chapitre 1er article 1).

Actuellement, la composition et la mise sur le marché des compléments alimentaires sont encadrées par le décret n°2006-3524 et l'arrêté du 9 mai 2006 correspondant à la transposition en droit français de la directive n°2002/46/CE.

Ce décret définit les substances autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires : nutriments (vitamines et minéraux), substances à but nutritionnel ou physiologique, plantes et préparations de plantes. Il prévoit l'établissement par arrêté de listes positives pour ces substances.

Le décret introduit différentes procédures de mise sur le marché auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), pour respecter les obligations communautaires, notamment en matière de libre circulation des marchandises.

L'arrêté du 9 mai 2006 reprend la liste positive des vitamines et minéraux de la directive européenne n°2002/46/CE en y ajoutant des doses maximales de consommation. Dans ses avis de 2007 et 2008, l'Anses soulignait que des listes positives de plantes, algues et champignons ne pouvaient constituer une garantie en termes de sécurité sanitaire. En effet, les informations disponibles relatives à la sécurité de la consommation des plantes ou produits issus de plantes reposent principalement sur la tradition, et sont donc souvent empiriques. Les données sur l'identité botanique, la connaissance de sa composition et dans le cas d'extrait, des constituants entraînés par

le mode d'extraction mis en œuvre sont rarement disponibles alors que la sécurité sanitaire des produits en dépend.

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (2009-879) du 21 juillet 2009 a confié à l'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 ». Dans le cadre de ce dispositif national de nutrivigilance, 11 cas d'effets indésirables survenus chez des personnes ayant consommé la même gamme de compléments alimentaires contenant tous de l'igname ont été portés à la connaissance de l'Anses ; elle s'est autosaisie (saisine 2010-SA-0255) et a rendu le 22 novembre 2010 un avis relatif à la sécurité d'emploi d'igname dans les compléments alimentaires.

Dans la suite de cet avis, la DGCCRF a diligenté un contrôle auprès de la société qui a mis sur le marché les extraits d'igname et a transmis à l'Anses les éléments de réponse concernant l'identification de la plante et la caractérisation chimique des extraits afin qu'elle donne son avis sur la pertinence et les résultats des travaux menés par cette entreprise.

De plus, afin de préciser clairement, par le biais de l'arrêté listant les plantes autorisées dans les compléments alimentaires, les conditions à respecter pour l'utilisation de cette plante, la DGCCRF souhaiterait que lui soit précisé par quels moyens l'identification de l'espèce botanique doit être effectuée. Elle propose par ailleurs que les ignames soient épluchés, lavés, puis bouillis et que l'absence d'alcaloïdes ou de composés cyanogènes soit vérifiée dans la matière première végétale et dans les extraits.

L'expertise collective a été réalisée sur la base des rapports de 2 experts pharmacognostes, des connaissances actuelles sur cette famille de plantes et des données fournies par le fabricant pour l'obtention d'extraits d'igname dans ce complément alimentaire. L'avis a été adopté par le Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 7 juillet 2011, puis validé par voie télématique.

3. ARGUMENTAIRE

« L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur les deux rapports d'experts pharmacognostes et l'avis du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous.

2.1 Rappel de l'avis du 22 Novembre 2010

L'avis de l'Anses du 22 novembre 2010 donnait les principales caractéristiques des plantes de la famille des Dioscoreaceae, qui contient plusieurs centaines d'espèces de *Dioscorea* et dont l'igname est le nom vernaculaire. Il rappelait aussi ses conditions de culture, son usage traditionnel, la composition chimique des tubercules et leur toxicité.

De plus, sur la base des documents fournis le 18 juin 2010 et les bulletins complémentaires fournis par la firme ayant commercialisé des extraits d'igname et ayant fait l'objet de déclarations d'effets indésirables, l'Anses mentionnait :

- que tout dossier industriel accompagnant un produit qui contiendrait des extraits d'igname devrait permettre de s'assurer de la réalisation de l'étape traditionnelle de préparation de *Dioscorea opposita* L., nécessaire pour neutraliser les cristaux d'oxalate de calcium potentiellement toxiques, présents dans la couche sous-épidermique de cette espèce *Dioscorea opposita* Thunb dont le synonyme est *Dioscorea oppositifolia* L ;
- que le dossier devrait permettre de s'assurer que l'espèce alimentaire de *Dioscorea* utilisée dans ce produit est *Dioscorea opposita* ;
- que les étapes traditionnelles de préparation des ignames par l'épluchage, le lavage et la cuisson jusqu'à ébullition devraient figurer dans le processus de fabrication de l'extrait d'igname ;

- enfin, que les producteurs devraient, avant d'utiliser ces extraits d'igname, développer les méthodes nécessaires à leur caractérisation chimique afin de s'assurer de l'absence de composés toxiques dans l'extrait obtenu.

2.2 Analyse des nouveaux éléments transmis

Dans ce nouvel avis, le dossier adressé par la DGCCRF au nom du fabricant de l'extrait d'igname comporte trois annexes :

- la première décrit le matériel végétal utilisé pour la production de *Dioscorea oppositifolia* (dossiers fournisseurs ; dossiers matières premières et dossiers de lots de matières premières réceptionnées) ;
- la deuxième décrit la matière première entrant dans le procédé de fabrication de l'extrait de *Dioscorea oppositifolia* ;
- La troisième concerne les procédés industriels appliqués au *Dioscorea oppositifolia*.

A l'analyse de ces documents, il apparaît que les trois facteurs majeurs pouvant compromettre la sécurité sanitaire des extraits d'igname sont :

- l'identité botanique de l'espèce utilisée ;
- le respect des bonnes pratiques de fabrication ;
- la vérification des spécifications de l'alcool recyclé.

2.2.1 L'identité de l'espèce utilisée. Le genre *Dioscorea* est vaste et la phytochimie de ses espèces est encore mal connue, surtout parmi certaines, avérées toxiques.

Actuellement la caractérisation différentielle des sous-espèces et variétés par biologie moléculaire n'est pas possible car elle nécessiterait que l'identification préalable et traditionnelle (morphologique, anatomique, microscopique, chimique...) de chaque échantillon témoin soit établie par un spécialiste.

Les profils en HPTLC ou par une méthode chromatographique adaptée constituent une méthode rapide, fiable et économique pour distinguer, en l'état des connaissances, les principales espèces pour lesquelles il peut y avoir risque de substitution.

Dans le dossier transmis, la mise au point de cette technique a été sous-traitée ; *Dioscorea oppositifolia* ainsi que deux espèces ont été caractérisées, espèces qui constituent les principaux risques de substitution à *Dioscorea oppositifolia* :

- *D. villosa* car il est utilisé sur le même site et mentionné comme toxique ;
- *D. bulbifera*, probablement l'espèce toxique à rechercher en priorité, car des données récentes montrent que cette espèce contient des métabolites secondaires hépato- ou cytotoxiques : des furanoclérodanes dont on connaît la toxicité hépatique comme la diosbulbine D (Ma, 2011 ; Wang, 2010 a et 2010 b ; Liu, 2010) et des saponines de type diosbulbisides (Liu, 2011). Parmi ces terpènes, les diterpènes, potentiellement hépatotoxiques sous forme furanique, sont lipophiles mais peuvent être co-solubilisés par les saponosides (tensioactifs) dans des solvants polaires.

...

La méthode HPTLC, appliquée systématiquement, est la méthode la plus adaptée mais elle ne permet pas d'écarter tout risque de substitution partielle sur la matière végétale, non pas par manque de fiabilité mais par manque de données sur la qualité du plan d'échantillonnage. En effet, dans le dossier transmis les lots analysés sont composés de 480 sacs de 25 kg. Un plan d'échantillonnage précis doit donc être défini.

L'industriel devrait aussi caractériser, en routine, les profils des extraits correspondant à ces lots (car venant de solutés homogénéisés) pour assurer un contrôle global du procédé.

Malgré ces réserves, la méthode HPTLC présentée est la mieux adaptée à l'identification des espèces d'ignames ; de plus elle permet de détecter d'éventuels alcaloïdes ainsi que des furanoclérodanes, en cas de substitution de l'espèce végétale.

- 2.2.2 Le respect des bonnes pratiques de fabrication** nécessite que les contrôles par HPTLC sur la matière végétale et l'extrait correspondant soient effectués sur le site de fabrication, que l'on dispose d'une traçabilité satisfaisante des lots et de règles rigoureuses pour éviter toute contamination croisée (en particulier avec *D. villosa* qui est utilisée sur le même site) ; enfin que le contrôle de qualité des solvants soit satisfaisant. Ces points sont essentiels pour assurer la sécurité des consommateurs et plusieurs éléments du dossier sont insuffisamment documentés. A titre d'exemple, les attestations concernant la filière de production devraient concerner l'ensemble de la filière depuis la culture, d'autant plus que les étapes traditionnelles et indispensables d'épluchage, de lavage et de traitement thermique ne peuvent être réalisées que sur les lieux de récolte et avant le séchage ; il serait donc souhaitable que cela soit précisé dans le cahier des charges du fournisseur de la matière végétale. De même, les fiches de spécification devraient porter le nom de l'espèce et non celui de « chinese yam », d'autant plus que la firme manipule *D. villosa* et *D. opposita*. Enfin, les mises au point des analyses par HPTLC ont été faites hors du site de production mais leur application en routine sur chaque lot doit être effectuée sur la matière végétale et sur les lots d'extraits, sans difficulté, sur le site de préparation de l'extrait.
- 2.2.3 La qualité de l'alcool éthylique recyclé.** Dans le dossier fourni, le procédé de recyclage n'est pas suffisamment défini pour garantir que le lot d'alcool recyclé répond aux normes décrites initialement par l'industriel.

4. CONCLUSION

En conclusion, les conditions permettant d'assurer la sécurité du consommateur et donc à respecter pour la commercialisation d'extraits alcooliques de *Dioscorea* devraient inclure un engagement du fournisseur :

- concernant l'épluchage, le lavage, le traitement thermique des tubercules avant séchage sur les lieux de culture et sur le site de préparation de l'extrait ;
- concernant la mise en place d'un échantillonnage précis pour un contrôle en routine, représentatif de chaque lot et à chaque étape du processus, par HPTLC ou par une méthode chromatographique adaptée, de la matière végétale et des lots d'extraits, comparativement à un témoin authentique et à des témoins d'espèces notoirement toxiques ;
- concernant les bonnes pratiques de fabrication qui doivent être respectées tout au long de la filière. Enfin, une description précise du procédé de recyclage de l'alcool éthylique utilisé dans le procédé d'extraction doit être apportée.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Complément alimentaire, Ighame, nutrivigilance, hépatotoxicité

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Avis du 21/12/2007 ,16/05/2008 ,20/06/2008 et 08/09/2008 concernant « Demande d'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires »
- Liu H, Chou GX, Wang JM, Ji LL, Wang ZT. Steroidal saponins from the rhizomes of *Dioscorea bulbifera* and their cytotoxic activity. *Planta Med* 2011; 77: 845-8.
- Liu H, Chou GX, Guo YL, Ji LL, Wang JM, Wang ZT. Norclerodane diterpenoids from rhizomes of *Dioscorea bulbifera*. *Phytochemistry* 2010; 71: 1174-80.
- Ma M, Jiang Z, Ruan J, Tan X, Liu J, Wang C, Zha XM, Zhang L. The furano norclerodane diterpenoid disobulbin-D induces apoptosis in normal human liver L-02 cells. *Exp Toxicol Pathol* 2011 Jan 4. [Epub ahead of print]
- Wang J, Liang Q, Ji L, Liu H, Wang C, Wang Z. Gender-related difference in liver injury induced by *Dioscorea bulbifera* L. rhizome in mice. *Hum Exp Toxicol* 2010a Nov 12. [Epub ahead of print]
- Wang J, Ji L, Liu H, Wang Z. Study of the hepatotoxicity induced by *Dioscorea bulbifera* L. rhizome in mice. *Biosci Trends* 2010b; 4: 79-85.