

Fondation de la Maison de la Chimie

# Utilisation à long terme des produits naturels, y a-t-il des risques ?

*Colloque « Intérêts et risques des substances naturelles (organiques):  
Usages, pharmacologie, toxicologie »*

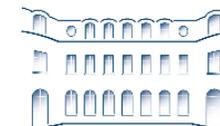
*27 Novembre 2019 - Maison de la Chimie*

**Hervé Ficheux**

Pharm. D; Ph. D; HDR; ERT

Membre de l'Académie de Pharmacie

Président de la Société Française de Toxicologie

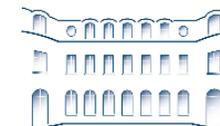


Fondation de la Maison de la Chimie

## Plan

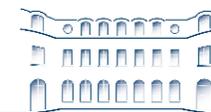
### Utilisation à long terme des **produits naturels**, y a-t-il des **risques** ?

- Comment évaluer le risque ?
- Produits « naturels » Lesquels ?
  - Règne végétal
    - La santé par les plantes
    - Un menu «100% naturel »
  - Règne animal
  - Règne minéral
- Les contaminants naturels des produits naturels
  - Aflatoxines
- Interactions produits naturels et médicaments



Fondation de la Maison de la Chimie

# COMMENT ÉVALUER LE RISQUE ?



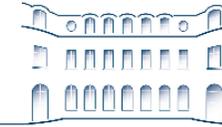
Fondation de la Maison de la Chimie

## COMMENT ÉVALUER LE RISQUE ?

### Définitions

- Danger : Propriété intrinsèque d'une molécule; effet toxique
- Exposition : Concentration-Quantité et fréquence d'utilisation de la population
- Risque : Probabilité qu'un individu soit exposé à un danger

$$\text{RISQUE} = f (\text{DANGER}; \text{EXPOSITION})$$



# COMMENT ÉVALUER LE RISQUE ?

Fondation de la Maison de la Chimie

## Définitions

- Danger :** Propriété intrinsèque d'une molécule; effet toxique
- Exposition :** Concentration-Quantité et fréquence d'utilisation de la population
- Risque :** Probabilité qu'un individu soit exposé à un danger

$$\text{RISQUE} = f(\text{DANGER}; \text{EXPOSITION})$$



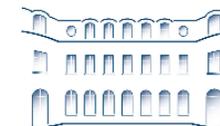
**Danger : Propriété intrinsèque**



**RISQUE = f (DANGER; EXPOSITION)**

Points à considérer:

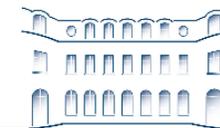
- Voie d'administration
- Durée d'administration
- Population exposée (nouveau né, personne âgée, femme enceinte ou allaitante ...) 5



Fondation de la Maison de la Chimie

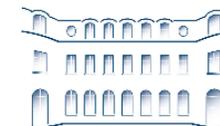
## LES PRODUITS « NATURELS » ?

« ARE ALL CHEMICALS BAD  
AND ALL NATURAL THINGS GOOD ? »



Fondation de la Maison de la Chimie

# PRODUITS « NATURELS » LESQUELS ?



Fondation de la Maison de la Chimie

## PRODUITS « NATURELS » LESQUELS ?

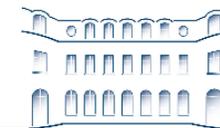
Classement des produits naturels

*In his tribus versantur*



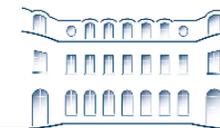


# LES PRODUITS « NATURELS » LE RÈGNE VÉGÉTAL



Fondation de la Maison de la Chimie



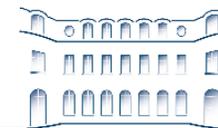


Fondation de la Maison de la Chimie

# LA SANTÉ PAR LES PLANTES



## LES PRODUITS « NATURELS »



Fondation de la Maison de la Chimie

### LE RÈGNE VÉGÉTAL

## La santé par les plantes

Traitements de la constipation



*Aloe vera*



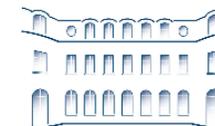
*Sené*



*Rhubarbe*



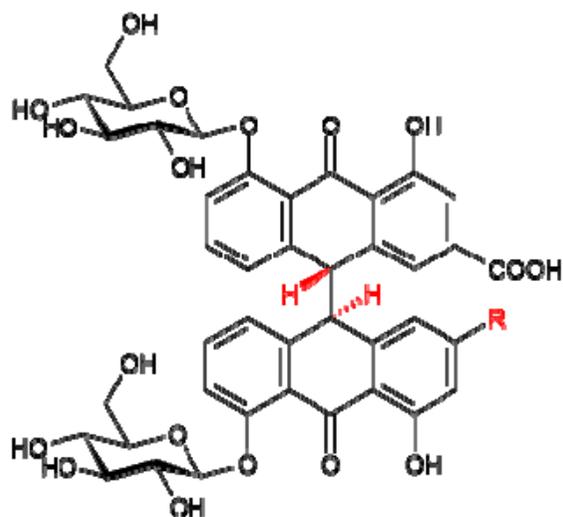
# LES PRODUITS « NATURELS » LE RÈGNE VÉGÉTAL



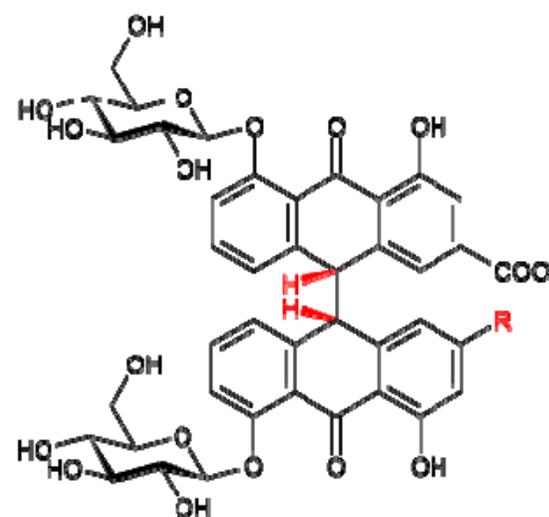
Fondation de la Maison de la Chimie

Pour les chimistes ☺

Composition: Glycosides anthraquinoniques



Sennosid A: R = COOH



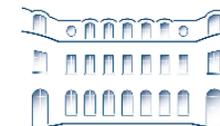
Sennosid B: R = COOH

*Glycosides*



# LES PRODUITS « NATURELS »

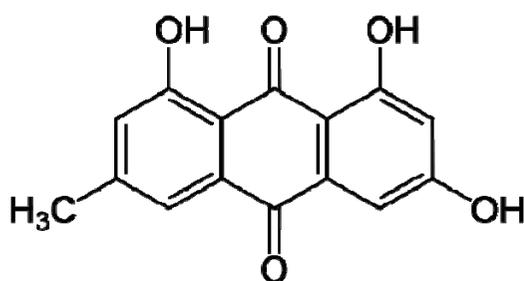
## LE RÈGNE VÉGÉTAL



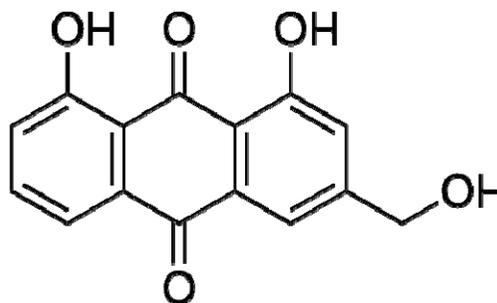
Fondation de la Maison de la Chimie

Pour les chimistes ☺

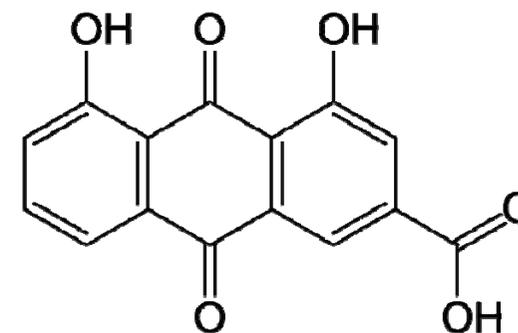
Composition: Composés anthraquinoniques



*Emodin*



*Aloe emodin*

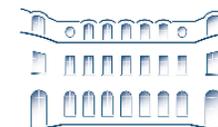


*Rheine*



# LES PRODUITS « NATURELS »

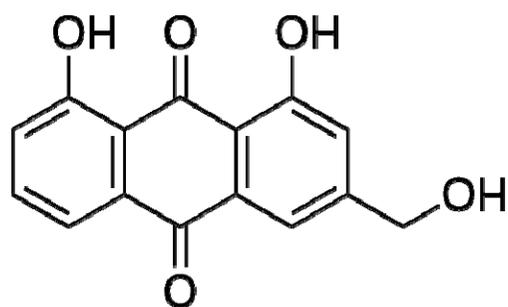
## LE RÈGNE VÉGÉTAL



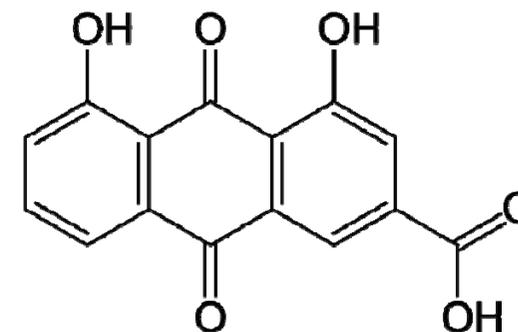
Fondation de la Maison de la Chimie

Pour les toxicologues ☺

Composition: Composés anthraquinoniques



*Aloe emodin*



*Rheine*

In Vitro Ames +

Ames -

In Vivo ?

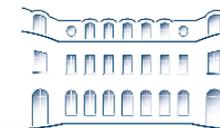
Micronucleus - Carcino -

AE present in plant extracts should be considered as an in vivo genotoxin and this property should be taken into account in the risk assessment for human exposure.

F. Nesslany et al Mutat Res 2009 Aug;678(1):13-9.



## LES PRODUITS « NATURELS »

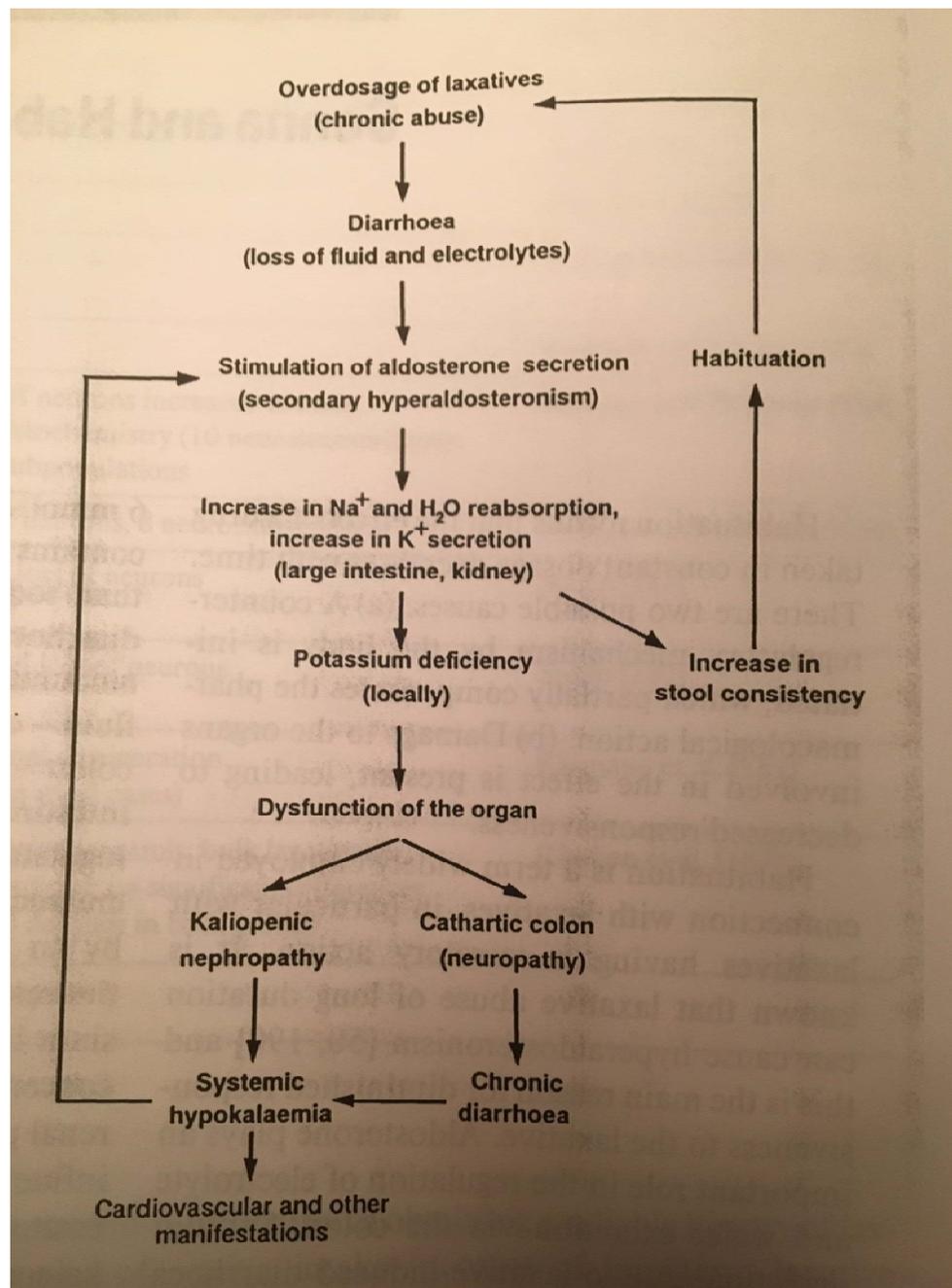


Fondation de la Maison de la Chimie

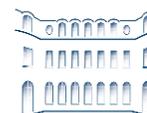
### LE RÈGNE VÉGÉTAL

→ Effets à long terme des anthraquinoniques :

- Hypokaliémie
- Retentissement cardiaque



Fondation de la Maison de la Chimie



Fondation de la Maison de la Chimie

## Extrait hydro-alcoolique de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*)

→ **Proposé en complément de régimes amaigrissants**

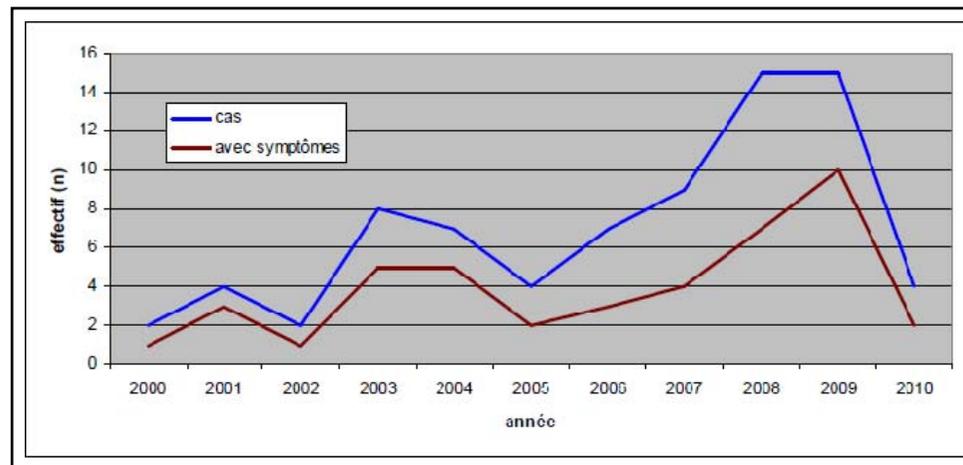
- Thé vert est constitué par la feuille jeune non fermentée
- Les feuilles de thés contiennent des catéchines en particulier le  $-(-)$ -épigallocatechine 3-gallate (EGCG).



Cas d'**atteinte hépatique** ont été recensés chez des patients recevant EXOLISE®. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100.000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement.

## Extrait hydro-alcoolique de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*)

Etude rétrospective des cas d'exposition recensés entre 2000 et 2010 par les centres antipoison et de toxicovigilance



Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition (2010)

Recensement 1 quarantaine de **cas d'hépatite** reliés avec une imputabilité plus ou moins forte à la consommation de thé vert présent dans des médicaments et des compléments alimentaires (**2 ont nécessité une transplantation hépatique**)

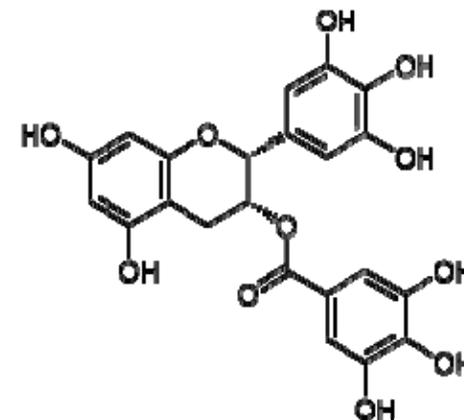
F Nesslany



Fondation de la Maison de la Chimie

## Extrait hydro-alcoolique de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*)

- Les effets hépatotoxiques ont été expérimentalement reliés à la présence de l'EGCG.
- Des conditions comme la répétition des doses et surtout le **jeûne** peuvent multiplier cette biodisponibilité par un facteur de 5 à 10.
- Teneurs en EGCG varient en fonction du climat, de la saison, des pratiques horticoles, de la variété, de la maturité et de l'origine géographique du théier, de la période de récolte, de l'âge de la feuille, du degré de fermentation et du type d'extraction réalisée.



**Plus importantes dans le thé vert après extraction hydro-alcoolique**

*E. Lecumberri-Lima, V. Granci, F. Cai, Y.M. Dupertuis, R. Miralbell, C. Pichard  
Cahiers de nutrition et de diététique. Vol 46 - N° S1. P. S124 - décembre 2011*



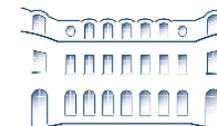
Fondation de la Maison de la Chimie

## Extrait hydro-alcoolique de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*)

- Le 4 avril 2003 : Après avis de la CNPV, l'Afssaps a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique EXOLISE®.
- Décision pour extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert.
- Cette décision ne s'applique pas aux autres médicaments composés de thé vert (extrait hydro-alcoolique faible, extrait aqueux et poudre de feuille) autorisés en France.
- Elle ne remet pas en question l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation.



# Autre effet potentiel : L'ANEMIE



Fondation de la Maison de la Chimie

## CASE REPORT

# Iron deficiency anemia due to excessive green tea drinking

Frank S. Fan

Section of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Ministry of Health and Welfare Changhua Hospital, Chang-Hua County, Taiwan

### Correspondence

Frank S. Fan, Department of Administration,  
Ministry of Health and Welfare Changhua  
Hospital, 80, Sec. 2, Chung-Jeng Rd, Pu-shin  
Township, Chang-Hua County, Taiwan.  
Tel: 886-4-8298686 ext 8802;  
Fax: 886-4-8299962;  
E-mail: [fantast.fan@msa.hinet.net](mailto:fantast.fan@msa.hinet.net)

### Key Clinical Message

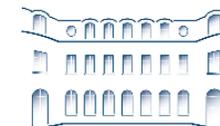
Tea interferes with iron absorption and can lead to iron deficiency anemia when consumed in large quantities. The rechallenge effect of green tea on anemia in a middle-aged man emphasizes the potential causal role of this beverage. Lifestyle and dietary habits are important diagnostic considerations in diseases of this type.



## MENU 100% Naturel



- L'Apéritif à base de plantes
- La salade d'entrée
- La pizza végétarienne
- Le plateau de fromages
- Dessert à base de biscuits de Noël



Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

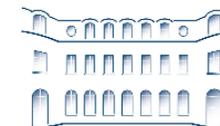
### LE RÈGNE VÉGÉTAL

Un apéritif naturel à base de plantes

L'absinthe



# LES PRODUITS « NATURELS »



Fondation de la Maison de la Chimie

## LE RÈGNE VÉGÉTAL

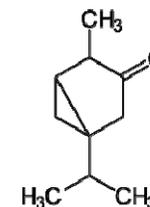
Un apéritif naturel à base de plantes

L'absinthe



Zola, Verlaine, Van Gogh, Degas...

- *Thuyone* • Effets dévastateurs sur le SNC
- *Alcool*



**REGULATION (EC) No 1334/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL**  
**of 16 December 2008**

**on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC**

(Text with EEA relevance)

Name of the substance	Compound food in which the presence of the substance is restricted	Maximum level mg/kg
Thujone (alpha and beta)	Alcoholic beverages, except those produced from Artemisia species	10
	Alcoholic beverages produced from Artemisia species	35
	Non-alcoholic beverages produced from Artemisia species	0,5



# LA SALADE DE SOJA



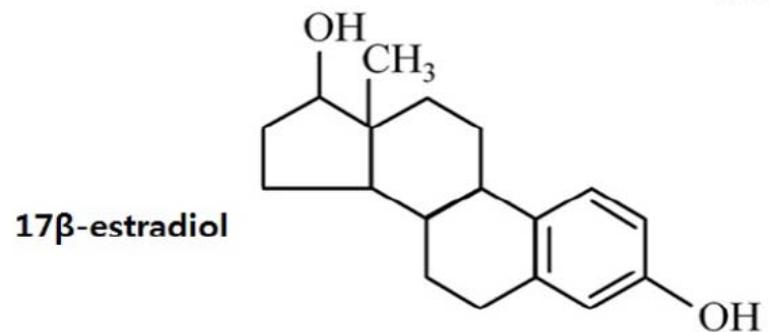
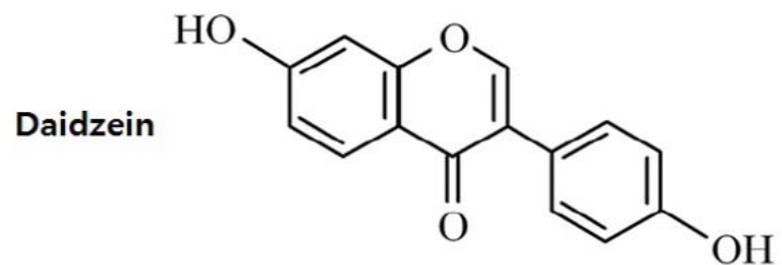
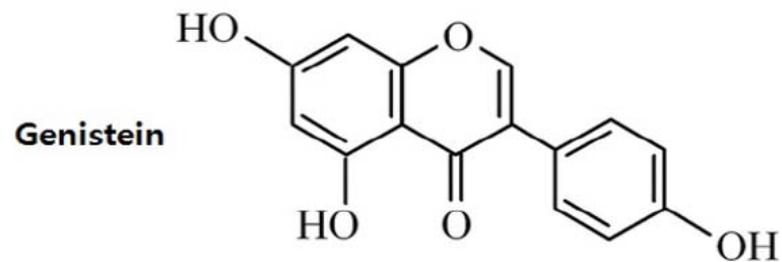
Hormone biologique

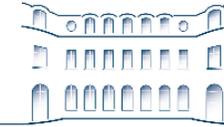


PERTUBATEUR ENDOCRINIEN NATUREL



Fondation de la Maison de la Chimie





Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

### LE RÈGNE VÉGÉTAL

Une pizza saupoudrée d'herbes et d'aromates

L'estragon



→ Génotoxique In Vitro

→ Evaluation du risque



## Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/gentox](http://www.elsevier.com/locate/gentox)  
Community address: [www.elsevier.com/locate/mutres](http://www.elsevier.com/locate/mutres)



### Risk assessment of consumption of methylchavicol and tarragon: The genotoxic potential *in vivo* and *in vitro*

Fabrice Nesslany<sup>a,b</sup>, Dominique Parent-Massin<sup>c</sup>, Daniel Marzin<sup>a,b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

<sup>b</sup> IPL, F-59000 Lille, France

<sup>c</sup> Laboratoire de Toxicologie Alimentaire et Cellulaire EA 3880, Université Européenne de Bretagne - Université de Bretagne Occidentale (UEB-UBO),  
6 Av. Victor Le Gorgeu CS93837, 29238 Brest Cedex 3, France

<sup>d</sup> UDSL, EA 2690, F-59000 ville, France

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 3 June 2009

Received in revised form 19 October 2009

Accepted 30 October 2009

Available online 11 November 2009

##### Keywords:

Tarragon

Methylchavicol

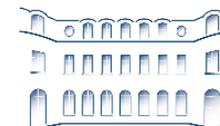
Estragole

Genotoxic

Risk assessment

#### ABSTRACT

Methylchavicol (or estragole), a natural flavouring substance present in tarragon, was confirmed as a genotoxic chemical in the *in vitro* UDS test in cultured rat hepatocytes and in the *in vivo* UDS test in hepatocytes of exposed rats. Deep-frozen tarragon was clearly less genotoxic than methylchavicol at equivalent dose levels, and desiccated tarragon was negative. Both forms of tarragon tested *in vitro* have the ability to decrease significantly the genotoxicity of methylchavicol added to the culture medium at concentrations  $\leq 10 \mu\text{M}$  for deep-frozen and  $\leq 55 \mu\text{M}$  for desiccated tarragon. The decrease may be attributed to antimutagenic properties of tarragon leaves and/or to adsorption of methylchavicol, which would decrease its bioavailability. Desiccated tarragon powder was not genotoxic in the *in vivo* UDS test when administered up to the maximum dose of 6.25 g/kg bw (18.75 mg/kg bw of methylchavicol). *In vivo*, desiccated tarragon did not show antimutagenic properties, because it did not decrease the genotoxicity of methylchavicol added at high concentrations.

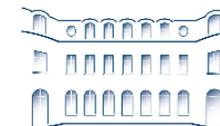


---

Fondation de la Maison de la Chimie

---

Considering the low exposure level at the maximum daily tarragon consumption, the rapid detoxification and excretion in humans and the no-genotoxic-effect-level of methylchavicol by the oral route when given to rats as tarragon leaves, a high margin of exposure exists. We can conclude that tarragon consumption presents no genotoxic risk to humans.



Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

### LE RÈGNE VÉGÉTAL

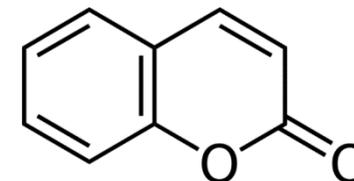
Un arôme naturel pour parfumer les gâteaux ...

La coumarine extraite de la cannelle



Comme toujours lors de l'évaluation du risque des produits naturels, **connaitre la provenance** Cannelle de Ceylan (*C zeylanicum*) vs Casse (*Cassia cinnamon*)

Coumarine, un arôme naturel



→ DJA Fixée par L'EFSA

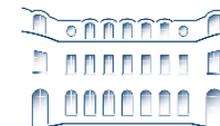
**REGULATION (EC) No 1334/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL**

**of 16 December 2008**

**on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC**

**(Text with EEA relevance)**

Name of the substance	Compound food in which the presence of the substance is restricted	Maximum level mg/kg
Coumarin	Traditional and/or seasonal bakery ware containing a reference to cinnamon in the labelling	50
	Breakfast cereals including muesli	20
	Fine bakery ware, with the exception of traditional and/or seasonal bakery ware containing a reference to cinnamon in the labelling	15
	Desserts	5

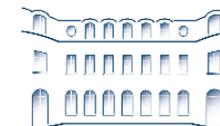


Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

### LE RÈGNE ANIMAL





Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

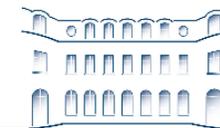
### LE RÈGNE ANIMAL

Risque bactériologique (long terme)

Syndrome de Creutzfeldt-Jakob



## LES PRODUITS « NATURELS »



Fondation de la Maison de la Chimie

### LE RÈGNE ANIMAL

Risque bactériologique, virologique (long terme)

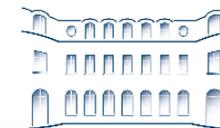
Syndrome de Creutzfeldt-Jakob

Risque « chimique »

Exemple: le lait

- Syndrome des buveurs de lait → « Syndrome de Burnett »
  - Modification hydro-électrolytique
  - Hypercalcémie, alcalose, insuffisance rénale

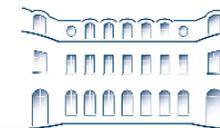
Recrudescence des cas en raison du recours aux suppléments de calcium (carbonate de calcium) dans la prévention de l'ostéoporose



Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

### LE RÈGNE MINÉRAL



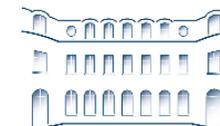
Fondation de la Maison de la Chimie

## LES PRODUITS « NATURELS »

### LE RÈGNE MINÉRAL

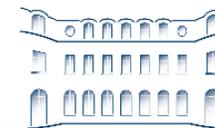
Traitement des troubles gastriques par l'utilisation de « sous-nitrate de Bismuth »

- $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$
- Symptomatologie long terme
- Mécanisme:
  - Absorption intestinale (solubilisation)
  - Passage systémique
  - Accumulation au niveau du tissu nerveux



Fondation de la Maison de la Chimie

# LES CONTAMINANTS NATURELS DES PRODUITS NATURELS



Fondation de la Maison de la Chimie

# LES CONTAMINANTS NATURELS DES PRODUITS NATURELS

LES PLUS REDOUTABLES : LES MYCOTOXINES

**Tableau 1 : Mycotoxines et moisissures productrices associées retrouvées en alimentation humaine et/ou animale**

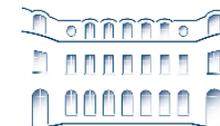
	<b>Mycotoxines</b>	<b>Principales moisissures productrices</b>
<b>Mycotoxines réglementées ou en cours de réglementation</b>	Aflatoxines B1, B2, G1, G2	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. nomius</i>
	Ochratoxine A	<i>Penicillium verrucosum</i> , <i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Aspergillus carbonarius</i>
	Patuline	<i>Penicillium expansum</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> <i>Byssochlamys nivea</i>
	Fumonisines B1, B2, B3	<i>Fusarium verticillioides</i> , <i>F. proliferatum</i>
	Trichothécènes (groupes A et B)	<i>Fusarium langsethiae</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>F. acuminatum</i>
	Zéaralénone	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> <i>F. crookwellense</i> .
	Alcaloïdes d'ergot (dit ergot du seigle)	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. paspali</i> , <i>C. africana</i> , <i>C. fusiformis</i>

Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale  
AFSSA Mars 2009

**Tableau 2 : Effets des principales mycotoxines et mécanismes d'action cellulaires et moléculaires identifiés**

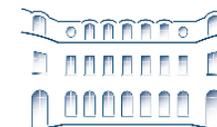
<b>Toxine</b>	<b>Effets</b>	<b>Mécanismes d'action cellulaires et moléculaires</b>
<b>Aflatoxine B1 + M1</b>	Hépatotoxicité Génotoxicité Cancérogénicité Immunomodulation	Formation d'adduit à l'ADN Peroxydation lipidique Bioactivation par des cytochromes P450 Conjugaison aux Glutathion-transférases
<b>Ochratoxine A</b>	Néphrotoxicité Génotoxicité Immunomodulation	Impact sur la synthèse des protéines. Inhibition de la production d'ATP Détoxification par les peptidases
<b>Patuline</b>	Neurotoxicité Mutagenèse <i>in vitro</i>	Inhibition indirecte d'enzymes
<b>Trichothécènes (groupes A et B)</b>	Hématotoxicité Immunomodulation Toxicité cutanée	Induction de l'apoptose sur progéniteur hématopoïétique et cellules immunitaires Impact sur la synthèse des protéines Altération des immunoglobulines
<b>Zéaralénone</b>	Fertilité et Reproduction	Liaison aux récepteurs œstrogéniques Bioactivation par des déshydrogénases Conjugaison aux glucuronyltransférases
<b>Fumonisine B1</b>	Lésion du système nerveux central Hépatotoxicité Génotoxicité Immunomodulation	Inhibition de la synthèse de céramide Altération du rapport sphinganine/sphingosine Altération du cycle cellulaire

Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale  
AFSSA Mars 2009



Fondation de la Maison de la Chimie

# INTERACTIONS PRODUITS NATURELS ET MÉDICAMENTS



# INTERACTIONS PRODUITS NATURELS ET MÉDICAMENTS

## LE PAMPLEMOUSSE

### Bienfaits nutritionnels

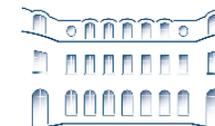
- Antioxydant, apport de vitamines...

**Mais** chez les patients traités par les molécules suivantes:

- Molécules métabolisées par le CYP3 A4 (Inhibiteurs calciques, Anti-rejets ...)
- → Interactions entraînant le déséquilibre du traitement par inhibition enzymatique
- Mécanisme de l'interaction
  - Naringin: dérivé flavonoïde → inhibition du CYP3A4 (et du CYP1A2 )

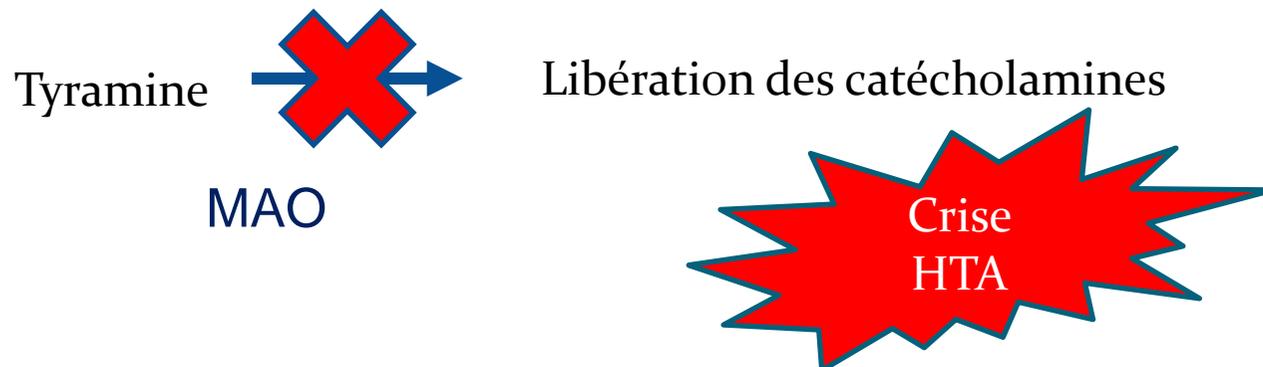
## MILLEPERTUIS

→ Interactions médicamenteuses entraînant le déséquilibre de certains traitements par induction enzymatique



## INTERACTIONS PRODUITS NATURELS ET MÉDICAMENTS

- Fromages (Mais aussi sauce soja, poissons marinés...) et IMAO



- AVK et nourriture:

Choux, épinards, asperges (riches en Vit K):  Effet



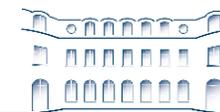
« *La maison jaune* »



*T.C. Lee, Van Gogh's vision, Digitalis intoxication ?  
Journal of the American Medical Association, 8, 727 (1981)*



## CONCLUSION



Fondation de la Maison de la Chimie

- Une évaluation **complète** du risque est indispensable quelque soit l'origine de la molécule
- Tenir compte des interactions potentielles « Produits naturels-médications allopathiques »
- Respect des doses, de la durée d'utilisation et de la voie d'administration
- Connaitre les populations cibles  
Adultes, nourrissons, enfants, femmes enceinte ou allaitante, personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques...

Merci de votre attention