

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES FIGURES.....	20
GLOSSAIRE DES TERMES BOTANQUES.....	22
INTRODUCTION	23
I. GENERALITES SUR LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES.....	25
A. NAISSANCE ET EVOLUTION DES CA	25
B. DEFINITIONS ET LEGISLATION	28
B.1. Définition européenne	29
B.2. Définition française	29
B.3. Différence entre CA et médicament	30
B.4. Complément alimentaire ou supplément alimentaire ?.....	32
B.5. Nouveaux aliments : « novel food »	33
C. COMPOSITION DES CA	34
C.1. Ingrédients d'origine végétale	35
C.1.1. Plantes autorisées dans les CA	35
C.1.2. Particularité des plantes médicinales dans les CA	41
D. VALEURS NUTRITIONNELLES DE REFERENCE DES CA	42
D.1. Teneurs maximales admises dans les CA	43
D.2. Teneurs minimales autorisées dans les CA.....	45
E. FORMES GALENIQUES	45
F. ETIQUETAGE DES CA	46
F.1. Réglementation.....	46
F.2. Mentions obligatoires de l'étiquetage.....	47
F.3. Allégations.....	50
F.3.1. Définition	50
F.3.2. Autorisation.....	52
F.3.3. Cas particulier des CA à base de plantes	53
G. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET REGLES D'HYGIENE.....	54
H. TELEICARE.....	54
I. NUTRIVIGILANCE	55
J. ADULTERATION DES CA	57
J.1. Contrôles de la DGCCRF	57
J.2. Contrôles de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)	61
K. MARCHE DES CA	62
L. OBSERVATOIRE ET STATISTIQUES	63

II. PLACE DES PLANTES MEDICINALES DANS LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES,	
EXEMPLE : <i>MAGNOLIA OFFICINALIS</i>	66
A. ETUDE BOTANIQUE	67
A.1. Systématique et nomenclature	67
A.2. Distribution géographique	69
A.3. Description botanique.....	71
A.4. Description de la drogue selon les Pharmacopées européenne et chinoise	73
A.4.1. Pharmacopée européenne	73
A.4.1.1. Ecorce séchée.....	74
A.4.1.2. Fleur.....	76
A.4.2. Pharmacopée chinoise	76
A.5. Usage traditionnel et mode de préparation	77
A.5.1. Emplois et mode de préparation de l'écorce de <i>M. officinalis</i> selon la MTC	78
A.5.2. Emplois et mode de préparation des fleurs selon la MTC	79
A.5.3. Usages et emplois dans d'autres pays.....	79
B. ETUDE CHIMIQUE DE L'ECORCE SECHEE DE <i>M. OFFICINALIS</i>	81
B.1. Lignanes et composés apparentés	81
B.2. Phénols et lignanes inclassables	83
B.3. Alcaloïdes	84
B.4. Stéroïdes	86
B.5. Autres composants.....	87
C. ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'ECORCE DE <i>M. OFFICINALIS</i>	87
C.1. Propriétés pharmacologiques de l'écorce de <i>M. officinalis</i>	87
C.1.1. Etude des effets pharmacologiques de l'extrait de l'écorce de <i>M. officinalis</i>	87
C.1.2. Propriétés pharmacologiques des molécules isolées à l'état pur de l'écorce de <i>M. officinalis</i>	91
C.2. Métabolisme et pharmacocinétique	109
C.3. Interactions médicamenteuses	109
C.4. Limites et risques.....	110
D. <i>M. OFFICINALIS</i> : QUELLE PLACE DANS LES CA FRANÇAIS ?	112
III. EXEMPLES D'ACCIDENTS SURVENUS LORS DE LA PRISE DE COMPLEMENTS	
ALIMENTAIRES A BASE DE PLANTES.....	114
IV. CONCLUSION.....	116
V. BIBLIOGRAPHIE.....	118
VI. SITOGRAFIE	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE: Antigène carcinoembryonnaire.

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

AESA: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.

AEM: Agence Européenne du Médicament.

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

ANC: Apport Nutritionnel Conseillé.

ANSES: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail.

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

APG IV: Angiosperm Phylogeny Group – 4^{ème} édition.

ARS: Agence Régionale de Santé.

AS: Apport Satisfaisant.

BNM: Besoin Nutritionnel Moyen.

BPCO: Bronchoneumopathie Obstructive.

CA: Complément (s) Alimentaire (s).

CFDA: Chinese Food and Drug Administration.

CITES: Convention du commerce International au sujet des Espèces de faune et de flore Sauvages menacées d'extinction.

CJUE: Cour de Justice de l'Union Européenne.

CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique.

COVID 19: COrona VIRus Disease 2019.

COX: Cyclooxygénase.

CSHPF: Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

CSP: Code de Santé Publique.

CYP: Cytochrome P.

DHEA: Déhydroépiandrostérone.

DGCCRF: Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

DGS: Direction Générale de la Santé.

DNRED: Direction Nationale des Recherches et du Renseignement Douanier.

EFSA: European Food Safety Authority.

EMA: European Medicines Agency.

FranceAgriMer : Etablissement national des produits de l'agriculture et de la Mer.

HACCP: Hazard Analysis and Critical Control point (Système d'analyse de risque point critique).

HE: Huile (s) Essentielle (s).

HPST: Hôpital Patient Santé Territoire.

IL: Interleukine.

iNOS: inductible Nitric Oxyde Synthase.

IR: Intervalle de Référence

LSS: Limite Supérieure de Sécurité.

MTC: Médecine Traditionnelle Chinoise.

NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate.

OCLAESP: Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique.

PNNS: Programme National Nutrition Santé.

PPAR: Peroxisome Proliferator-activated Receptor.

PRP: Programme prérequis.

Quid: Guide pour la mise en œuvre de la déclaration quantitative des ingrédients.

REFIT: Regulatory Fitness and Performance Programme.

RNP: Référence Nutritionnelle pour la Population.

SNDJ: Service National de la Douane Judiciaire.

Synadiet : syndicat des fabricants de CA),

TNF- α : Tumor Necrosis Factor.

UCP: Uncoupling protein.

UE: Union Européenne.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Frontière entre aliment, CA et médicament (réalisation personnelle de l'auteur).	32
Tableau 2: Matières végétales autorisées ou non autorisées dans les CA selon les textes législatifs.....	40
Tableau 3: Modèle illustrant un exemple de plante autorisée par l'arrêté du 24 juin 2014.	42
Tableau 4: Quantités maximales autorisées par apport journalier recommandé et fixées par l'arrêté du 26 septembre 2016, concernant la caféine, la carnitine, la créatine et le lycopène.	44
Tableau 5: Résumé des statistiques concernant le marché français des CA entre 2010 et 2019 d'après Synadiet.	63
Tableau 6: Résumé des principales informations retenues sur la consommation des CA pendant les deux premières vagues du COVID-19 d'après Synadiet.....	64
Tableau 7: Tendance à la consommation des CA entre 2018 et 2020 d'après Synadiet....	65
Tableau 8: Taxonomie de l'espèce <i>Magnolia officinalis</i> (Site internet n°63).....	67
Tableau 9: Néolignanes présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019).	81
Tableau 10: Oxynéolignanes présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019). ..	83
Tableau 11: Composés phénoliques identifiés dans l'écorce de <i>M. officinalis</i>	83
Tableau 12: Alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019).....	85
Tableau 13: Alcaloïdes aporphiniques et noraporphiniques présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019).	86
Tableau 14: Les autres alcaloïdes présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019).	86
Tableau 15: Stéroïdes présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019).	87
Tableau 16: Quelques propriétés pharmacologiques de différents extraits de l'écorce de <i>M. officinalis</i> (réalisation personnelle de l'auteur).	88
Tableau 17: Propriétés pharmacologiques des phénols et des lignanes extraits de l'écorce de <i>M. officinalis</i> (réalisation personnelle de l'auteur).	92
Tableau 18: Propriétés pharmacologiques anticancéreuses des phénols et des lignanes extraits de l'écorce de <i>M. officinalis</i> (réalisation personnelle de l'auteur).	101

Tableau 19: Quelques exemples d'effets pharmacologiques des alcaloïdes présents dans l'écorce de <i>M. officinalis</i> (réalisation personnelle de l'auteur).....	105
---	-----



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Linus Carl Pauling (1901-1994) d'après Wikipédia (Site internet n°3).....	25
Figure 2: Synthèse simplifiée des grandes lignes de l'histoire des CA (réalisation personnelle de l'auteur).....	28
Figure 3: Exemple d'une HE avec la mention «Complément alimentaire» et le logo Eurofeuille de certification biologique (Photo par Tamimy H.).....	38
Figure 4: HE présentée sous forme de compte-gouttes avec bouchon à ouverture sécurisée (Photos par Tamimy H.).....	38
Figure 5: Quelques exemples de présentations des CA (Photo par Tamimy H.).....	46
Figure 6: Exemple d'étiquetage d'un CA avec les mentions obligatoires (Photo par Tamimy H.).....	49
Figure 7: Résumé des grandes lignes des textes encadrant l'étiquetage selon la source législative.....	50
Figure 8: Exemple d'étiquetage avec à la fois une allégation nutritionnelle et une allégation santé (Photo par Tamimy H.).....	52
Figure 9: Schéma représentant les grandes étapes dans la vie d'un CA (réalisation personnelle de l'auteur).....	55
Figure 10: Schéma représentant le dispositif de nutrivigilance mis en place par l'ANSES (réalisation personnelle de l'auteur).....	57
Figure 11: Graphique illustrant les proportions des produits conformes et non conformes aux réglementations sur l'échantillon de l'étude (réalisation personnelle de l'auteur).....	58
Figure 12: Graphique représentant les types et les pourcentages des mesures correctionnelles prises par la DGCCRF contre les établissements contrôlés (réalisation personnelle de l'auteur).....	59
Figure 13: Graphique représentant l'évolution entre 2014 et 2017 du respect des réglementations concernant les allégations, contrôlées par la DGCCRF (réalisation personnelle de l'auteur).....	60
Figure 14: Graphique illustrant les types d'anomalies touchant les allégations et leur proportion constatée par la DGCCRF au cours du contrôle des sites internet (réalisation personnelle de l'auteur).....	60
Figure 15: Carte de la répartition mondiale des Magnoliaceae (Vernon, 1996).	69

Figure 16: Répartition géographique de l'espèce <i>M. officinalis</i> (Site internet n°67).	70
Figure 17: <i>M. officinalis</i> (Coste, 2015 ; site internet n° 66).	71
Figure 18: Planches botaniques présentant l'écorce de <i>M. officinalis</i> (Luo <i>et al.</i> , 2019, site internet n°69).	71
Figure 19: Fleur de <i>M. officinalis</i> (Coste, 2015 ; Ni <i>et al.</i> , 2020).	72
Figure 20: Fruit de <i>M. officinalis</i> (Commbs, 1997).	73
Figure 21: Ecorce sèche de <i>M. officinalis</i> (Coste, 2015).	74
Figure 22: Dessin servant à l'identification microscopique des éléments composant la poudre de l'écorce de <i>M. officinalis</i> selon la Pharmacopée européenne 10 ^{ème} édition.	75
Figure 23: <i>M. officinalis</i> et son écorce sèche (Xue <i>et al.</i> , 2016).	77
Figure 24: L'honokiol et le magnolol, principaux composants actifs extraits de <i>M. officinalis</i> (Amorati <i>et al.</i> , 2015).	82
Figure 25: Structure chimique de la magnoflorine (réalisation personnelle de l'auteur). ...	86
Figure 26: Cibles pharmacologiques connues de l'honokiol (Banik <i>et al.</i> , 2019).	92
Figure 27: Photos de CA français à base de <i>M. officinalis</i> (Sites internet n° 71, 72, 73, 74)	112

GLOSSAIRE DES TERMES BOTANQUES

(Gatin, 1975 ; Boullard, 1997)

Angiosperme (adj et nf): groupe des plantes à fleurs, structures dans lesquelles siègent les organes reproducteurs.

Anthère (nf): partie terminale de l'étamine constituée généralement de deux thèques renfermant le pollen.

Apex (nm): sommet, pointe.

Carpelle (nm): organe de l'appareil reproducteur femelle de la fleur, composé d'un ovaire, portant les ovules, d'un style et d'un stigmate. L'ensemble des carpelles constitue le gynécée d'une fleur.

Étamine (nm): organe de l'appareil reproducteur mâle de la fleur ; constitué d'un filet, et d'une anthère au sommet.

Limbe (nm): partie large et aplatie d'une feuille, prolongeant le pétiole.

Parenchymes (nm): tissus le plus abondant dans les plantes. Il est formé de cellules remplissant de nombreuses fonctions physiologiques.

Pédoncule (nm) : axe principale d'une inflorescence, portant les fleurs, puis dans un second temps les fruits.

Péricarpe (nm): enveloppe du fruit résultant de la transformation de la paroi de l'ovaire, et dont le rôle est la protection de la/des graine (s) de la plante.

Pétiole (nm): pièce foliaire reliant le limbe et la tige.

Pubescent (adj): couvert de duvet ou de poils fins.

Stigmate (nm): extrémité libre et terminale d'un ou de plusieurs carpelles soudés. Le stigmate est destiné à la capture du pollen tout en étant le lieu de sa germination.

Style (nm): partie amincie et de longueur variable du carpelle, reliant l'ovaire en bas au stigmate en haut.

Tépale (nm): pièce du périanthe, quand celui-ci n'est pas différencié en corolle et calice.

Verticille (nm): ensemble d'organes de même nature (feuilles, fleurs...), insérés en cercle autour d'un axe, au même niveau.

INTRODUCTION

Depuis les prémices de l'humanité, l'homme a puisé dans son environnement pour assurer ses besoins vitaux et confectionner les outils nécessaires à son confort. Le règne végétal constitue, ainsi, une source diversifiée de matières comestibles, mais aussi de remèdes et d'objets d'usage quotidien.

En explorant les différentes plantes présentes dans la nature, l'homme a appris à les trier, à les utiliser en l'état ou transformées, et à les éviter lorsque leur absorption semblait dangereuse. De cela est née la notion de « l'identité de la plante », une clé qui permet de sécuriser la consommation, d'éviter la toxicité et d'élargir le savoir sur la matière.

Cet art fut petit à petit transcrit en textes, citons comme exemple le premier manuscrit Sumérien, datant de 3000 ans avant Jésus Christ et qui traitait déjà de l'usage de décoctions filtrées de chanvre, de thym, de saule et de myrte (Site internet n°1).

Le savoir concernant les effets de l'usage des plantes s'est développé au fil du temps et le concept de toxicité est devenu une priorité. Des textes encadrant la vente et la consommation sont apparus. Ainsi, Nicolas Lémery, chimiste Français, a publié en 1697 la pharmacopée universelle, puis sont nés le métier d'herboriste en 1767, et celui d'apothicaire dix ans plus tard (Site internet n°1).

Parallèlement à l'évolution du statut des plantes, la médecine moderne a connu une révolution grâce au développement de l'industrie pharmaceutique. La nature n'était plus la seule source pour se soigner. Les nouvelles techniques en chimie ont ouvert la voie de synthèses inédites et complexes de molécules pouvant traiter des maladies, décrites jusque-là, comme incurables.

Néanmoins, avec la mondialisation et l'accès facilité de l'ensemble des populations à l'information *via* internet, l'aspect « artificiel » et « chimique » des médicaments, et leurs éventuels effets indésirables ont créé une vague de tendances, incitant au retour au naturel et à l'entretien de sa santé avec les moyens les plus sains possibles. Cet engouement, révélé par un comportement d'automédication, a conduit les industriels à intégrer des plantes dans de nombreux produits, notamment les compléments alimentaires (CA).

Une adaptation législative s'est parallèlement mise en place, au vu de la confusion constatée entre médicaments et CA, surtout ceux contenant des plantes.

En effet, contrairement au médicament qui vise à traiter ou diagnostiquer une pathologie spécifique, le CA sert, en premier lieu, à compléter un régime nutritionnel normal et soutenir les fonctions physiologiques. La subtilité réside dans la présentation similaire pouvant induire en erreur les consommateurs, et la composition qui peut faire basculer le produit, par exemple, d'une définition à l'autre par un simple dosage.

Pour bien tracer les lignes, les réglementations européenne et française ont abordé le sujet sous plusieurs angles. Une liste restrictive de plantes pouvant être administrées dans les CA a vu le jour en France le 24 juin 2014 sous le nom de « l'arrêté plantes » (Site internet n°2).

Or, il s'avère que des ambiguïtés d'interprétation peuvent avoir lieu, du fait de l'intégration de plantes comportant des composants ayant la mention « à surveiller ».

Ce travail de thèse, consiste dans une première partie à reprendre les conditions qui régissent le domaine des CA, en particulier ceux contenant des plantes, et à confronter ces données à la liste proposée par le texte de loi, afin d'arriver à une conclusion objective replaçant la sécurité de la consommation en tête des priorités.

Puis dans une seconde partie, nous illustrons la problématique posée par l'utilisation des plantes médicinales des CA en prenant l'exemple de *Magnolia officinalis*. Cette plante chinoise qui est utilisée historiquement en thérapeutique, et qui est inconnue de la culture européenne et française, est actuellement disponible facilement sur le marché des CA français.

Enfin dans une troisième partie nous rapportons quelques exemples d'accidents rencontrés lors de la prise de CA.

I. GENERALITES SUR LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES

L'être humain a toujours mis à profit ses capacités intellectuelles afin d'améliorer et de perfectionner son environnement. Que cela concerne la beauté, la santé, la nutrition ou l'environnement de vie, l'histoire de nos ancêtres est riche en évolutions impressionnantes et cela même quand les outils fournis par la nature étaient très primaires.

Actuellement, la prise de conscience relative à l'importance de la santé dans un monde dépassé par la technologie et l'industrie, a donné lieu à un nouveau centre d'intérêt dédié à la nature et ses bienfaits. Nous assistons alors, à une rééducation comportementale menant à la sélection minutieuse d'une alimentation, la plus saine et équilibrée possible. Les domaines de la production biologique et des CA ont été l'objet, au cours de ces dernières années, d'une attention particulière et ont connu un développement considérable.

Dans ce chapitre, nous aborderons les CA sur le plan historique, scientifique, et réglementaire.

A. Naissance et évolution des CA

C'est aux Etats-Unis, au courant des années 70, que le début de l'histoire des CA alimentaires a été tracé pour la première fois par Linus Pauling, chimiste et physicien américain, inventeur et introducteur du concept de la «juste dose». Une nouvelle science a pu voir le jour, à savoir de la nutrition orthomoléculaire. Linus a présenté au monde son principe de: « *soulager les personnes par un apport optimal de substances naturellement présentes dans la nature* » (Site internet n°11).

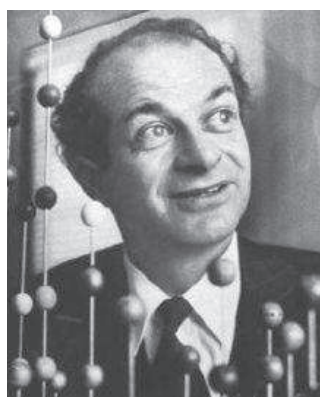


Figure 1: Linus Carl Pauling (1901-1994) d'après Wikipédia (Site internet n°3).

Une décennie plus tard, la tendance a gagné le marché français. Une grande marque de CA s'est implantée en pharmacie. Cela a commencé par la commercialisation de gélules

contenant une seule plante par spécialité (nécessitant une autorisation de mise sur le marché : AMM), puis contenant des mélanges de plantes (sans AMM) (Site internet n°11).

En 1987, les premiers CA ont été mis en vente en dehors du monopole pharmaceutique. Cela concernait d'un côté les grandes surfaces commerciales, mais surtout les «boutiques de régime» du réseau de produits dits biologiques (Site internet n°11).

Ensuite, le déremboursement des vitamines et des minéraux (Site internet n°4), a induit une réelle vague de croissance au sein du marché français. C'est comme cela qu'ont été révélés d'un côté le grand flou réglementaire relatif à ce nouveau domaine et de l'autre, le besoin d'un statut particulier encadrant les produits de complémentation alimentaire. L'ambiguïté de la définition a mis les distributeurs en difficulté. Une grande partie des laboratoires ont dû avoir affaire à la justice pour « tentative d'exercice illégal de la pharmacie » (Site internet n°11).

En 1996, la crise sanitaire et socioéconomique secondaire à l'épidémie de la «vache folle» a imposé au niveau européen des contrôles plus stricts des gélules de vitamines et/ou de minéraux à base de gélatine bovine. Au niveau national le premier décret traitant des CA a été rendu public le 15 avril 1996. Ces compléments sont ainsi reconnus comme des «produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers» (Jaffiol *et al.*, 2011, site internet n° 11).

Afin de suivre le développement croissant et la diversification importante de la composition des CA, l'Union européenne a émis, le 10 juin 2002, une directive (2002/46/CE) pour élargir leur définition, et y intégrer les plantes ainsi que d'autres substances dites « à buts physiologiques ». Ceci a enfin donné naissance à un statut juridique spécifique, sortant ces produits de leur soumission au droit commun des aliments et aux dispositions du droit de la consommation (Sites internet n°5, 11).

La transposition de cette directive dans la législation française a été effectuée quatre ans plus tard : le 20 mars 2006. Le premier décret d'application a été publié (2006-352), exigeant une procédure d'AMM pour chaque produit destiné à être commercialisé. Les dossiers devaient être déposés à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) suivant deux possibilités (Site internet n°6):

- Par simple notification: pour les substances ayant déjà fait l'objet d'une autorisation d'emploi dans les denrées ou les CA , selon l'article 15,
- Par procédure de reconnaissance mutuelle entre les états: pour les préparations non autorisées en France mais ayant déjà eu un agrément dans d'autres états membres , selon l'article 16.

L'article 17 du même arrêté, a traité les « novel food », nouveaux aliments étrangers à la pratique traditionnelle européenne et importés d'autres civilisations.

Le 9 mai 2006, un autre arrêté s'est ajouté au chapitre des nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA. Celui-ci a érigé une liste positive des différentes formes de vitamines et de minéraux, et leurs doses journalières maximales correspondantes. Tout élément ne faisant pas partie de ce document, n'était plus automatiquement autorisé (Site internet n°7).

Les décrets n°2008-841 et 2008-839 du 22 août 2008 ont toutefois libéré 148 plantes du monopole pharmaceutique (Sites internet n°8, 9).

L'attribution d'une « fonction » ou d'un « bienfait » à un ou plusieurs ingrédients devait aussi être contrôlée. Le 14 juin 2012 : le journal officiel de l'Union européenne a communiqué une liste de 222 allégations de santé autorisées, approuvant une reconnaissance officielle de l'action bénéfique des vitamines, minéraux et de certaines substances (Sites internet n°10, 11).

L'arrêté «plantes», qui concerne tous les CA à base de végétaux, a été communiqué le 24 juin 2014 et répertorie plus de 400 plantes autorisées (Site internet n°11).

Le schéma suivant résume les points forts de l'histoire des CA :

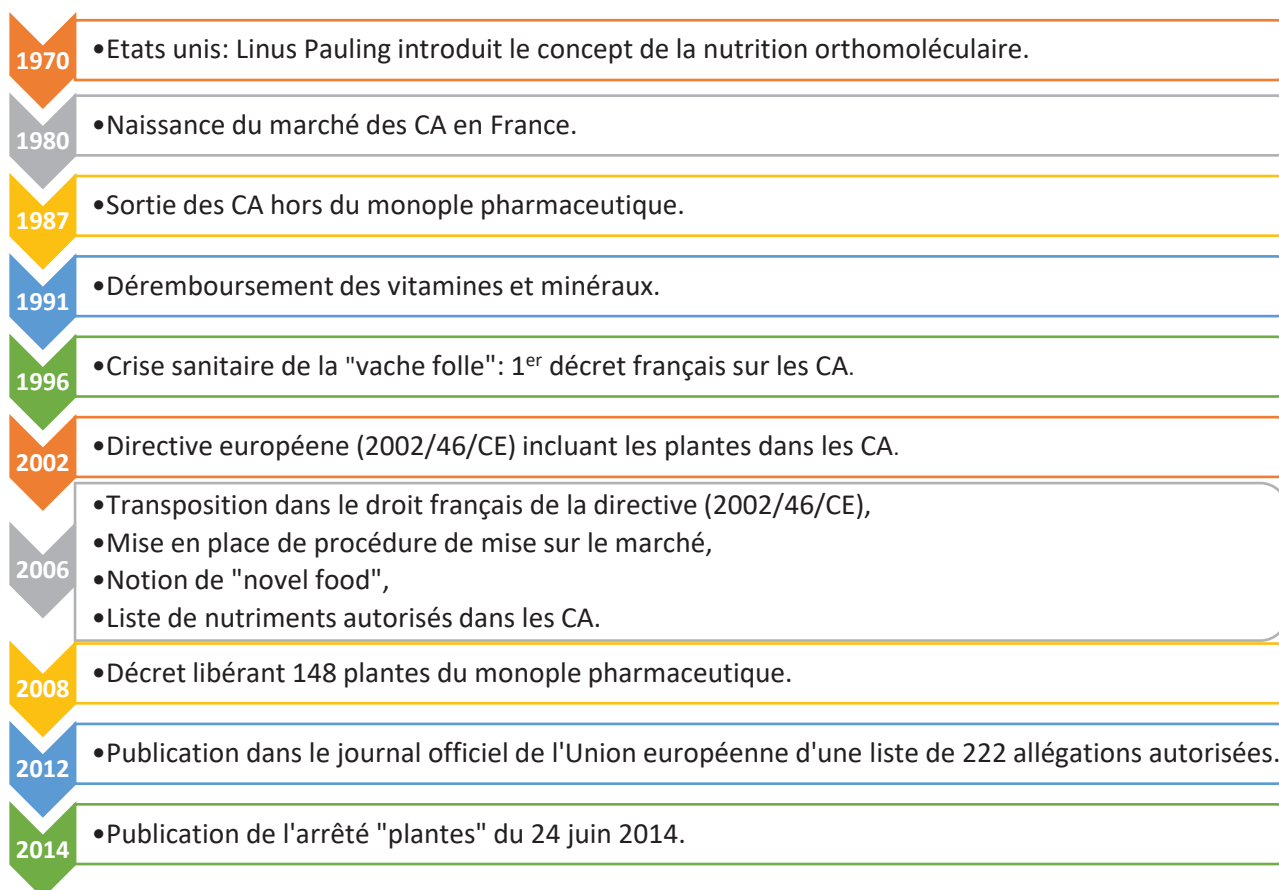


Figure 2: Synthèse simplifiée des grandes lignes de l'histoire des CA (réalisation personnelle de l'auteur).

B. Définitions et législation

En France, la définition des CA ainsi que l'ensemble des critères juridiques les encadrant, relève de deux niveaux :

- **Un niveau européen** : Publication de directives et règlements européens.
- **Un niveau national** :
 - Emission de textes réglementaires nationaux ou transposés à partir des législations européennes,
 - La DGCCRF : Administration assurant la sécurité de la consommation et la protection économique des consommateurs (Site internet n°12),
 - L'ANSES : Organisme adoptant plusieurs missions dont l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments (Site internet n°13).

Bien qu'il soit fortement conseillé de les suivre, les recommandations émises par les instances administratives ne sont pas opposables juridiquement, et sont classées sous

l'intitulé « soft law ». Elles permettent de faire évoluer la réglementation avec plus de souplesse en comparaison avec les lois qui sont longues à être rédigées puis votées (Site internet n°14).

Il existe une hiérarchisation concernant la valeur des différentes catégories de textes de loi. En effet, la législation européenne prévaut toujours sur celle nationale (Site internet n°14).

B.1. Définition européenne

Selon la **directive 2002/46/CE du 10 juin 2002** (Site internet n°15): les compléments alimentaires sont :

- 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 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 ».

Une liste de vitamines et minéraux ainsi que leurs formes chimiques autorisées dans la composition des CA est annexée à cette directive. Elle a été modifiée par la commission du 30 novembre 2009 selon le règlement (CE) n° 1170/2009, et comporte actuellement 13 vitamines et 17 minéraux (Site internet n°16).

B.2. Définition française

En plus de deux autres catégories de produits non couverts par la législation européenne, la définition citée ci-dessus, a été reprise et transposée dans le droit français par le **décret 2006-352 du 20 mars 2006** (Site internet n°6):

- ❖ Les substances chimiquement définies, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques (acides aminés, acides gras essentiels...), à l'exception des nutriments et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques, lesquels seraient en effet susceptibles d'être qualifiés de

médicaments, au sens de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique (CSP) (site internet n°17).

- ❖ Les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à **l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques** et destinées à un usage **exclusivement thérapeutique**.

Concernant les CA à base de plantes, les exigences de la directive européenne ont été fixées dans **l'arrêté du 24 juin 2014** qui comporte en annexe une **liste de 540** « *plantes, autres que les champignons, dont certaines parties peuvent être utilisées pour des préparations de plantes et les conditions applicables aux CA contenant ces préparations de plantes* » (Site internet n°2).

Beaucoup plus restrictive que la liste prévisionnelle et commune à la Belgique, à la France et à l'Italie, la liste dite « **liste BelFrIt** », a été publiée par la DGCCRF, et énumère **un millier d'espèces végétales** (Site internet n°18).

Le 26 septembre 2016, un autre arrêté a vu le jour, précisant une **liste positive de substances à but nutritionnel ou physiologique** dont des molécules **d'origine végétale**. Liste encore une fois moins développée que celle mise à disposition par la DGCCRF (Sites internet n°19, 20).

B.3. Différence entre CA et médicament

Il est indispensable, lorsqu'on définit les CA, de mettre la lumière sur une ambiguïté qui se pose, à savoir la confusion possible avec le « médicament ».

En effet, les présentations externes semblables, la dispensation sous forme de doses, la présence d'allégations et la disponibilité souvent au sein des mêmes locaux, sont des éléments principaux responsables de ce flou dans la distinction. Cela impose qu'on évoque les différences nettes et sans équivoque entre ces deux produits.

Au sens de **l'article L. 5111-1 du CSP** (Site internet n°17):

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales (définition dite par présentation), ainsi que toute substance ou composition pouvant être

utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger ou modifier** leurs fonctions physiologiques en exerçant une action **pharmacologique, immunologique ou métabolique** (définition dite par fonction).

Cette définition englobe également, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Il existe un cas particulier, lorsqu' un produit répond à la fois à la définition du médicament, prévue au premier alinéa, et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national. Il est, en cas de doute, considéré comme un médicament (Site internet n°17).

Les définitions par fonction et par présentation au sens du CSP, ne sont pas cumulatives, il suffit de répondre à l'une des deux pour être classé sous le statut de médicament. Cela peut expliquer la nuance entre produit purement diététique et produit alimentaire utilisé en repas d'épreuve. Le glucose par exemple, quand il est ingéré dans le contexte du dépistage de diabète, est considéré comme outil diagnostique, l'incluant ainsi dans le cadre de la définition du médicament,

Ou encore une thérapeutique diététique, consistant à la modification du régime alimentaire d'une personne pour stabiliser ou retarder l'introduction de médicaments dans le cadre d'une pathologie chronique.

Le tableau ci-dessous permet d'illustrer les différences clés entre aliment, CA et médicament:

:

Tableau 1: Frontière entre aliment, CA et médicament (réalisation personnelle de l'auteur).

	ALIMENT	COMPLEMENT ALIMENTAIRE	MEDICAMENT
FONCTION	Assurer les besoins énergétiques et nutritionnels dans le cadre d'une alimentation habituelle.	Compléter les apports nutritionnels habituels.	Prévention, diagnostic et traitement des maladies.
POPULATION CIBLE	Toute personne.	Personnes en bonne santé voulant le rester.	Personnes malades.
COMPOSITION	<ul style="list-style-type: none"> • Micronutriments, • Macronutriments, • Plantes alimentaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Micronutriments, • Plantes alimentaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plantes, • Nutriments, • Substances à effet pharmacologique.
DOSE	Portion ou ration alimentaire.	Apport journalier recommandé.	Dose thérapeutique, Posologie.
PRESCRIPTION MEDICALE	Non obligatoire.	Non obligatoire.	Requise pour tout médicament listé.
ALLEGATION	Allégation santé ou nutritionnelle.	Allégation santé ou nutritionnelle.	Indication diagnostique, préventive ou curative.

B.4. Complément alimentaire ou supplément alimentaire ?

Bien que les termes : « complément alimentaire ou complément nutritionnel » et « supplément alimentaire ou supplément nutritionnel » sont généralement employés sans distinction dans l'usage courant et même dans des documentations spécialisées, certaines sources soulignent la différence entre les concepts qu'ils désignent : le complément ne sert qu'à combler une carence, tandis que le supplément est consommé en plus de la dose minimale quotidienne.

D'après l'Académie Nationale de Pharmacie, les CA sont des produits bien définis et caractérisés, destinés à être utilisés en cas d'insuffisance alimentaire ou de déficience, alors que les suppléments alimentaires ne sont pas destinés à compléter une alimentation normale (Site internet n°21).

B.5. Nouveaux aliments : « novel food »

Avec la mondialisation et l'ouverture des frontières aussi bien géographiques qu'économiques, de nouveaux aliments et ingrédients ont pu circuler plus amplement dans le monde et arriver jusqu'à des régions jamais atteintes auparavant. Les populations ne se contentent plus de découvrir de nouvelles cultures, mais se les approprient et les revisitent pour les adapter à leurs habitudes de vie.

Au niveau de l'Union européenne, cet engouement pour ce qui est nouveau, en particulier dans le domaine alimentaire, a été l'objet d'un examen minutieux de la part des autorités afin de faire le tri entre ce qui est sûr à consommer et ce qui peut engendrer des effets plus ou moins graves. La notion de « nouveaux aliments » ou en anglais « novel food » est alors née.

Définis dans le **règlement européen UE 2015/2283**, les « *novel food* » sont des aliments ou des ingrédients dont la consommation était négligeable voire inexistante dans les pays de l'Union européenne avant le 15 mai 1997 (Site internet n°22).

Pour avoir ce statut, il faut répondre à un ou plusieurs des critères suivants (Site internet n°22):

- Posséder une structure moléculaire primaire nouvelle ou modifiée délibérément ;
- Être composé de microorganismes, d'algues ou de champignons, ou être extrait ou produit à partir de ceux-ci;
- Être composé, isolé ou produit à partir de matériaux d'origine minérale;
- Être composé, extrait ou produit à partir de végétaux (à l'exception des pratiques traditionnelles sûres);
- Être composé, isolé ou produit à partir de matière d'origine animale (à l'exception des pratiques traditionnelles sûres);
- Être composé de cultures cellulaires ou tissulaires dérivées de végétaux, d'animaux; de micro-organismes, de champignons ou d'algues, ou produits à partir de celles-ci;

- Résulter d'un procédé de production qui n'était pas utilisé dans l'UE avant le 15 mai 1997 ;
- Être composé de nanomatériaux manufacturés;
- Avoir été utilisé d'une manière exclusive dans des CA, destiné à l'utilisation dans d'autres denrées alimentaires, au sein de l'UE avant 1997 .

Ce règlement n'est pas applicable aux enzymes, aux additifs alimentaires, aux arômes et aux solvants d'extraction, ainsi qu'aux organismes génétiquement modifiés (Site internet n°23).

Un catalogue de « novel food » est disponible et consultable sur le site de la commission européenne. A titre d'exemple les feuilles, écorces et gomme d'*Acacia arabica*, le sélénium et la vitamine B12 extraits d'*Agaricus bisporus*, sont classés en tant que nouveaux aliments (Sites internet n°24, 25).

C. Composition des CA

Tandis que les aliments classiques contiennent une matrice alimentaire, c'est-à-dire des macronutriments tels que les protéines, les glucides, et les lipides, les CA n'en comportent pas. Ils sont plutôt composés d'un ensemble d'ingrédients à effet physiologique et/ou nutritionnel comme les plantes, les minéraux, et d'autres substances.

Selon le **décret du 20 mars 2006**, les ingrédients utilisés dans la production des CA doivent conduire à la fabrication de produits sûrs non préjudiciables à la santé des consommateurs, conformément aux données scientifiques généralement acceptées (Site internet n°6). Ainsi, une liste restrictive de substances autorisées est imposée:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Les nutriments, • Les substances à but nutritionnel ou physiologique, • Les plantes et les préparations à base de plantes, • Autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle, • Les additifs alimentaires, • Les arômes, • Les auxiliaires technologiques. |
|---|

Nous allons aborder par la suite, plus en détails, les plantes et leurs préparations.

C.1.Ingrédients d'origine végétale

Pour adapter l'offre à la demande, les fabricants ont trouvé le moyen d'intégrer les plantes au sein des CA, tout en leur attribuant une touche naturelle et une composition inspirée de sources saines.

Dans le langage industriel, nous parlons alors de **drogue végétale**, définie au sens de la Pharmacopée européenne dans sa 10^{ème} édition comme étant :

Des plantes ou des parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Les algues, champignons et lichens sont également inclus.

Mais il s'avère que certaines de ces drogues peuvent avoir plusieurs vertus leur conférant parfois une caractéristique qui va au-delà de la propriété nutritionnelle: il s'agit du pouvoir traitant.

Pour cela, il est primordial de faire la distinction entre « plantes alimentaires », qui peuvent entrer dans la composition des CA, et « plantes médicinales » à effet exclusivement thérapeutique. Ces dernières sont plutôt employées dans le domaine de la phytothérapie, en dehors de certaines exceptions que nous traitons dans le 3^{ème} chapitre de ce travail.

C.1.1. Plantes autorisées dans les CA

❖ Définition

Pour remplir un rôle physiologique parallèle à une nutrition quotidienne, les plantes rentrant dans la composition des CA sont spécifiées dans le **décret du 20 mars 2006**, qui regroupe les ingrédients :

A base de végétaux, ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, sauf les plantes ou les préparations de plantes ayant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique (Site internet n°6).

❖ Matière première végétale

La matière première végétale, au sens de l'**arrêté du 24 juin 2014**, représente: « la *plante entière ou la partie de la plante, incluant les cultures de cellules n'ayant pas encore subi de*

traitement spécifique et destinée à entrer dans la fabrication d'une préparation de plante »
(Site internet n°2).

Ce terme trouve toute son importance lorsqu'une même plante possède des pouvoirs différents selon la partie utilisée. A titre d'exemple, pour le citron, la pulpe du fruit a bien une fonction nutritionnelle, mais les écorces renferment de l'huile essentielle (HE) employée en aromathérapie. Il est donc nécessaire de définir non seulement la plante, mais aussi la partie de plante utilisée comme matière première végétale ayant servi à la production du CA.

❖ Préparation de plantes

A partir de cette base végétale, nous pouvons arriver à des préparations de plantes, toujours caractérisées par **l'arrêté du 24 juin 2014** comme étant :

« Les préparations obtenues à partir des matières premières végétales, notamment en les réduisant en poudre ou en les traitant par un procédé d'extraction, de distillation, d'expression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation » (Site internet n°2).

Une fraction lipidique, de la résine ou de l'huile essentielle (HE) extraite d'une plante sont des exemples de fractions végétales.

Pendant les procédés de fabrication, certaines préparations de plantes sont extrêmement purifiées, ce qui mène à isoler un ou plusieurs composants de la plante (ex : pipérine, principe actif du poivre noir). La classification du produit obtenu est définie au cas par cas :

- Lorsque l'extraction conduit à un mélange de substances, le résultat doit être considéré comme une préparation de plantes,
- Lorsque l'extraction conduit à sélectionner une seule substance, c'est à la responsabilité de l'opérateur de déterminer s'il s'agit d'une préparation de plantes ou plutôt d'une substance à but nutritionnel ou physiologique selon la définition du décret n°2006-352 (Site internet n°6),
- Sont exclus de la catégorie préparation de plantes (Site internet n°20) :
 - Tout extrait ayant subi des modifications chimiques assimilables à des synthèses,
 - Tout extrait ayant été additionné de composés chimiques.

Cas particulier : les HE

Les HE sont des "préparations" à base de plantes. Au sens de **l'article R5121 du CSP**. Il s'agit d'un concentré de substances chimiques issues d'une base végétale (Site internet n°27).

Elles peuvent avoir plusieurs emplois dont l'utilisation dans les CA en tant que composant unique (HE pure) ou comme ingrédient associé à d'autres actifs dans une formule plus complexe, sous réserve du respect :

- Des conditions d'éligibilité édictées par **l'article 7 du décret n°2006-352** (Site internet n°6),
- Et des éléments de sécurité mentionnés dans **l'article 14 du règlement (CE) n°178/2002** (Site internet n°28).

On distingue deux catégories:

⌘ HE commercialisées pour usage aromatique

Leur utilisation doit être reconnue pour la fabrication d'arômes susceptibles d'être consommés dans l'alimentation, à condition que leur dose d'emploi soit compatible avec un usage en tant qu'arôme (de l'ordre de 2% maximum). Ce domaine est encadré par le **règlement (CE) n° 1334/2008** relatif aux arômes (Site internet n°31).

Exemples d'HE à usage aromatique : HE de menthe poivrée, HE de coriandre, HE de muscade, HE de cumin etc...

⌘ HE commercialisées en tant que CA

Cette catégorie suit la même réglementation que les CA classiques. Elle peut avoir une certification biologique et porter un logo bio : logo Eurofeuille et le cas échéant le logo AB.



Figure 3: Exemple d'une HE avec la mention «Complément alimentaire» et le logo Eurofeuille de certification biologique (Photo par Tamimy H.).

Lorsque le CA se présente sous forme d'HE pure, il convient de privilégier la présentation incluant un compte-gouttes, et munie d'un bouchon à ouverture sécurisée, pour éviter toute accessibilité aux enfants. La DGCCRF met à disposition sur son site officiel un document détaillé concernant les précautions d'emploi relatives à ces produits (Site internet n°30).



Figure 4: HE présentée sous forme de compte-gouttes avec bouchon à ouverture sécurisée (Photos par Tamimy H.).

Même si de nombreuses HE sont utilisées dans l'industrie des CA, la complexité de leur composition et les contraintes scientifiques requises, restreignent considérablement leur emploi. Cela est d'autant plus qu'on ne dispose pas, à ce jour, d'une liste exhaustive et complète, énumérant toutes les HE traditionnellement consommées dans l'alimentation humaine. La DGCCRF a donc mis à disposition des industriels une « **liste HE** », détaillant

certaines plantes dont les essences extraites sont utilisées traditionnellement en alimentation humaine (Sites internet 31, 32).

Elle propose également des recommandations sanitaires relatives aux HE, dites « recommandations HE », qui sont consultables sur son site web. En se basant sur une approche par « constituant », ce document répertorie les composants potentiellement dangereux pour la santé des consommateurs. Il y est également détaillé, pour chaque HE de la « Liste HE », les constituants présents selon la littérature et les mesures adaptées correspondantes, afin de garantir la sécurité de l'usage (Site internet n°32).

Synadiet (syndicat des fabricants de CA), propose en outre, deux listes comptant 64 HE traditionnelles fréquemment employées par l'industrie des CA. Pour chaque HE sont attribués des avertissements appropriés et des conditions d'emploi quantitatives et qualitatives (Site internet n°33).

❖ **Conditions de production**

Selon **l'article 8 de l'arrêté du 24 juin 2014**, *« Toute plante entrant dans la fabrication d'un CA est identifiée par sa dénomination scientifique complète, son nom vernaculaire, son chimiotype le cas échéant, ainsi que la partie utilisée »* (Site internet n°2).

L'article 6 du même arrêté précise que *« les exploitants du secteur alimentaire, tels que définis à l'article 3 du règlement du 28 janvier 2002 susvisé, vérifient, à toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution, que les CA contenant des préparations de plantes répondent aux exigences pertinentes fixées par le présent arrêté, applicables à leurs activités, et vérifient le respect de ces exigences »* (Site internet n°2).

En se basant sur les deux articles cités ci-dessus, nous notons l'importance de « l'identification exacte » de la plante ainsi que sa qualité depuis sa production jusqu'à son conditionnement au sein du CA.

❖ **« Arrêté plantes » et dispositions spécifiques**

L'arrêté du 24 juin 2014 entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015 (Site internet n°2), comporte 3 annexes :

- **Annexe I** : cite les 540 plantes autorisées avec des restrictions spécifiques pour certaines d'entre elles.

- **Annexes II et III** : rapportent les conditions générales de leur emploi (le dossier d'information relatif à la qualité du produit, et si nécessaire le dossier toxicologique témoignant de la sécurité de la préparation).

Des dispositions spécifiques sont prévues pour les algues, les lichens et les champignons.

L'exploitation à des fins commerciales de végétaux dans le secteur des CA doit respecter le cadre écologique et se plier aux exigences de la convention du commerce international au sujet des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES) (Site internet n°26).

❖ **Critères d'inclusion/exclusion des plantes dans les CA**

Pour résumer, le tableau suivant illustre les composants végétaux admis ou refusés dans l'industrie des CA selon la réglementation en vigueur, sauf cas exceptionnel :

Tableau 2: Matières végétales autorisées ou non autorisées dans les CA selon les textes législatifs.

Matière première végétale autorisée	Matière première végétale non autorisée
- Végétaux ou leurs extraits ayant des propriétés nutritionnelles, ou physiologiques, y compris, algues, microalgues et champignons.	- Végétaux ou leurs extraits ayant des propriétés exclusivement pharmacologiques.
- Plantes ou parties de plantes traditionnellement considérées comme alimentaires.	- Préparations non utilisées traditionnellement en alimentation humaine.
- Plantes ou préparations de plantes autorisées par arrêté. - Plantes ou préparations de plantes présentes dans les CA ayant fait l'objet de la déclaration de leur première mise sur le marché et dont l'inscription n'a pas été validée par la DGCCRF.	- Végétaux non-inscrits sur les listes des arrêtés régissant la composition des CA et non autorisés autrement.

C.1.2. Particularité des plantes médicinales dans les CA

D'après la Pharmacopée française, les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne (1433), **dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.**

Généralement, une ou plusieurs parties de la plante sont utilisées, et dans de rares cas le végétal sert entièrement. Par extension, l'appellation «plante médicinale» ou «plante» ne concerne pas seulement l'entité botanique, mais aussi la partie utilisée (Ph. Eur. 10^{ème} édition).

Des plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir également des usages alimentaires ou condimentaires, ou encore servir à la préparation de boissons hygiéniques. Pour ces différentes utilisations, il s'agit soit des mêmes parties de plantes, soit de parties différentes (Ph. Eur. 10^{ème} édition).

L'action d'une plante médicinale vis-à-vis des pathologies humaines ou animales est due à la présence de principe(s) actif(s), autrement dit, de substance(s) qui lui confère(ent) ses propriétés préventives ou thérapeutiques. Dans ce contexte précis, il est possible de déduire que l'effet recherché par cet usage est semblable à celui du médicament (Site internet n°61).

Comme nous l'avons mentionné précédemment, un composé, quelle que soit sa nature, qui répond à la définition du médicament, en est systématiquement un, d'où l'adjectif « médicinal » attribué aux plantes concernées.

Au sens large, le traitement par les plantes peut englober une multitude de présentations à caractéristiques différentes : herbes médicinales en vrac, préparations de plantes, ou médicaments à base de végétaux (Site internet n°1).

Malgré les exigences détaillées dans l'arrêté du 24 juin 2014, couvrant les différents aspects du traitement des plantes depuis leur production jusqu'à leur utilisation industrielle dans les CA, il existe des difficultés d'interprétation concernant le statut de certaines plantes et leur éligibilité à être utilisées dans le CA. Il s'agit de celles contenant des substances « à surveiller » comme les alcaloïdes, les stéroïdes, les lignanes ou les dérivés anthracéniques, composants reconnus comme principes actifs à effets pharmacologiques prouvés.

Chaque espèce autorisée dans cet arrêté, est affichée dans un tableau de l'annexe I, qui présente plusieurs informations selon le modèle suivant :

Tableau 3: Modèle illustrant un exemple de plante autorisée par l'arrêté du 24 juin 2014.

Nom scientifique	Famille	Nom vernaculaire	Partie(s) utilisée(s)	Substances à surveiller	Restrictions
<i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E.H. Wilson	Magnoliaceae	Magnolia officinal	Ecorces, fleurs.	Composés phénoliques (magnolol, honokiol), lignanes, alcaloïdes isoquinoliniques.	L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux femmes enceintes.

Nous développerons, avec exemple à l'appui, cette particularité que présentent les plantes médicinales composant les CA dans le chapitre III de ce travail.

D. Valeurs nutritionnelles de référence des CA

Les besoins nutritionnels chez l'homme dépendent de plusieurs facteurs, parmi lesquels : l'âge, le sexe, l'état de santé, la corpulence, et l'activité physique. Afin de pouvoir définir des « normes » chiffrant ces besoins, il faut tenir compte de toutes ces variables et déduire des valeurs « moyennes ». Pour cela, plusieurs indicateurs sont utilisés :

- BNM : Besoin nutritionnel moyen.
- RNP : Référence nutritionnelle pour la population.
- ANC : Apport nutritionnel conseillé.
- IR : Intervalle de référence
- AS : apport satisfaisant.
- LSS : Limite supérieure de sécurité.

En France et en Europe, de nombreux organismes spécialisés (ANSES, CSHPF, AFSSA et EFSA) se sont basés sur ces outils pour émettre des recommandations nutritionnelles et définir un intervalle dans lequel le régime nutritionnel peut être considéré comme équilibré.

En décembre 2016, l'ANSES a publié une actualisation des repères du PNNS (Programme National Nutrition Santé), adaptée aux conditions de vie de la population française et basée

essentiellement sur les travaux de l'EFSA (qui a entrepris depuis 2010 une réévaluation complète des références nutritionnelles) (Site internet n°3).

La référence nutritionnelle pour la population, connue aussi sous le nom d'apport nutritionnel conseillé, représente l'apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée, tel qu'estimé à partir des données expérimentales (Sites internet n°34, 35).

Au-delà de cette référence, le CSHPF décrit dans son rapport, des limites de consommation alimentaires, d'où les notions de teneurs maximales et minimales dans les CA (CSHPF, 1996).

D.1. Teneurs maximales admises dans les CA

Dans le cadre de la **directive 2002/46/CE**, la fixation des teneurs maximales des nutriments est un projet en cours de discussion. A ce jour, il n'existe pas de décision prise par l'Union européenne à ce sujet (Site internet n°15).

Face à cette situation, la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) déclare que les *« États membres demeurent compétents pour adopter une réglementation relative aux quantités maximales de vitamines et de minéraux pouvant être utilisées pour la fabrication de CA tant que la Commission européenne n'a pas arrêté ces quantités »* (Site internet n°36).

En France, des teneurs maximales ont été fixées par **l'arrêté du 9 mai 2006**. Depuis, plusieurs modifications ont eu lieu, comme l'annulation de la teneur maximale en vitamine K, estimant qu'un étiquetage approprié serait suffisant pour garantir une consommation sécurisée, ou encore la mise en évidence de nouvelles données scientifiques imposant aux autorités sanitaires la réévaluation de ces valeurs, avec une distinction entre les adultes, les enfants et les adolescents (Sites internet n°7, 37).

Dans l'attente de l'évolution de l'arrêté du 9 mai 2006, la DGCCRF propose un document accessible sur son site internet, traitant des limites indicatives (Site internet n°37).

Conformément aux **articles 15 et 16 du décret n°2006-352**, lorsqu'un fabricant souhaite mettre sur le marché un produit contenant des doses au-delà des teneurs maximales autorisées, il doit suivre une procédure, qui inclut le montage puis la transmission à l'ANSES d'un dossier technique qui doit (Site internet n°37):

- Prouver l'innocuité des valeurs proposées conformément à l'article 18 du décret cité ci-dessus, et
- Suivre les lignes directrices mises en place par l'ANSES, consultables sur son site internet.

On note que l'arrêté du 26 septembre 2016 établit dans son annexe I des valeurs sanitaires de référence pour 4 substances comme l'expose le tableau suivant:

Tableau 4: Quantités maximales autorisées par apport journalier recommandé et fixées par l'arrêté du 26 septembre 2016, concernant la caféine, la carnitine, la créatine et le lycopène.

Substance	Quantité max / apport journalier recommandé
Caféine	200 mg
Carnitine	2000 mg
Créatine	3000 mg
Lycopène	15 mg

Ces valeurs maximales peuvent tracer la limite entre la définition du CA et celle du médicament au sens du CSP. A titre d'illustration, une dose journalière supérieure à 2 mg de mélatonine, répond plutôt à la définition de médicament par fonction et fait donc annuler, le statut de CA.

Un autre exemple est celui de la vitamine C. Le conseil de l'ordre des pharmaciens s'est largement prononcé à ce sujet, suite à la vente en grandes surfaces de vitamine C à un dosage supérieur ou égal à 500 mg par jour. Plusieurs affaires ont été portées en justice en raison de la considération de la vitamine C, à de telles posologies, comme médicament. Pour rappel, l'apport en vitamine C ne doit pas dépasser 200 mg/j dans les produits de complémentation alimentaire.

En conséquence, le conseil de l'ordre a rappelé d'un côté, la contradiction de cet acte (c'est-à-dire la vente par les grandes surfaces de la vitamine C à ces posologie), avec les dispositions du code de la déontologie régissant l'accès direct du public à certaines catégories de médicaments. De l'autre côté, il a souligné l'incitation à la consommation abusive de médicaments que portaient les offres promotionnelles relatives à ces produits (Site internet n°38).

D.2. Teneurs minimales autorisées dans les CA

Parallèlement au projet de la définition des teneurs maximales, la **directive 2002/46/CE** prévoit l'établissement d'une référence pour les teneurs minimales, mais aucune donnée n'est disponible à ce jour, même par la réglementation nationale (Site internet n°37).

Par ailleurs, pour avoir accès aux allégations nutritionnelles et pouvoir communiquer les effets bénéfiques des vitamines et des minéraux, le **règlement (CE) n° 1924/2006** prévoit le respect des conditions d'emploi et des seuils minimaux proposés.

Ces limites doivent être rapportées à l'apport journalier recommandé (contrairement au cas de simples denrées alimentaires où elles sont données pour 100 g ou 100 ml d'aliment) (Site internet n°37).

E. Formes galéniques

A travers l'analyse des éléments exposés précédemment, et pour garantir la facilité de l'usage et la sécurité de la consommation des CA, ces derniers sont commercialisés sous forme de doses.

Ces doses sont définies comme étant des unités de prise mesurables et de faible quantité en comparaison avec l'apport d'aliments consommés habituellement (Site internet n°39).

Différentes formes galéniques sont alors présentes sur le marché :

- Gélules,
- Pastilles,
- Comprimés,
- Pilules,
- Sachets de poudre,
- Ampoules de liquide,
- Flacons munis d'un compte-gouttes,
- Autres formes analogues de préparations liquides permettant la délivrance de doses unitaires.

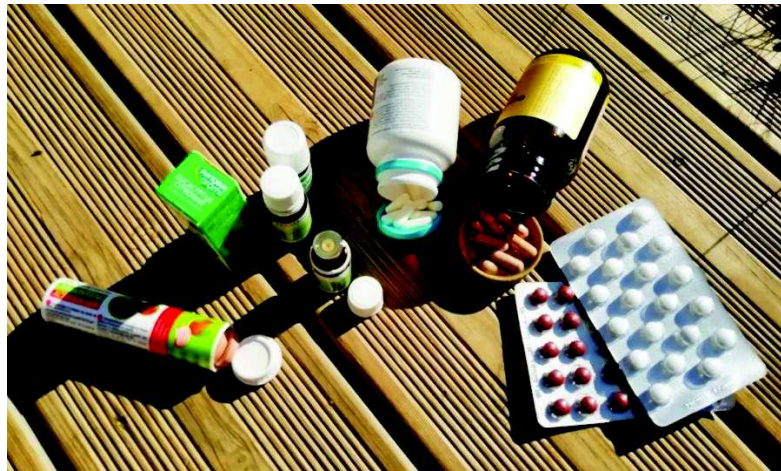
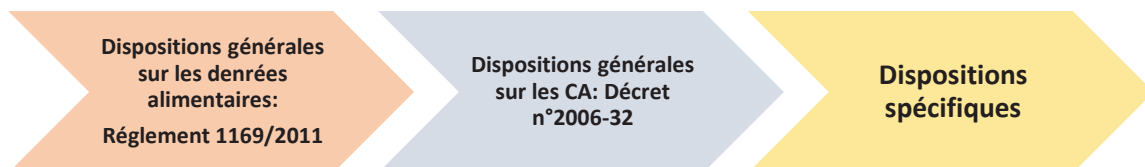


Figure 5: Quelques exemples de présentations des CA (Photo par Tamimy H.).

F. Etiquetage des CA

F.1. Réglementation

Les CA sont soumis à trois niveaux d'obligation (Site internet n°39):



La présentation des CA est sensée être facilement accessible aux consommateurs et doit leur apporter une série d'informations obligatoires, listées dans **l'article 9 du règlement 1169/2011** (Site internet n°40) .

L'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, dont les CA ne doivent pas :

- Induire le consommateur en erreur par rapport aux caractéristiques et propriétés du produit,
- Attribuer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine,
- Suggérer la nécessité de l'apport complémentaire malgré une alimentation équilibrée.

La réglementation vise à assurer un haut niveau de protection des consommateurs, que cela soit sur le plan sanitaire, économique, écologique, social ou éthique.

Plusieurs textes de loi abordent ce sujet d'une manière générale ou spécifique. De ce fait, il est difficile de mentionner l'ensemble de ces législations. A titre d'illustration, nous citons les sources les plus fréquentes :

- **Décret n°2006-352** (Site internet n°6):
 - Plantes et nutriments : introduction d'avertissements vis-à-vis de certaines populations à risque.
 - Articles 9, 10 et 12 : qui reprennent le droit européen sur des spécificités liées aux CA.
- **Règlement 1169/2011**, article 10 : impose des mentions supplémentaires en fonction du type du produit (Site internet n°40).
- **Règlement (CE) n°1924/2006** : prévoit des mentions obligatoires en cas d'apposition d'une allégation santé ou nutritionnelle (Site internet n°41).
- **Règlement 2015/2283** (remplaçant celui 258/97 du 1^{er} janvier 2018) : relatif à l'illustration des restrictions d'emploi sous forme de mentions (Site internet n°22).

F.2. Mentions obligatoires de l'étiquetage

L'article 9 du règlement 1169/2011, appelé règlement INCO, impose sur l'emballage ou sur une étiquette attachée à celui-ci, d'une manière facilement visible, clairement lisible et le cas échéant, indélébile, les mentions suivantes (Site internet n°40):

- La dénomination de la denrée alimentaire,
- La liste des ingrédients,
- Les allergènes majeurs : c'est-à-dire tout ingrédient, auxiliaire technologique, ou dérivé d'une substance ou d'un produit pouvant provoquer des allergies. Ils sont listés à l'annexe II du règlement cité ci-dessus, relatif aux produits ou substances responsables d'allergie ou d'intolérance (Site internet n°40),
- La quantité de chaque ingrédient en pourcentage (obligatoire dans trois cas : quand le composant est lié à la dénomination du CA, quand il est affiché sur l'étiquetage ou lorsqu'il est essentiel pour caractériser et distinguer le produit des autres CA),
- La quantité nette en unités de volume pour les liquides et en unités de masse pour les autres produits (Guide pour la mise en œuvre de la déclaration quantitative des ingrédients: Quid),
- La date de durabilité minimale ou la date limite de la consommation,

- Les conditions particulières de conservation et/ou d'utilisation,
- L'indication de l'origine ou du lieu de la provenance dans le cas où l'omission est susceptible d'induire le consommateur en erreur (Site internet n°21).
- Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant responsable des informations apposées sur l'étiquetage,
- Le mode d'emploi, lorsque son absence pourrait entraver l'usage du produit,
- Le titre alcoométrique volumique pour les boissons titrant plus de 1,2 % d'alcool en volume,
- La déclaration nutritionnelle (c'est-à-dire la mention des quantités de nutriments ou de substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, rapportées à l'apport journalier recommandé).

En plus des éléments cités ci-dessus, **la directive 2002/46** impose l'apposition sur l'étiquetage des CA des éléments suivants (Site internet n°15):

- Le nom des catégories ou une indication relative à la nature des nutriments ou des substances qui caractérisent le produit,
- L'apport journalier recommandé,
- La mise en garde contre le dépassement de la dose journalière fixée,
- La déclaration clarifiant que les CA ne peuvent être des substituts d'un régime alimentaire quotidien varié,
- L'avertissement concernant la nécessité de tenir le produit hors de la portée des jeunes enfants.

NB/ Des dispositions particulières sont imposées aux CA à base de plantes par l'arrêté du 24 juin 2014 (Site internet n°2).

Ces mentions ne doivent en aucune façon être, dissimulées, voilées, incomplètes ou séparées par tout élément interférant et pouvant gêner la lecture.

D'après la **directive 2002/46**, la seule dénomination de vente possible, serait sous l'intitulé « complément alimentaire ». Aucune ambiguïté liée à la nature du produit, ne doit avoir lieu d'exister (Site internet n°15).

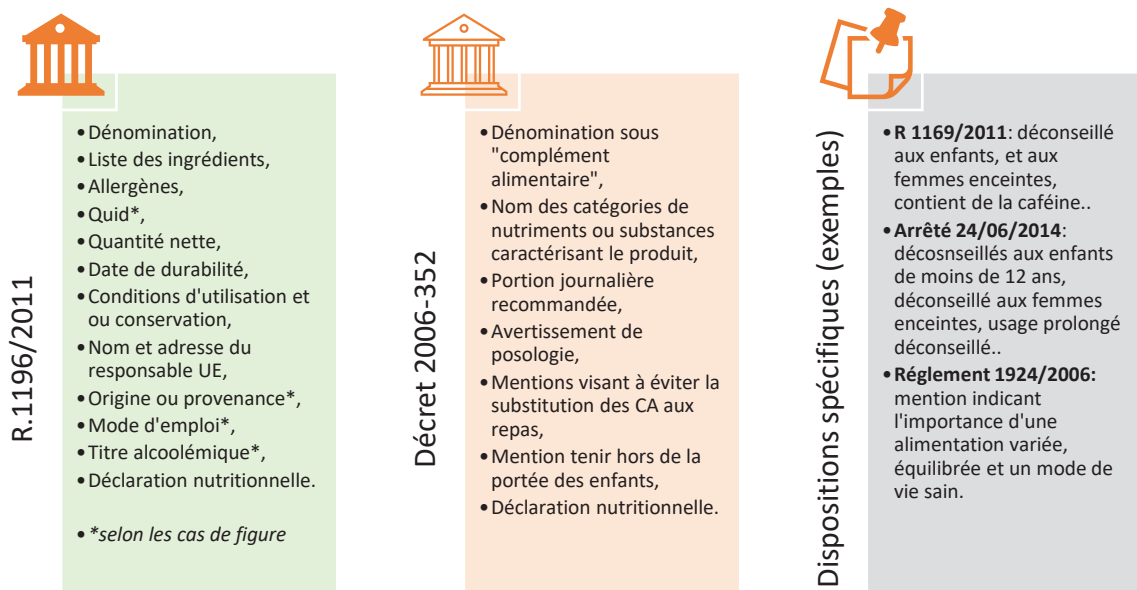


Figure 7: Résumé des grandes lignes des textes encadrant l'étiquetage selon la source législative.

F.3. Allégations

F.3.1. Définition

Le terme « allégation » regroupe toutes les représentations, mentions valorisantes, et messages non obligatoires, impliquant, suggérant ou exprimant que le produit est pourvu de propriétés particulières. Elles doivent toujours être loyales, justifiées, complètes, et fondées afin de ne pas tromper ou induire le consommateur en erreur.

Exemples : « Riche en calcium », « allégé en sucre », « contribue à renforcer les défenses naturelles » etc...

Il appartient aux producteurs et industriels de justifier de la conformité de toutes mentions apposées sur les étiquetages ou même diffusées dans la publicité destinée au grand public.

Le Règlement (CE) n°1924/2006, définit les allégations et les classe en deux types (Site internet n°42):

- **Allégations nutritionnelles**: ce sont les affirmations qui font référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment (Site internet n°43).

Elles regroupent toutes les expressions qui affirment, suggèrent ou impliquent qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de

par l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre ou plus élevé, ou ne fournit pas, et/ou les nutriments ou autres substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée, ou ne contient pas.

Les allégations nutritionnelles peuvent être "quantitatives" (exemple: "riche en", "source de"), ou "comparatives" (exemple: "à teneur réduite en") (Site internet n°39).

- **Allégations de santé:** concerne toute annonce qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre :
 - D'une part, une catégorie de denrées alimentaires, ou l'un de ses composants,
 - Et d'autre part, la santé du consommateur.

Différents types d'allégations de santé sont définies dans le règlement (Site internet n°39):

- Allégations exprimant :
 - Le rôle dans la croissance, le développement et la physiologie de l'organisme,
 - L'implication au niveau des fonctions psychologiques et comportementales,
 - L'effet sur le contrôle du poids, l'amaigrissement, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire.
- Allégations faisant référence au développement et la santé de la population pédiatrique.
- Allégations corrélant l'effet à la réduction d'un risque de maladie.

Les deux premières catégories peuvent être classées sous le nom d'allégations santé génériques ou allégations fonctionnelles, du fait de l'emploi du terme « fonctionnement » ou « fonction » dans leurs formulations. Par exemple : « ... contribue au fonctionnement normal de ... » ou « ... assure la fonction normale de ... ».



Figure 8: Exemple d'étiquetage avec à la fois une allégation nutritionnelle et une allégation santé (Photo par Tamimy H.).

❖ **Mentions interdites (Site internet n°39)**

- Toute expression visant à tromper ou induire le consommateur en erreur,
- Toute allégation non autorisée,
- Attribution de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladies humaines,
- Affirmer l'intérêt de la prise du produit en s'appuyant sur des recommandations d'un professionnel de santé,
- Mentionner l'importance ou le rythme de la perte de poids,
- Faire allusion à l'insuffisance du régime alimentaire varié et équilibré pour inciter à la prise du produit.

F.3.2. Autorisation

Afin de favoriser la libre circulation des marchandises (dont les CA) au sein de l'Union européenne, une seule procédure réglementaire centralisée a été mise en place, il s'agit du **règlement (CE) n°1924/2006** (Site internet n°42).

En effet, et dans le cadre de l'assurance de la protection des consommateurs européens, ce texte exige une autorisation préalable avant l'association d'une allégation à un CA.

Par ailleurs, ce règlement liste dans son annexe les allégations nutritionnelles possibles, ayant été validées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA / EFSA). Pour

les « allégations santé » il faut se référer au registre européen. A défaut d'autorisation, une procédure de demande auprès de l'Union européenne est requise (Sites internet n°44, 45).

Les allégations santé génériques (qui relèvent de l'article 13.1 du règlement) et celles relatives à la réduction d'un risque de maladie (article 14), ne sont pas soumises aux mêmes procédures d'autorisation et d'évaluation. Cela est parce qu'elles constituent une importante dérogation à l'interdiction générale d'attribution aux CA des propriétés de prévention d'une maladie humaine (Site internet n°21).

Une allégation santé faisant référence à la réduction du risque d'une maladie, ne peut être employée si elle ne fait pas partie de la liste autorisée par la Commission Européenne après expertise de l'EFSA. Cet organisme impose aux industriels des preuves fondées sur des essais cliniques randomisés et effectués sur des personnes, à priori en bonne santé et représentatives de la population générale. Ces données sont élaborées sous forme d'un dossier technique dont l'examen de légalité se fait d'abord par l'état membre (en France c'est la DGCCRF qui est chargée de ce contrôle), qui saisit ensuite l'AESA pour émission d'un avis sur lequel se base la commission européenne pour formuler la décision finale (Sites internet n°44, 46).

Par opposition aux médicaments dont la preuve de l'efficacité est étudiée sur des sujets malades, les effets bénéfiques des aliments sont beaucoup plus difficiles à prouver étant étudiés sur des personnes saines. Cette difficulté conduit à la restriction du nombre de ces allégations autorisées (Site internet n°21).

F.3.3. Cas particulier des CA à base de plantes

En attendant l'émission d'un avis final de l'AESA, les allégations santé relatives aux effets fonctionnels des plantes ou des préparations de plantes, relèvent d'une procédure transitoire soumise au droit national. Cette évaluation du règlement européen, entre dans le cadre du programme REFIT (Regulatory Fitness and Performance Programme) (Site internet n°47).

Le délai d'attente assez long peut être expliqué par la spécificité des produits à base de plantes, posant une problématique supplémentaire par rapport aux CA classiques. En effet, en plus de la difficulté d'obtenir des résultats solides en étudiant des sujets sains, l'insuffisance des bases de données scientifiques concernant l'évaluation clinique des plantes médicinales, constitue un obstacle considérable à la reconnaissance des allégations santé pour ces produits (Site internet n°21).

La prise en compte de l'usage traditionnel dans l'évaluation des allégations santé fait partie des axes examinés par l'EFSA. Selon la DGCCRF, cinq cents demandes d'allégations santé basées sur l'usage traditionnel ont été refusées par manque de preuves, parmi environ 2000 demandes toujours en attente (Site internet n°46).

Cette situation manquant de clarté, peut engendrer des confusions sur la légitimité de ces produits et de leurs allégations, d'autant plus qu'ils disposent d'une présentation très proche de celle du médicament. (Sites internet n°46, 48).

Il est à noter qu'un CA à base de plantes peut s'approprier les allégations santé attribuées aux vitamines, minéraux ou nutriments qui entrent dans sa composition.

G. Bonnes pratiques de fabrication et règles d'hygiène

Sur le plan international, il existe un ensemble de programmes qui régissent les conditions de production des CA, appelés : « programmes prérequis » (PRP). Ils couvrent d'un côté les règles d'hygiène, et de l'autre les bonnes pratiques de fabrication.

Les règles d'hygiène : se plient aux dispositions du **règlement (CE) n° 852/2004** concernant les denrées alimentaires. L'article 4 de ce texte, prévoit l'application obligatoire des règles d'hygiène qui sont détaillées dans les annexes I et II (Site internet n°49).

Les entreprises du secteur de la nutrition, sont en plus, tenues au vu de **l'article 5 du règlement (CE) n° 852/2004**, de mettre en place, d'appliquer et de maintenir une ou plusieurs procédures permanentes d'analyse de risque, fondées sur les principes du système HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point, en français : Système d'analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise). Cet outil permet aux exploitants du secteur alimentaire de maîtriser les dangers relatifs à l'industrie alimentaire (Sites internet n°49, 50).

H. Télécare

Télécare est un dispositif numérique destiné aux entreprises, et développé afin de répondre à plusieurs objectifs :

- Mieux connaître le marché des CA,
- Simplifier la mise à jour des listes positives de plantes et de substances,
- Faciliter les contrôles par les autorités compétentes, comme l'impose le **décret n°2006-352 du 20 mars 2006** qui contraint les opérateurs à déclarer tout produit à la DGCCRF avant sa mise en vente sur le marché français (Sites internet n°6, 51).

Ce portail de télédéclaration est disponible en permanence. Il assure, en outre, la simplicité des démarches, et l'optimisation des délais de saisie et d'examen (Site internet n°51).

I. Nutrivigilance

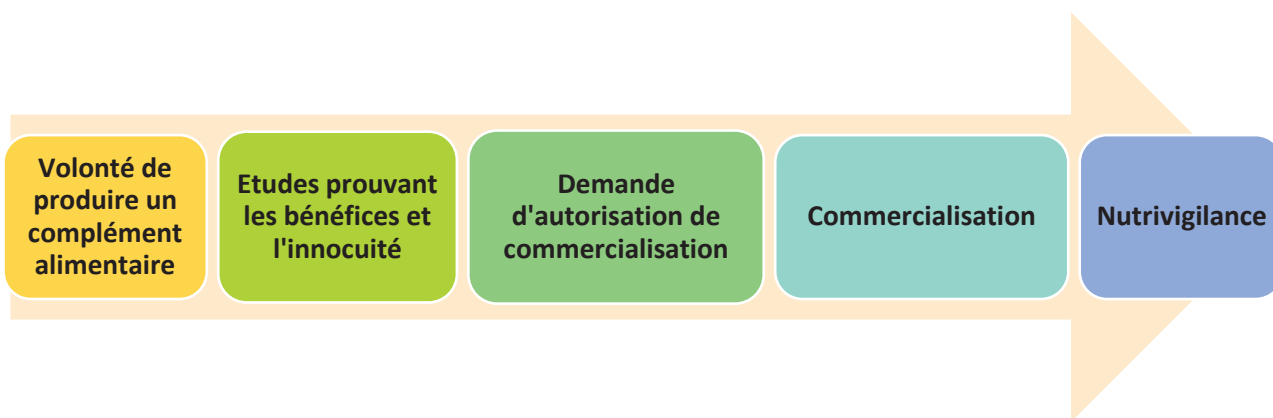


Figure 9: Schéma représentant les grandes étapes dans la vie d'un CA (réalisation personnelle de l'auteur).

Avant la mise d'un produit à disposition aux consommateurs, un certain nombre d'études et de contrôles sont réalisés, prouvant ses bénéfices et assurant son innocuité. La recevabilité de ces données dépend de conditions d'échantillonnage bien spécifiques et précises afin d'assurer la représentation la plus proche de la population générale. Toutefois la réaction de l'être humain envers une substance donnée peut être très variable et imprévisible, que cela soit entre individus différents ou chez le même sujet.

Parallèlement, la croissance remarquable du marché et l'évolution de l'offre et des circuits de distribution des CA renvoient généralement une image de produits « anodins ».

Une étude post commercialisation, plus élargie et prenant en compte les variables réelles du terrain, s'avère alors, indispensable : il s'agit de la nutrivigilance.

Comme pour les médicaments, les CA bénéficient d'un dispositif national de vigilance lancé par l'ANSES en 2009 dans le cadre de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) (Site internet n°52).

Cet outil permet de collecter les signalements des effets indésirables secondaires à la consommation de CA ou d'autres denrées telles que les produits enrichis ou les nouveaux aliments destinés à des populations spécifiques (nourrissons, sportifs, patients souffrant d'intolérances alimentaires...) (Site internet n°52).

Pour rendre le dispositif efficace et simple d'utilisation, la déclaration des effets indésirables est accessible directement en ligne sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère des affaires sociales et de la santé (Site internet n°53).

La déclaration peut se faire d'une façon anonyme, par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens diététiciens...), les fabricants, les distributeurs ou même les particuliers à titre individuel. Néanmoins, pour ce dernier cas, l'ANSES recommande vivement l'avis d'un professionnel de santé, confirmant cette suspicion d'évènement nuisant (Site internet n°53).

L'exploitation des données reçues, est ensuite, assurée par des groupes d'experts spécialisés qui étudient la relation de cause à effet entre ingestion du produit et le symptôme constaté. Lorsque les statistiques sont concluantes, l'ANSES rédige des avis et des recommandations accessibles en ligne, à destination à la fois des professionnels de santé et des patients.

Ces publications visent aussi à solliciter la réaction des gestionnaires de risque, acteurs primordiaux mobilisant la révision des mesures prises et la définition ou la modification des conduites à tenir qui en découlent (Site internet n°53).

Les CA à base de levure de riz rouge, sont un exemple de l'efficacité du dispositif de nutrivigilance. Après l'examen de 25 signalements d'effets indésirables, (notamment à type de myalgies et d'hépatalgies), l'ANSES a émis des recommandations redéfinissant la place de ces CA dans le cadre des dyslipidémies, soulignant la nécessité d'un avis médical avant toute consommation, et mentionnant les interactions médicamenteuses à prendre en compte (Site internet n°54).

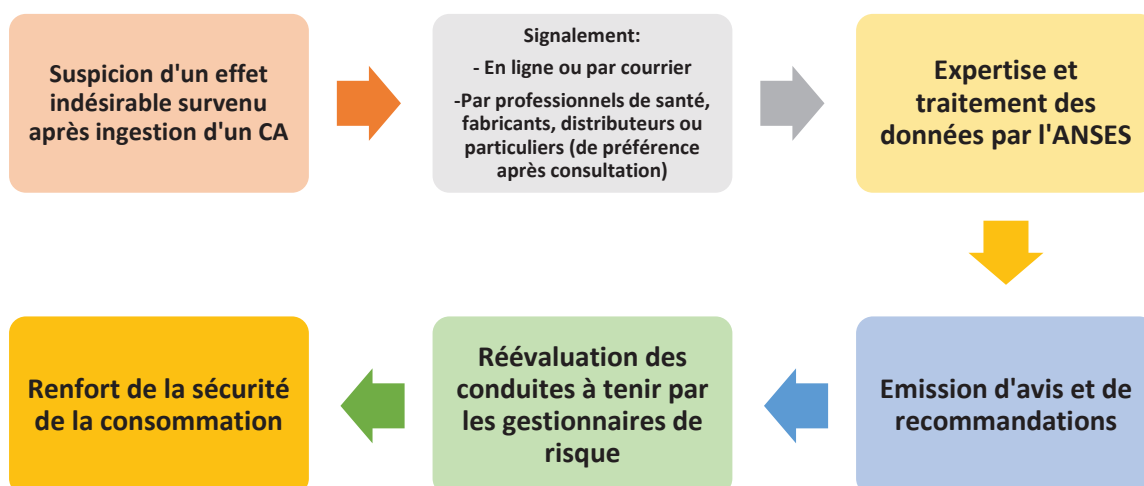


Figure 10: Schéma représentant le dispositif de nutrivigilance mis en place par l'ANSES (réalisation personnelle de l'auteur).

J. Adulération des CA

La surveillance des produits après leur mise en vente ne se restreint pas à l'étude des effets nuisibles, mais s'étend également à la recherche de l'origine de ces effets et la vérification de l'authenticité de la composition affichée.

En effet, il existe des points de ventes, surtout en ligne, qui mettent à disposition des produits de qualité non conforme aux exigences européennes, et échappent aux dispositifs de contrôle standards. Le domaine des CA à base de plantes est particulièrement concerné (Site internet n°21).

Parmi les organismes qui veillent sur la sécurité et la qualité des CA, certains se sont particulièrement intéressés au problème d'adulération et de falsification de ces produits après leur commercialisation. Nous présentons quelques exemples des efforts fournis par ces organismes et les résultats de leurs enquêtes.

J.1. Contrôles de la DGCCRF

La DGCCRF a mis en place des enquêtes de contrôle visant à vérifier le respect de la réglementation et de l'étiquetage des CA.

➤ **Contrôle concernant le respect de la réglementation**

Lancée trois ans après l'entrée en vigueur de l'arrêté du 24 juin 2014, l'une des études de terrain menée par la DGCCRF a été publiée le 27/07/2017, dont les résultats sont les suivants (Sites internet n°2, 55):

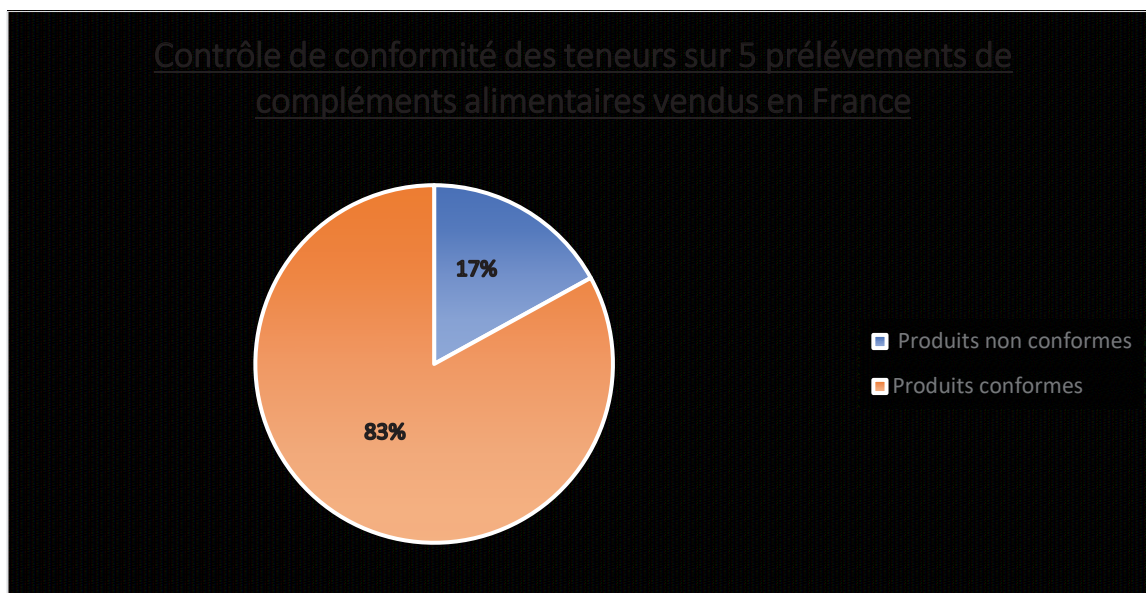




Figure 11: Graphique illustrant les proportions des produits conformes et non conformes aux réglementations sur l'échantillon de l'étude (réalisation personnelle de l'auteur).

On constate qu'un peu plus du sixième des prélèvements présente des non-conformités. Cela porte, plus précisément, sur les teneurs en composants. Cette proportion reste importante en référence aux principes de la transparence et de la communication pour une information claire et loyale, principes qui doivent être mis en tête des priorités dans cette industrie.

En ce qui concerne l'étiquetage et les documents de qualité et de toxicologie :

	
Moins d'un tiers des produits présentaient une anomalie d'étiquetage.	50% des établissements contrôlés avaient un dossier qualité et toxicologie incomplet.

Même trois ans après la publication de la législation encadrant l'étiquetage, le marché reste très touché par les infractions aux réglementations. Ces infractions nuisent à l'image des fabricants de ces produits et engendrent de la confusion à l'égard du grand public.

Nous remarquons également la part importante des établissements dont les documents d'assurance qualité et d'études toxicologiques ne sont pas satisfaisants. Cela reflète une certaine négligence dans le processus de production « sécurisée » de produits destinés à être consommés, dans la majorité des cas, sans assistance médicale.

Devant ces constats, la DGCCRF a pris un ensemble de mesures correctionnelles, qu'il est possible d'exposer à travers le graphique suivant :

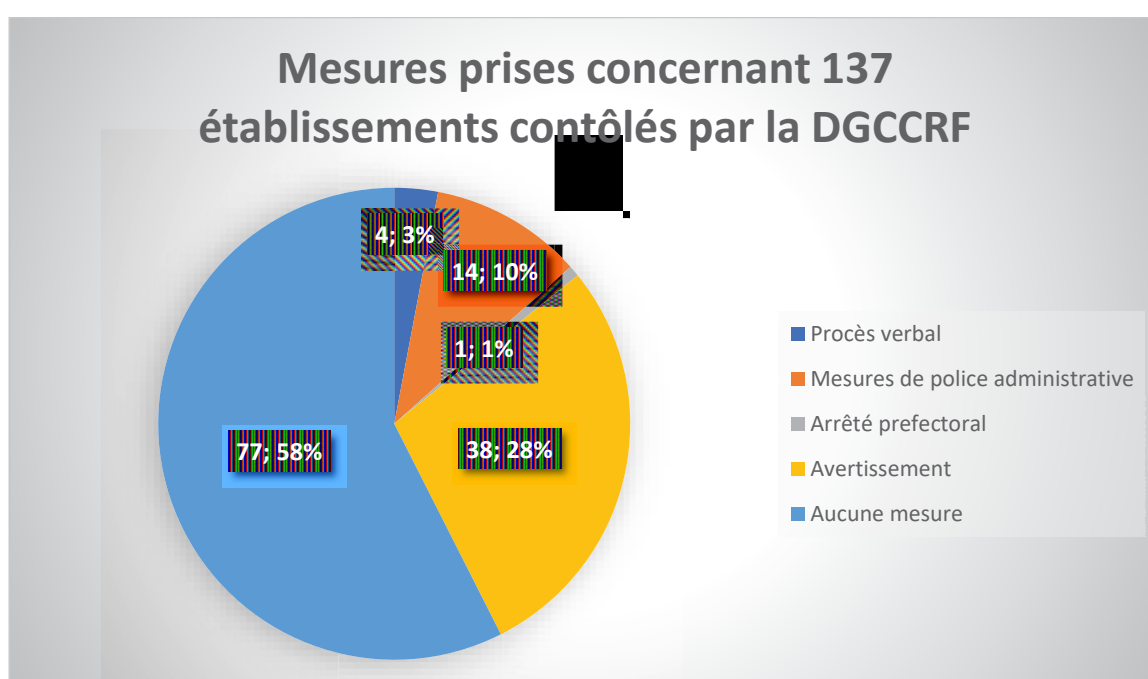


Figure 12: Graphique représentant les types et les pourcentages des mesures correctionnelles prises par la DGCCRF contre les établissements contrôlés (réalisation personnelle de l'auteur).

➤ **Contrôles des allégations apposées aux CA**

Les allégations nutritionnelles et de santé attribuées à des CA vendus en ligne ont fait objet d'un examen par la DGCCRF publié le 10/03/2020 (Site internet n°56). L'étude implique 95 sites web spécialisés et dirigés par de grands opérateurs:

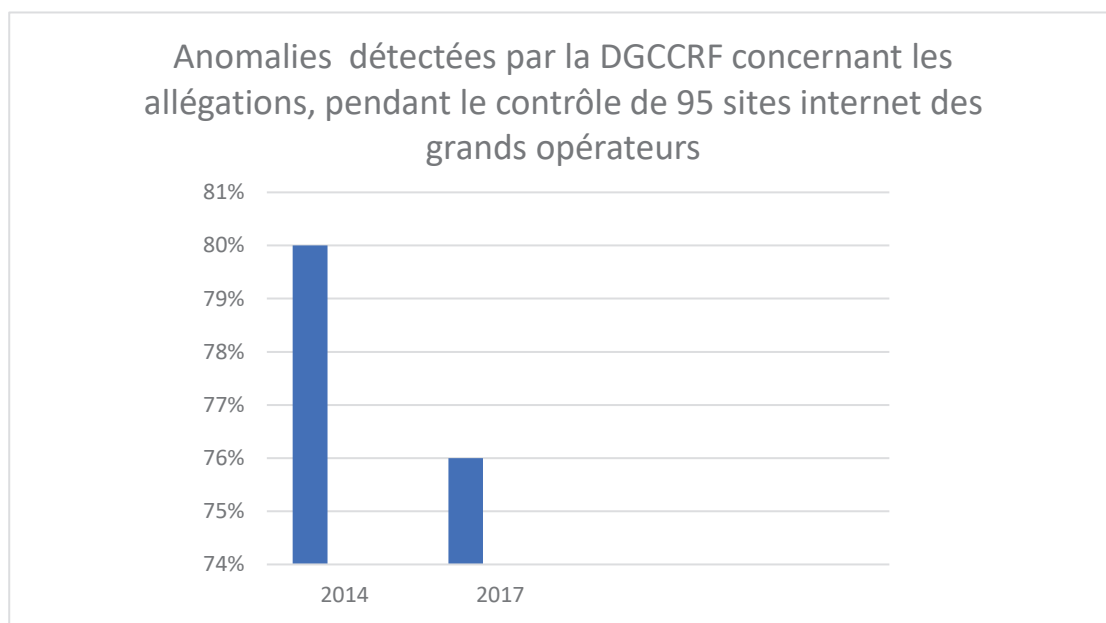


Figure 13: Graphique représentant l'évolution entre 2014 et 2017 du respect des réglementations concernant les allégations, contrôlées par la DGCCRF (réalisation personnelle de l'auteur).

L'enquête conclue au manquement du respect de la réglementation par les entreprises, toutes tailles confondues, avec 76% de taux moyen de non-conformité. Les principales anomalies relevées sont représentées par le graphique suivant:

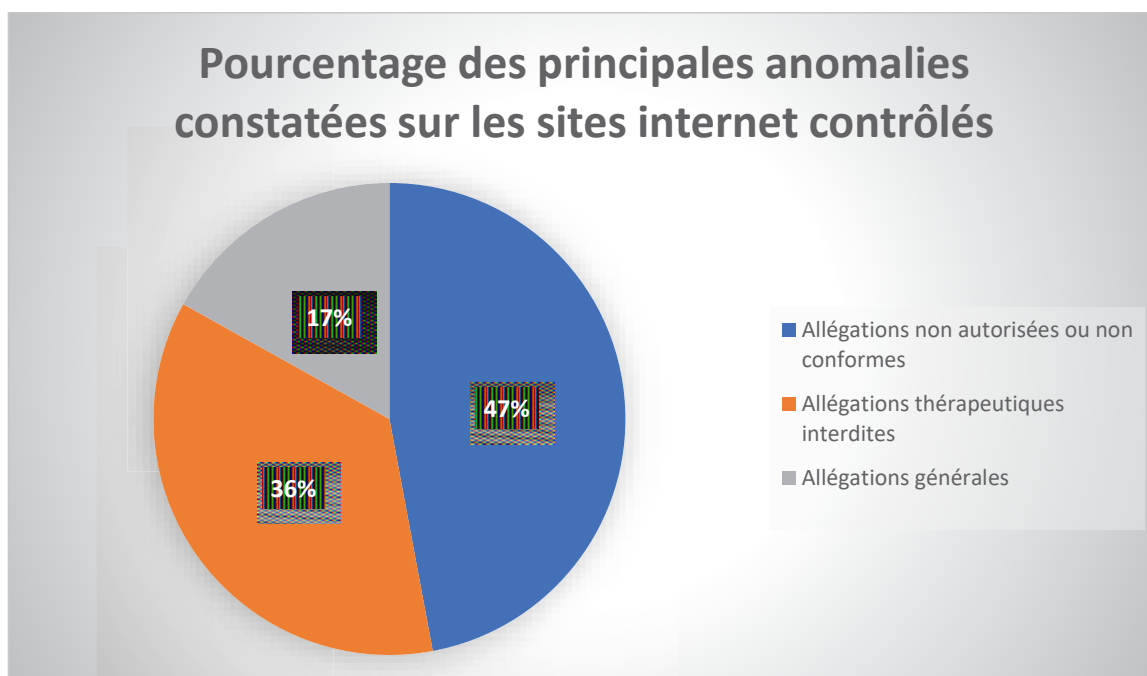


Figure 14: Graphique illustrant les types d'anomalies touchant les allégations et leur proportion constatée par la DGCCRF au cours du contrôle des sites internet (réalisation personnelle de l'auteur).

Il est à noter que les allégations « générales » peuvent être définies comme tout message évoquant les effets du produit sur la santé d'une manière générale. Elles peuvent être attribuées dans le seul cas où elles sont combinées à une allégation santé spécifique et autorisée. Celles qui sont mentionnées dans le graphique ne respectent pas cette condition (Site internet n°56).

Sur les 95 sites web contrôlés (Site internet n°56):

- 61 présentent des problèmes relatifs aux allégations santé (plantes, produits de la ruche, polyphénols, chitosan),
- 47 exposent des allégations thérapeutiques (exemples : rôles dans la polyarthrite rhumatoïde, qualité curative, anti-inflammatoire etc...),
- 22 utilisent des allégations générales non conformes,
- 13 soumettent des allégations nutritionnelles sortant du cadre réglementaire (sous dosage ou non communication des teneurs des composants).

Six ans après l'entrée en vigueur des textes de loi qui encadrent l'étiquetage, nous remarquons que la proportion des infractions aux règlements sur le e-commerce reste très importante, et met en jeu la sécurité sanitaire des citoyens.

Cette action de la DGCCRF a conduit à des mesures correctionnelles à l'égard des sites internet non conformes (13 avertissements, 54 mesures de police administrative et 5 procès-verbaux), mais a également permis un rappel à l'ordre et à l'alignement sur la réglementation. L'organisme a lancé de nouveaux contrôles pour continuer d'assurer la sécurité des Français dont 68% estiment être de plus en plus incités à prendre soin de leur santé (Site internet n°56).

J.2. Contrôles de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

D'un autre côté, l'ANSM adopte une démarche de lutte contre toute falsification de produit de santé, et s'engage en collaboration avec d'autres organismes sur deux plans (Site internet n°57):

- **National :**
 - Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique (OCLAESP) et services de la Gendarmerie Nationale et de Police Judiciaire,

- Direction Nationale des Recherches et du Renseignement Douanier (DNRED),
 - Service National de la Douane Judiciaire (SNDJ),
 - Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF),
 - Direction Générale de la Santé (DGS) et les Agences Régionales de Santé (ARS).
- **Européen et international :**
 - Commission européenne,
 - Conseil de l'Europe,
 - OMS (Organisation Mondiale de la Santé),

L'ANSM travaille en réseau avec d'autres autorités, notamment européennes pour échanger sur ces opérations, à propos des signalements de produits de santé illicites (Site internet n°57).

Elle dispose de structures administratives et de laboratoires de contrôle qui développent des méthodes générales et spécifiques de détection de contrefaçons et de falsifications des produits de santé, d'analyse des produits suspects à la demande des douanes, de la police et de la justice, et de contrôle (par l'ANSM) des produits achetés sur internet (Site internet n°57).

K. Marché des CA

En Europe, le marché du CA a été estimé à 18,4 milliards de dollars en 2013 (Bouarfa, 2016), et 11.9 milliards d'euros en 2018. Trois pays, dont la France en troisième position après l'Italie et l'Allemagne, occupent 50% de ce marché (Site internet n°58).

En France, selon le syndicat national des CA (Site internet n°59):

- Le chiffre d'affaires global des CA s'élève aux alentours de 2 milliards d'euros,
- Il existe environ 10 millions de consommateurs en France,
- Environ 50% des produits sont vendus en pharmacie,
- Ce secteur a créé 16 000 emplois directs et indirects sur le sol français dont 8000 dépendent des CA à base de plantes,

Le tableau ci-dessous, est basé sur les études réalisées par Synadiet, et résume l'évolution du marché français pendant les neuf dernières années :

Tableau 5: Résumé des statistiques concernant le marché français des CA entre 2010 et 2019 d'après Synadiet.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Chiffre d'affaires	0.96 Md€	0.99 Md€	1.05 Md€	1.35 Md€	1.84 Md€	1.54 Md€	1.62 Md€	1.8 Md€	1.9 Md€	1.99 Md€
Croissance	- 5.4%	2.27%	3%	3.5%	6.4%	3.9%	5.3%	5.8%	1.3%	2.98%
Officine	59%	60%	59%	48%	51%	52%	52%	51%	49.6%	50.3%
Parapharmacie	6%	5%	8%	6%	7%	7%	6%	6%	5.9%	5.6%
GMS	9%	9%	9%	7%	7%	6%	7%	11%	10.3%	9.4%
Magasins spécialisés	12%	12%	11%	17%	16%	15%	17%	15%	15.5%	14.7%
E-commerce	14%	14%	13%	21%	19%	19%	18%	17%	18.7%	20%

Nous constatons:

- Une nette évolution du chiffre d'affaires au long des années,
- Une perte de parts de marché pour les pharmacies d'officine,
- Un gain de parts de marché pour le e-commerce et les magasins spécialisés.

L. Observatoire et statistiques

Depuis 2017, le Syndicat National des CA «Synadiet» réalise et publie des enquêtes annuelles auprès des Français. En 2020, deux études statistiques ont été mises en œuvre, couvrant l'avant et l'après crise sanitaire liée au COVID-19 (Site internet n°60).

Un changement remarquable des habitudes des citoyens a été constaté pendant la pandémie afin de maintenir un bon état de santé voire, de l'améliorer. 60% des personnes questionnées avaient comme priorité le renforcement de l'immunité dans l'absence de thérapeutique efficace contre le coronavirus, et 36% ont exprimé cela par la consommation de CA et de produits de santé d'origine naturelle.

Tableau 6: Résumé des principales informations retenues sur la consommation des CA pendant les deux premières vagues du COVID-19 d'après Synadiet.

1 ^{ère} vague (du 29 au 30 janvier 2020)	2 ^{ème} vague (du 19 au 20 mai 2020)
Echantillon de 1023 personnes	Echantillon de 1018 personnes
81% ont une bonne image des CA : <ul style="list-style-type: none"> ❖ 62% pour les vitamines et les minéraux, ❖ 58% pour les produits de la ruche, ❖ 52% pour les HE. 	60% des Français avaient l'intention d'acheter prochainement des CA et produits de santé naturels : <ul style="list-style-type: none"> • 39% pour les vitamines et les minéraux, • 38% pour les HE, • 35% pour les produits de la ruche.
95% des participants consomment des CA et des produits de santé naturels pour indication de santé.	92% consomment des CA et des produits de santé naturels pour indication de santé.
26% utilisent des CA et des produits de santé naturels pour indication de beauté.	
53% des Français ont déjà consommé des CA ou des produits de santé naturels.	43% consomment des CA et produits de santé naturels pour renforcer leur l'immunité.
2/3 des personnes interrogées comptent les CA et produits naturels de santé dans leur panier.	

Les trois des motifs de consommation les plus fréquents avant la crise sanitaire étaient :

- L'origine naturelle des produits : 41%,
- L'éviction de prise médicamenteuse : 41%,
- L'entretien de la santé et la prévention des maladies : 34%.

Les professionnels de santé restent en tête des vecteurs d'achat avec 60% des ventes déclenchées par un conseil, contre 30% de recommandations de l'entourage et 26% de motivations incitées par les médias.

Sur ces trois dernières années, la tendance à la consommation et à l'appréciation des CA est à la hausse, les professionnels de santé étant de plus en plus impliqués dans le conseil et l'encadrement de leur prise comme le montre le tableau suivant :

Tableau 7: Tendance à la consommation des CA entre 2018 et 2020 d'après Synadiet.

% des personnes	2018	2019	2020
Ayant déjà consommé un CA	46%	46%	53%
Ayant reconnu des effets bénéfiques aux CA	62%	93%	81%
Ayant reçu un conseil d'un professionnel de santé concernant le CA	27%	59%	60%

Dans ce cadre, Synadiet recommande une meilleure formation des professionnels de santé sur les CA et propose sur son site en ligne des agendas dédiés.

Ainsi que nous venons de l'exposer, il est facile de comprendre que les CA occupent une place de plus en plus importante au sein du commerce français ainsi qu'à l'international. Ces produits bénéficient d'un statut particulier, à la frontière entre nutrition quotidienne et traitement médical proprement dit. La diversité des composants (notamment la présence de plantes), le manque de formation des professionnels de santé, ainsi que la multiplication des points de vente (en particulier le commerce en ligne), constituent un frein au contrôle efficace de la sécurité des produits, malgré les nombreuses réglementations et actions menées.

Pour mieux comprendre l'ambiguïté de la présence de certaines plantes médicinales dans les CA et les limites de leur emploi, nous avons choisi de traiter comme exemple, *Magnolia officinalis*, plante traditionnelle chinoise, contenant des substances dites « à surveiller » et autorisée à l'usage dans les CA en France (sous réserve du respect des restrictions imposées par l'arrêté du 24 juin 2014).

II. PLACE DES PLANTES MEDICINALES DANS LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES, EXEMPLE : *MAGNOLIA OFFICINALIS*

Les plantes, composants emblématiques des CA, peuvent avoir aux yeux des consommateurs une image de produits sains, sûrs, voire même bénéfiques. Malgré tout, le mot « naturel » ne signifie aucunement « sans danger ».

Les plantes médicinales présentent des caractéristiques spécifiques en raison de leur destination médicale (et pour certaines, exclusivement médicales). Lorsqu'elles sont, en plus, catégorisées comme nouvel aliment ou « novel food » d'origine végétale, (ce qui est le cas de *Magnolia officinalis*) un niveau supplémentaire de complexité peut apparaître.

Selon l'EMA, il est difficile de se positionner par rapport à la sécurité des consommateurs au vu de l'insuffisance d'information sur l'utilisation des plantes traditionnelles et/ou de leurs préparations (Site internet n°48).

Cette difficulté pourrait toucher plusieurs volets du domaine des CA, et rendre difficile le traçage des limites à différents niveaux, par exemple:

- La finalité de la consommation d'un CA ;
- La notion de transparence des informations communiquées aux consommateurs sur la nature du produit ;
- La crédibilité des allégations revendiquées ;
- Le principe du code de la déontologie régissant l'accès direct du public à certaines catégories de médicaments ;
- La garantie de la qualité du produit proposé ;
- L'assurance de la sécurité de la consommation, et l'exposition au risque d'effets indésirables potentiellement graves.

Ce chapitre, aborde l'étude de l'espèce *M. officinalis* sous les angles botanique, chimique, et pharmacologique, et discute de sa place au sein des CA français.

A. Etude botanique

A.1. Systématique et nomenclature

Le genre *Magnolia* tire son nom du botaniste Français Pierre Magnol (1638-1715), professeur et directeur des jardins botaniques de Montpellier.

Cette Angiosperme appartient à la famille des Magnoliaceae, faisant partie de l'ordre des Magnoliales (Botineau, 2010 ; site internet n°62).

Le tableau ci-dessous présente la place de *Magnolia officinalis* au sein de la systématique végétale, selon les classifications évolutives actuelles (APG IV).

*Tableau 8: Taxonomie de l'espèce *Magnolia officinalis* (Site internet n°63).*

REGNE	<i>Plantae</i>
EMBRANCHEMENT	<i>Magnoliophyta</i>
CLASSE	<i>Magnoliopsida</i>
SOUS-CLASSE	<i>Magnoliidae</i>
SUPER-ORDRE	<i>Magnoliana</i>
ORDRE	Magnoliales
FAMILLE	Magnoliaceae
GENRE	<i>Magnolia</i>
ESPECE	<i>Magnolia officinalis</i> Rehder et E.H. Wilson

L'ordre des Magnoliales, renferme les plantes ligneuses, souvent odorantes, et ayant des fleurs plutôt grandes, spiralées, trimères, hypogynes, à périanthe rarement différencié et comportant des étamines à déhiscence longitudinale.

Cet ordre comporte 6 familles d'importances inégales, (Annonaceae, Myristicaceae, Magnoliaceae, Degeneriaceae, Eupomatiaceae et Himantandraceae), qui comprennent 154 genres pour environ 3000 espèces différentes, entre plantes grimpantes, arbustes et arbres (Spichiger *et al.*, 2004; Botineau, 2010).

La famille des Magnoliaceae forme avec celle des Myristicaceae les deux plus importantes familles de l'ordre, après les Annonaceae. Ensemble, elles couvrent 20% des espèces connues (Site internet n°64).

Les Magnoliaceae comprennent 12 genres et plus de 200 espèces qui se caractérisent par la présence de feuilles alternes, simples, souvent entières et coriaces, ayant de grandes stipules. Les fleurs sont homoïochlamydes (pétales et sépales de même apparence), à pièces à insertion spiralée, avec des étamines de forme plus ou moins lamellaire (Spichiger *et al.*, 2004 ; Botineau, 2010).

Plusieurs de ces espèces sont cultivées comme ornementales en France (Botineau, 2010).

Une autre classification ; plus marginale et basée sur le type de fruits, est également retrouvée avec 2 sous-classes (Botineau, 2010):

- Sous-classe des *Magnoliidae* : fruits non samaroides.
- Sous-classe des *Liriodendroidae* : samares (genre *Liriodendron*).

Synonymes (Luo *et al.*, 2019 ; sites internet n°65)

➤ Noms scientifiques :

- *Magnolia cathayana* D. L. Fu & T. B. Chao.
- *Houpoea officinalis* (Rehder & Wilson N.H.Xia & C. Y. Wu)

➤ Noms vernaculaires (en chinois) :

- Hou-po (厚朴), Hou-pu, Ziyou Houpo, Chuanpo.

Variétés (Luo *et al.*, 2019 ; site internet n°63)

Plusieurs sous espèces et variétés de *M. officinalis* existent et diffèrent par quelques caractéristiques botaniques qui ont servi d'inspiration pour la nomenclature.

A titre d'exemple, en ce qui concerne les variétés, lorsque l'apex de la feuille présente une encoche lui donnant un aspect bilobé, nous aurons la variété *biloba*. Nous pouvons présenter les sous-espèces et variétés suivantes :

- *Magnolia officinalis* subsp. *officinalis*.
- *Magnolia officinalis* subsp. *biloba* (Rehder & E.H. Wilson) Cheng & Law in W. C. Cheng (Aoyehoupo (凹叶厚朴)).
- *Magnolia officinalis* var. *biloba* Rehder & E.H. Wilson.

- *Magnolia officinalis* var. *officinalis*.
- *Magnolia officinalis* var. *glabra* D.L. Fu *et al.*
- *Magnolia officinalis* var. *pubescens* C.Y. Deng.

A.2. Distribution géographique

➤ Magnoliaceae

Les Magnoliaceae renferment environ 240 espèces d'arbres et d'arbustes, dont 1/5 est originaire du continent Américain (Sud-Est des Etats Unis, Amérique centrale, nord de l'Amérique du Sud et Brésil), et 4/5 sont répartis sur les zones tempérées et tropicales du Sud-Est de l'Asie (Himalaya, Malaisie, Indonésie) et en Nouvelle-Guinée (Sites internet n°62, 64).



Figure 15: Carte de la répartition mondiale des Magnoliaceae (Vernon, 1996).

Tandis que certaines espèces représentent des sources locales de bois, ou sont utilisées en parfumerie, une grande partie des Magnolias sont considérés comme des plantes ornementales de jardins, avec de nouvelles espèces hybrides obtenues par croisement (Botineau, 2010 ; sites internet n°62, 64).

➤ **Magnolia officinalis**

M. officinalis préfère un climat chaud et humide et des sols acides et bien drainés. Géographiquement cette espèce est plutôt présente en Asie subtropicale et tempérée où elle est capable de survivre dans des altitudes atteignant les 1500 m (Site internet n°66).

En Chine la plante est plutôt concentrée au centre et dans l'Est du pays, dans les provinces de : Anhui, Fujian, sud-est Gansu, nord Guangdong, Guangxi, nord-est Guizhou, sud-est Henan, ouest Hubei, Hunan, Jiangxi, sud Shaanxi, est et sud Sichuan et Zhejiang (Site internet n°66).



Figure 16: Répartition géographique de l'espèce *M. officinalis* (Site internet n°67).

L'espèce sauvage existe principalement dans les régions protégées de forêts de feuillus. La baisse de l'habitat forestier indigène et la quête continue des écorces des arbres sauvages, ont provoqué un fort déclin du nombre de *M. officinalis*. Elle est donc considérée en danger de disparition et incluse dans la liste rouge des espèces menacées de l'UICN (Union Internationale pour la Conservation de la Nature) (Luo *et al.*, 2019).

L'espèce est également cultivée.

A.3. Description botanique



Figure 17: M. officinalis (Coste, 2015 ; site internet n° 66).

Habitus : *M. officinalis* est un arbre à feuilles caduques, qui peut atteindre jusqu'à 20 mètres de hauteur (Beik et Joukar., 2020).

Ecorce : lisse, épaisse et de couleur gris pâle à brun (Commbs, 1997 ; site internet n°68). L'écorce utilisée à des fins thérapeutiques, est récoltée sur des individus de 15 ans d'âge minimum (Luo *et al.*, 2019).

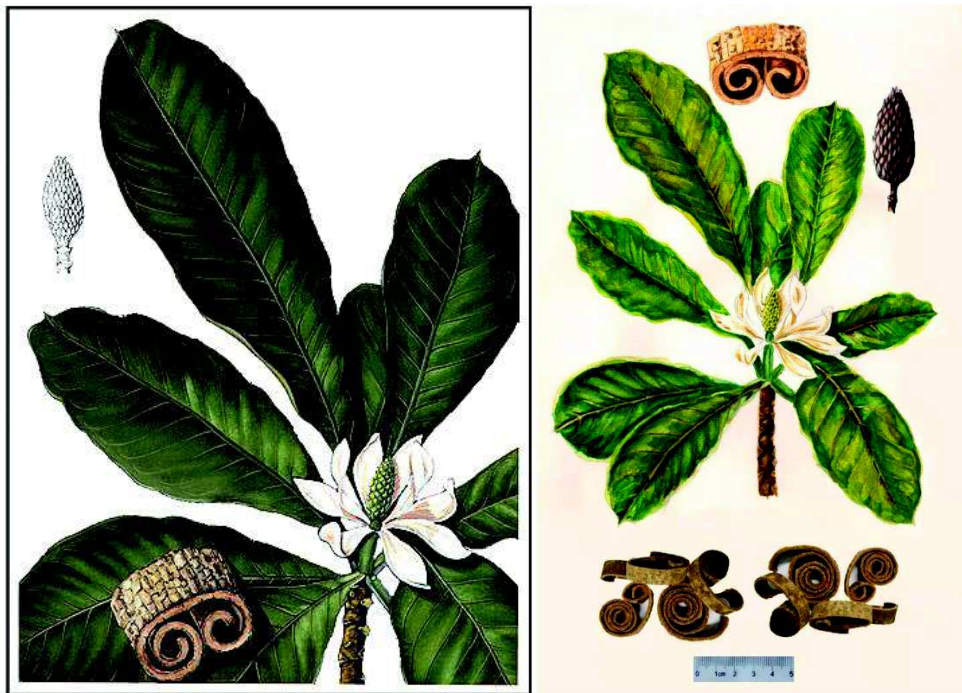


Figure 18: Planches botaniques présentant l'écorce de M. officinalis (Luo et al., 2019, site internet n°69).

Feuilles : vert pâle, plus ou moins coriaces, pseudo-verticillées (Commbs, 1997 ; site internet n°68).

Les feuilles sont d'une forme oblongue, obovale, d'une longueur de 20 à 45 cm, et d'une largeur de 10 à 24 cm, avec une marge entière et légèrement ondulée (Luo *et al.*, 2019).

La base est cunéiforme, et l'apex est aigu à obtus (Commbs, 1997 ; site internet n°68).

La face supérieure de la feuille est lisse et brillante, tandis que le revers présente des poils doux au stade juvénile (Luo *et al.*, 2019).

Epais et fort, le pétiole est également pubescent, avec une longueur de 2,5 à 4 cm. Plusieurs pétioles se disposent en groupes de 7 à 9 sur les rameaux (Site internet n°66).

Fleurs :



Figure 19: Fleur de M. officinalis (Coste, 2015 ; Ni et al., 2020).

La floraison se fait en mai-juin. Les fleurs sont cupuliformes à aplaties, odorantes et parfumées. Elles sont solitaires, de position axillaire et portées par un pédoncule. Leur diamètre est d'environ 10 à 15 cm, avec 9 à 12 tépales épais et charnus (Luo *et al.*, 2019 ; site internet n°68):

- Les tépales externes sont réfléchis vers l'extérieur, et prennent une couleur vert pâle, avec une forme oblongue pour 8 à 10 cm de longueur.
- Les tépales internes sont dressés et disposés sur deux verticilles. Ils sont de couleur blanche et possèdent une forme obovale pour 8 à 8,5 cm de longueur et 3 à 4,5 cm de largeur.

Le pédoncule qui porte les fleurs est court et épais, il présente les cicatrices des bractées à la base des tépales (Site internet n°68).

La fleur contient 72 étamines, possédant des filets rouges de 0,4 à 1,2 cm de longueur et des anthères à déhiscence introrse, mesurant de 1,2 à 1,5 cm sur l'axe le plus long (Commbs, 1997 ; site internet n°68).

Fruit :



Figure 20: Fruit de M. officinalis (Commbs, 1997).

La fructification se fait en automne entre août et octobre, et les fruits sont des follicules de forme ellipsoïde à ovoïde. Ils sont regroupés en syncarpe conique à base ronde et à apex tronqué, mesurant de 9 à 15 cm de longueur (Commbs, 1997 ; site internet n° 66).

Lorsque les carpelles arrivent à maturité, ils présentent un bec de 3 à 4 mm, et donneront autant de follicules à fente unique laissant sortir une graine triangulaire ovoïde (Luo et *al.*, 2019).

A.4. Description de la drogue selon les Pharmacopées européenne et chinoise

M. officinalis a été décrite dans plusieurs pharmacopées. Nous reprenons uniquement les critères d'identification d'après les Pharmacopées européenne et chinoise.

A.4.1. Pharmacopée européenne

Dans sa dixième et dernière édition, la Pharmacopée européenne fournit une description détaillée des parties de la plante, utilisées fréquemment à des fins médicales, notamment l'écorce et les fleurs de *M. officinalis*.

A.4.1.1. Ecorce séchée

Etude macroscopique :

Présentée sous forme de fragments enroulés une à deux fois sur eux-mêmes, l'écorce séchée de la tige et des branches de *M. officinalis*, possède une face externe de couleur gris brun et de texture rugueuse ou écailleuse avec tendance à l'exfoliation. Il est possible d'y observer également d'une manière bien visible, des lenticelles et des stries positionnées longitudinalement.

Quant à la face interne, elle est de couleur brun-rouge ou brun foncé, avec une texture dure et une surface lisse, présentant également des stries fines disposées longitudinalement.

La cassure de l'écorce présente un aspect granuleux.



Figure 21: Ecorce sèche de M. officinalis (Coste, 2015).

Etude microscopique :

L'écorce réduite produit une poudre brun-jaune, ayant les caractéristiques suivantes :

- De nombreuses cellules scléreuses (indiquées par la lettre D sur le dessin ci-dessous), groupées ou libres, avec des dimensions et des formes différentes. Elles sont souvent ramifiées et peuvent atteindre 100 µm de long. Leur paroi est fortement épaissie et marquée de stries, et leurs canalicules sont nettement visibles.
- Des cellules à HE de forme arrondie (G) ou ovale (F), à contenu jaune-orangé, pouvant atteindre jusqu'à 100 µm de diamètre.

- Des fibres étroites à paroi épaisse, souvent disposées en faisceaux (C et H), accompagnées de rayons médullaires en fuseau (Ca) ou composées de files de cellules rectangulaires (Ha).
- Des fragments de suber brun à paroi épaissie (B) d'une manière régulière et fine.
- Des fragments de parenchyme libérien (A) formé de cellules à parois irrégulières accompagnées de rayons médullaires en fuseau.
- La poudre présente des grains d'amidon de formes arrondie, ovoïde ou polyédrique. Ils sont simples ou composés de 2 à 6 éléments, d'environ 2 à 12 μm de diamètre, libres (J) ou inclus dans des cellules de parenchyme (E).

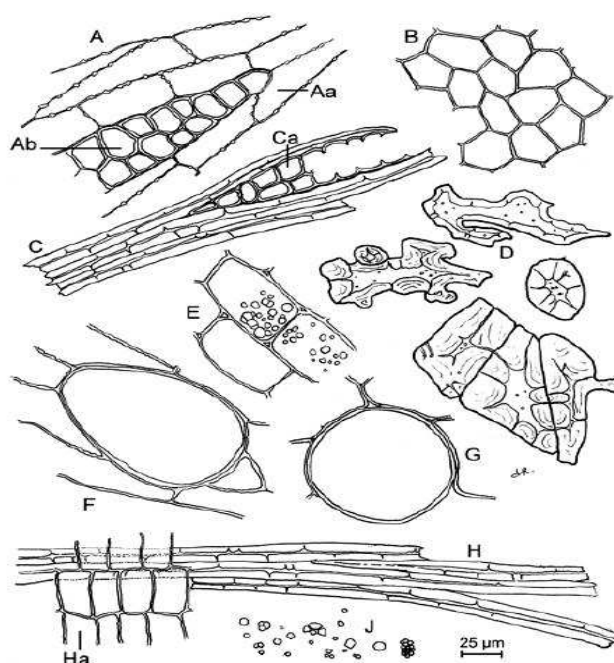


Figure 22: Dessin servant à l'identification microscopique des éléments composant la poudre de l'écorce de *M. officinalis* selon la Pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

(A): fragments de parenchyme libérien, (Aa) : cellules à paroi irrégulière, (Ab) : rayons médullaires en fuseau section tangentielle, (B) : fragments de suber brun à paroi épaissie, (C) : fibres étroites à paroi épaisse, (Ca) : rayons médullaires en fuseau section tangentielle, (D) : cellules scléreuses, (E) : grains d'amidon inclus dans des cellules de parenchyme, (F): cellule HE ovale, (G): cellule HE arrondie, (H) : fibres étroites à paroi épaisse, (Ha): files de cellules triangulaires section longitudinale, (J) : grains d'amidon libres.

A.4.1.2. Fleur

La fleur non épanouie, est traitée à la vapeur d'eau puis séchée.

Etude macroscopique :

La fleur de *M. officinalis* présente un bouton floral de couleur brun ou brun rouge, de forme allongée et conique mesurant environ 4 à 7 cm de long et 1,5 à 2,5 cm de diamètre au niveau de la base. Le pédoncule est de couleur jaune-gris, court (0,5-2 cm) et couvert d'un duvet dense.

Le périanthe comporte généralement 12 pièces. Les nombreuses étamines, sont à filet court et fin et à anthères brun jaune d'aspect linéaire.

Sur le thalamus (réceptacle conique), sont insérés de manière spiralée de nombreux carpelles libres.

Etude microscopique

De couleur brun-rouge, la poudre possède les caractères microscopiques suivants :

- Des fragments de pièces du périanthe à cellules épidermiques de forme polyédrique ou elliptique. Leur paroi est épaissie d'une manière irrégulière et les stomates sont anomocytiques. Le parenchyme contient des cellules à HE à contenu jaune-orange et de forme ovale ou arrondie,
- Certains fragments comportent des cellules épidermiques en forme de papilles arrondies,
- Plusieurs cellules scléreuses et ramifiées, à paroi canaliculée avec un lumen large,
- Plusieurs grains de pollen de forme elliptique ayant (environ 50 µm de long et 40 µm de large).

A.4.2. Pharmacopée chinoise

Tandis que la Pharmacopée européenne fournit les éléments précis de contrôle de la drogue, la pharmacopée chinoise (version 2015), décrit plutôt les caractéristiques organoleptiques de l'écorce et de la fleur de *M. officinalis*. (Chen, 2011):

- L'écorce : à saveur âcre et amère, et à nature chaude et fragrante est plutôt récupérée au printemps (avril - mai) ou en début d'été (juin) (Luo *et al.*, 2019).
- Le bourgeon fleuri appelé « Hou Po Hua » est âcre et chaud.

Il n'y a pas à ce jour de traces d'utilisation médicale des feuilles de *M. officinalis* (Luo *et al.*, 2019).

A.5. Usage traditionnel et mode de préparation



Figure 23: M. officinalis et son écorce sèche (Xue et al., 2016).

Appelée « Hou Po » en chinois (厚朴), l'utilisation de *M. officinalis* dans la médecine chinoise remonte à plus de 2000 ans à l'époque de la dynastie des Han de l'Est (206 avant J-C) (Luo *et al.*, 2019 ; Süntar et Bosdancı, 2021).

D'une manière générale, dans la pratique traditionnelle chinoise, les plantes reçoivent un **prétraitement** avant leur utilisation en clinique. Ce processus est une forme de technologie pharmaceutique qui a été affinée au fil du temps et qui est **indispensable à l'efficacité ainsi qu'à la sûreté de l'usage**. Il peut en résulter la **modification** de la composition de la plante par la disparition d'un composant par exemple ou l'apparition d'un autre (Li *et al.*, 2020).

Ci-dessous, nous détaillerons d'une manière distincte, les indications d'emploi de l'écorce et de la fleur de *M. officinalis*, les étapes de leur prétraitement et leur mode de préparation selon la médecine traditionnelle chinoise (MTC).

A.5.1. Emplois et mode de préparation de l'écorce de *M. officinalis* selon la médecine traditionnelle chinoise

Dans les livres de prescription de la Chine ancienne, *M. officinalis* était parfois utilisé seul, comme il est rapporté dans le « Ben Cao Gang Mu » (本草纲目), mais dans la majorité des cas il était plutôt associé à d'autres plantes (Luo *et al.*, 2019).

La drogue est indiquée (Chen, 2011):

- Dans le cas de ballonnement abdominal (dû à la stagnation du qi et de l'humidité dans le foyer moyen),
- En cas de constipation associée à des douleurs,
- Lorsqu'il s'agit de toux dyspnéique par accumulation de glaires et stagnation de l'humidité dans les bronches,
- Pour les dyspnées dues au vent-froid externe,
- Contre les vomissements (lorsqu'elle est associée au gingembre).

Dans le « Shang Han Za Bing Lun » (伤寒杂病论), il existe 12 prescriptions concernant l'écorce (cortex) de *M. officinalis*, dont 6 dans le traité sur « Shang Han Lun » et 11 dans le « Schéma de Jin Gui Yao Lue » (Luo *et al.*, 2019). Par exemple:

- La célèbre décoction de Xiaochengqi était utilisée pour traiter la constipation causée par une forte fièvre.
- La décoction de «Banxia Hou pu » qui a été utilisée pour traiter le *globus hystericus* (sensation de boule dans la gorge) mais aussi la pharyngite, la bronchite, etc.
- Et la décoction de « Hou po Qiwu » qui a été utilisée pour traiter la fièvre persistante avec distension abdominale.

En avril 2018, l'administration d'état de la MTC a publié une liste de prescriptions classiques chinoises créées par de célèbres médecins dans le passé et transmises de génération en génération avec un recul sur l'efficacité et l'innocuité s'étalant sur des milliers d'années. *M. officinalis* fait partie de cette liste (Luo *et al.*, 2019).

- **Prétraitement et mode de préparation :**

Après cueillette, la partie superficielle rugueuse de l'écorce est souvent éliminée avant le processus de manipulation de la drogue étant donné qu'elle ne contient quasiment pas de substances actives. (Luo *et al.*, 2019).

Les écorces sont d'abord séchées puis bouillies pendant un court moment. Ensuite, elles sont empilées dans un endroit humide jusqu'à ce que la face interne devienne brune à brun-pourpre. Ensuite une étape de chauffage à la vapeur est réalisée, suivie d'un roulage en forme de tubes, avec ou sans processus de mise en contact avec du gingembre (Luo *et al.*, 2019).

Préparée en décoction rapide, l'écorce s'utilise avec précaution chez la femme enceinte et en cas d'insuffisance du yin (Chen, 2011).

A.5.2. Emplois et mode de préparation des fleurs selon la médecine traditionnelle chinoise

La récolte du bourgeon fleuri se fait au stade précoce. Ses effets sont semblables à ceux de l'écorce mais avec une efficacité plus faible. Les bourgeons sont également préparés en décoction (Chen, 2011), et sont utilisés pour :

- Le ballonnement abdominal,
- Les douleurs secondaires à la stagnation de l'humidité et du qi (extrait l'humidité pathogène et active la circulation du qi),
- Le dégagement de l'encombrement de la poitrine.

A.5.3. Usages et emplois dans d'autres pays

Au Japon, *M. officinalis* est employé pour traiter les affections abdominales et soulager le stress. Il existe deux formules contenant l'extrait de l'écorce de la plante dans la Pharmacopée japonaise (Luo *et al.*, 2019):

- L'une des deux s'appelle l'extrait de «Hangekobokuto (半夏厚朴汤) » qui serait un traitement très efficace pour les sensations d'étouffement ou d'un corps étranger dans la gorge, ainsi que les problèmes d'estomac, la dépression et l'anxiété.
- L'autre formule est l'extrait de Saibokuto (柴胡汤), qui a un effet antiasthmatique.

M. officinalis a également été utilisé en Orient pour traiter les pathologies neurologiques et psychiatriques, comme les spasmes, l'anxiété et la nervosité (Bruneton, 2016).

Actuellement les Nord-Américains se servent encore de cette plante pour soulager les crampes, les flatulences, l'indigestion, la perte d'appétit, la diarrhée et les vomissements (Li, 2016; Luo *et al.*, 2019).

Depuis plusieurs années, *M. officinalis* continue de susciter beaucoup d'intérêt sur le plan scientifique et a fait l'objet de nombreuses recherches dans divers domaines de la médecine humaine, ainsi que dans d'autres domaines tels que l'agriculture et la pisciculture.

En raison de l'utilisation large de son écorce dans les CA, nous aborderons, ci-dessous, la composition chimique de cette partie, classée par famille chimique.

B. Etude chimique de l'écorce séchée de *M. officinalis*

Les études phytochimiques ont conduit à l'identification de nombreux constituants répartis dans plusieurs familles chimiques telles que: les lignanes, les alcaloïdes, les sesquiterpènes, les phénols, et les stérols (Ni *et al.*, 2020 ; Xue *et al.*, 2020).

Il est à noter que dans certains articles et documents que nous avons consultés, le terme « *Magnolia officinalis* cortex » a été utilisé pour indiquer un ensemble de variétés de *Magnolia*. Nous rapportons uniquement la composition chimique de l'écorce sèche de *M. officinalis*.

B.1. Lignanes et composés apparentés

Le terme « lignane » désigne des phénoliques composés dont le squelette résulte de l'établissement d'une liaison entre les carbones β des chaînes latérales de deux unités dérivées du 1-phénylpropane (liaison 8-8'). Ce sont des composants essentiels qui assurent la protection et la défense des plantes contre les microorganismes agresseurs.

Cette famille chimique se subdivise en plusieurs groupes et renferme également une palette large de composés issus de condensation, d'oxydation, et de dimérisation de dérivés de type phénylpropane. Citons à titre d'exemple les néolignanes, les norlignanes, et les lignoïdes (Bruneton, 2016).

Environ une cinquantaine de lignanes, au sens large du terme, extraits de l'écorce de *M. officinalis* sont répertoriés, et répartis en sous-groupes. Cette famille chimique, représente la majeure partie des molécules actives présentes au sein de la plante (Luo *et al.*, 2019).

➤ Néolignanes

Les néolignanes regroupent un ensemble de composés ayant une structure apparentée, avec de nombreuses possibilités de couplage, se traduisant par une grande diversité structurale. Le tableau ci-dessous, comporte une trentaine de néolignanes isolés de l'écorce de *M. officinalis*:

Tableau 9: Néolignanes présents dans l'écorce de *M. officinalis* (Luo *et al.*, 2019).

Honokiol	Magnolol
4-O-méthylhonokiol	Pipérityl magnolol
Pipérityl honokiol	Dipipérityl magnolol
Erythro-honokiol	Bornyl magnolol

Thréo-honokiol	Magnolignanes A, B , C, D, E, F et I
Randainal	Magnoloside U
Randaïol	Magnaldéhydes B, C, D et E
Saikolignanose A	Magnatriol B
5-allyl- 5'(1'-hydroxyallyloxy) biphenyl- 2,2'-diol	Mangliéside D
5,5'-diallyl- 2'-(3-méthylbut-2-enyloxy) biphényl- 2-ol,	4'-méthoxymagnoldialdéhydes B et E,
4-allyl- 2-(2'-méthylbenzofuran-5'-yl) phénol	Magnolignane A- 2-O-β-D-glucopyranoside
1,1'-dibenzène- 6',8',9'- trihydroxy- 3-allyl- 4-O-β-D-glucopyranoside	5,5'-di- 2-propenyl- 2-hydroxy- 3,2',3'-triméthoxy- 1,1'-bi-phényl
(E)- 5-allyl- 3'-(prop-1-ényl)biphényl- 2,4'-diol	5,5'-diallyl- 2'-(allyloxy) biphényl- 2-ol,

Le magnolol et l'honokiol sont les deux constituants actifs majeurs, isolés de *M. officinalis*, le magnolol étant la molécule la plus abondante dans la plante (Song *et al.*, 2019).

Il s'agit de deux composés phénoliques isomères de type néolignanes (Amorati *et al.*, 2015 ; Luo *et al.*, 2019 ; Łata *et al.*, 2020 ; Zhao *et al.*, 2020).

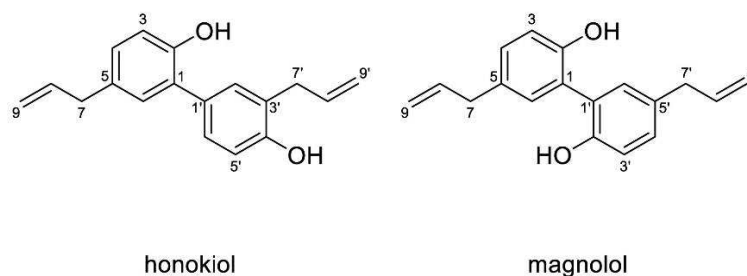


Figure 24: L'honokiol et le magnolol, principaux composants actifs extraits de *M. officinalis* (Amorati *et al.*, 2015).

➤ Oxynéolignanes

Les oxynéolignanes présentent une structure impliquant une liaison de type C-O-C. Une dizaine de ces molécules composant l'écorce de *M. officinalis* est exposée dans tableau suivant (Luo *et al.*, 2019) :

Tableau 10: Oxynéolignanes présents dans l'écorce de M. officinalis (Luo et al., 2019).

Magnolignanes G et H
Icarisides E3 et E5
(+)-Syringarésinol
(-)- 8'-épilyonirésine- 4-yl β -D-glucopyranoside
Syringarésinol 4'-O- β -D-glucopyranoside,
Syringarésinol- 4,4'-di-O- β -D-glucoside
4,4'-di- 2-propényl- 3,2',6'-triméthoxy- 1,1'-diphényl éther
1-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)- 2-[4-(ω -hydroxypropyl)- 2-méthoxyphénoxy] propane- 1,3-diol

B.2. Phénols et lignanes inclassables

Les phénols se caractérisent par la présence d'un noyau aromatique portant au moins un hydroxyle libre ou engagé dans une liaison sous forme d'éther, ester ou hétéroside. Ces métabolites secondaires sont très répandus dans la nature (Bruneton, 2016).

Au sein de cette famille, il y a les glycosides phényléthanoïques, composants végétaux dont la structure est représentée par des glycosides avec des groupements alcool phényléthyls et glycosyle (Xue *et al.*, 2020). Plus de 50 composés phénoliques ont été identifiés dans l'écorce de *M. officinalis* (Luo *et al.*, 2019), comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau 11: Composés phénoliques identifiés dans l'écorce de M. officinalis.

Magnolosides A, B, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, V, W, X, Y et Z	Acide vanilique
Magnolianone	Acide vanilique 4-O- α -L-rhamnoside
Acide syringique	Aldéhyde synapique

Acide syringique 4-O- α -L-rhamnopyranoside,	Aldéhyde synapique – 4-O- β -D-glucopyranoside
Syringaldéhyde	Coniferaldéhyde
Syringine	Coniferyl alcool
Isosyringinose	Acide caféique
Bluménols A et B	Acide caféique méthyl ester,
Actéoside	Resvératrol
Paeonol	p-Hydroxybenzaldéhyde
Acide syringique 4-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 5)- α -L-rhamnopyranoside	3,4-diméthoxyphénol β -D-apiofuranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside
3,4,5-triméthoxyphénol β -D-apiofuranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside	1-(α -L-rhamnosyl(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyloxy)– 3,4,5-triméthoxybène
3,4,5-triméthoxyphényl 1-O- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside	3,4,5-triméthoxyphényl- β -D-glucopyranoside
O-méthyleugénol,	2-(3,4-dihydroxyphényl) éthanol 1-O-[4-O-cafféoyl– 2-O- α -L-rhamnopyranosyl– 3-O- α -L-rhamnopyranosyl– 6-O- β -D-glucopyranosyl]- β -D-glucopyranoside

B.3. Alcaloïdes

La famille des alcaloïdes renferme des métabolites secondaires azotés, plus ou moins basiques, distribués d'une manière restreinte (surtout chez les dicotylédones) et pourvus d'activité pharmacologique à faible dose. On parle d'alcaloïdes vrais lorsque leur biosynthèse se fait à partir d'un acide aminé, de pseudo-alcaloïdes lorsque la molécule d'origine est différente, et de proto-alcaloïdes quand il s'agit d'une amine simple dont l'azote ne fait pas partie d'un système hétérocyclique (Bruneton, 2016).

Plusieurs médicaments commercialisés sont de nature alcaloïdique et parmi toutes les classes de molécules d'origine naturelle, les alcaloïdes forment une source majeure pour la recherche de nouveaux traitements en raison de leur bio-activité exceptionnelle (Li *et al.*, 2020). Néanmoins de nombreuses molécules de cette famille sont toxiques, et jouent un rôle majeur dans l'écologie en protégeant la plante contre les agressions des autres organismes.

Différents types d'alcaloïdes ont été identifiés dans le cortex de *M. officinalis*. Nous citerons par la suite les composants isolés et connus jusqu'à présent :

➤ **Alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques**

Il s'agit d'une classe chimique largement répandue dans le règne végétal et médicalement active chez les Magnoliaceae (Luo *et al.*, 2019). C'est un branchement du sous-groupe des alcaloïdes isoquinoléiques, (classés en fonction de la position de l'azote en groupes et sous-groupes), dont fait partie la papavérine (extraite du pavot) ou encore le curare, actuellement utilisé dans les protocoles d'anesthésie générale, et autrefois adopté par les chasseurs des forêts amazoniennes en tant que poison de chasse entraînant la paralysie de l'animal (Bruneton, 2016).

Quatre molécules d'alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques ont été identifiées dans l'écorce de *M. officinalis* :

Tableau 12: Alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques présents dans l'écorce de *M. officinalis* (Luo *et al.*, 2019).

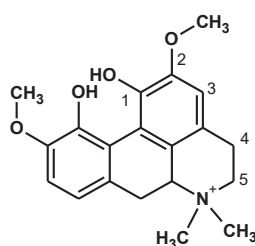
(R)-magnocurarine	(R)-oblongine
(S)-tembétarine	3,4-déhydromagnocurarine

➤ **Alcaloïdes aporphiniques et noraporphiniques**

Les aporphinoïdes représentent un vaste groupe d'alcaloïdes. Ils sont particulièrement fréquents chez certaines familles de plantes telles que : les Annonaceae, les Lauraceae, les Magnoliaceae et les Ranunculaceae. A l'heure actuelle, il n'y a qu'une seule aporphine qui est autorisée dans les spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché français : il s'agit de la boldine. Cette molécule est extraite des feuilles et des écorces du boldo (Bruneton, 2016). Ci- dessous et à titre d'exemple, nous présentons un tableau résumant l'ensemble des aporphinoïdes identifiés dans *M. officinalis* ainsi que la structure de la magnoflorine:

Tableau 13: Alcaloïdes aporphiniques et noraporphiniques présents dans l'écorce de M. officinalis (Luo et al., 2019).

Magnoflorine	(+)-Ménispérine
4-céto-magnoflorine	(+)-Xanthoplanine
Magnofficine	Asimilobine
Lirinidine	Lysicamine
(+)-Laurifoline	Roémérine
Anonaine	Anolobine
Liriodénine	7-oxodéhydroasimilobine
Anaxagoreïne	



Magnoflorine

Figure 25: Structure chimique de la magnoflorine (réalisation personnelle de l'auteur).

➤ **Autres alcaloïdes**

D'autres catégories d'alcaloïdes ont été également mises en évidence dans l'écorce de *M. officinalis* :

Tableau 14: Les autres alcaloïdes présents dans l'écorce de M. officinalis (Luo et al., 2019).

Isosalsoline	N-Feruloylputrescine (cis)
N-méthylisosalsoline	N-Feruloylputrescine (trans)
(-)- 10-déméthylcryptaustoline	

B.4. Stérols

Appartenant au groupe de métabolites secondaires, les stérols sont d'une importance majeure pour les chercheurs en raison de leur utilisation répandue en industrie pharmaceutique. Tous

les stérols répertoriés dans l'écorce de *M. officinalis* sont liés en position 17 à des hydrocarbures aliphatiques à 10 carbones (Luo *et al.*, 2019).

Tableau 15: Stérols présents dans l'écorce de *M. officinalis* (Luo *et al.*, 2019).

β -sitosténone	β -sitostérol
3 β -hydroxystigmast-5-en-7-one	Stigmastérol
3 β -hydroxystigmasta-5,22-diène-7-one	Stigmasta-4,22-diène-3-one

B.5. Autres composants

Des composants minéraux sont, en outre, présents dans le cortex de la plante, comme le magnésium, le fer, le potassium, le sodium, et le calcium ainsi que d'autres composants comme certaines protéines et vitamines et d'autres nutriments (Luo *et al.*, 2019).

C. Etude pharmacologique de l'écorce de *M. officinalis*

C.1. Propriétés pharmacologiques de l'écorce de *M. officinalis*

La richesse de la composition chimique de l'écorce de *M. officinalis*, donne lieu à de multiples possibilités d'interactions avec l'organisme humain. Cela peut aboutir à des actions curatives, ou au contraire à des événements indésirables voire toxiques.

Nous abordons dans ce chapitre, l'effet pharmacologique de :

- L'extrait de l'écorce, prétraitée et non prétraitée, de *M. officinalis*,
- Les molécules isolées à l'état pur, entrant dans la composition de l'écorce de *M. officinalis*, spécifiquement:
 - Phénols et lignanes,
 - Alcaloïdes.

C.1.1. Etude des effets pharmacologiques de l'extrait de l'écorce de *M. officinalis*

Les extraits aqueux et éthanolique de l'écorce de *M. officinalis*, ont fait l'objet de plusieurs études visant à mettre en évidence les propriétés thérapeutiques imputables à cette partie de la plante. Le tableau suivant illustre certaines de ces propriétés :

Tableau 16: Quelques propriétés pharmacologiques de différents extraits de l'écorce de M. officinalis (réalisation personnelle de l'auteur).

Propriété	Type d'extrait	Effet et mécanisme d'action	Références
Activité antioxydante	Extrait éthanolique de l'écorce.	Protection des hépatocytes (culture de cellules humaines et murines) contre le stress et les radicaux libres.	(Rajgopal <i>et al.</i> , 2016).
Asthme et réactions allergiques respiratoires	Extrait aqueux (chauffé) de l'écorce associé à 11 autres plantes sous le nom de « <i>Sojadodamgangki-tang</i> ».	Diminution de l'infiltration cellulaire éosinophile lors de la réaction allergique des voies respiratoires chez des modèles murins ; Baisse de la sécrétion du mucus ; Activation des macrophages alvéolaires conduisant à un état d'équilibre immunitaire.	(Jung <i>et al.</i> , 2020).
Propriété anti-cancéreuse : Tumeurs hépatiques	Extrait aqueux (chauffé) de l'écorce de <i>M. officinalis</i> dans les comprimés du « <i>Yin Yang Ji</i> ».	Formule utilisée depuis la dynastie de Ming en Chine pour le traitement des tumeurs du foie notamment le carcinome hépatocellulaire. Les études modernes effectuées sur des rats ont démontré une action cytotoxique sur les cellules tumorales du foie ainsi qu'une régulation de l'expression de leurs gènes.	(Li <i>et al.</i> , 2020).
Propriété anti-cancéreuse : Les tératomes	Extrait éthanolique de l'écorce de <i>M. officinalis</i> .	Capacité d'arrêter la prolifération des cellules anormales et d'induire leur apoptose, potentiel anti-tératome (<i>in vitro</i> sur une culture de cellules humaines).	(Kim <i>et al.</i> , 2020).

		Aucune cytotoxicité n'a été observée pour les cellules normales.	
Effet anti-spasmodique	Extrait aqueux (chauffé) du « Guangtongxiao » : mélange de plantes y compris <i>M. officinalis</i> .	L'application <i>in vivo</i> sur l'intestin de rats et de cochons d'inde, a mis en évidence une action sur la relaxation musculaire aboutissant à l'effet antispasmodique, et donc à l'amélioration de la douleur qui en résulte.	(Zhang <i>et al.</i> , 2005), (Deng <i>et al.</i> , 2020).

❖ Extrait de l'écorce de *M. officinalis* et COVID-19 :

Depuis le début de la pandémie du COVID-19 en Chine, en décembre 2019, et devant l'absence de médicaments ou de vaccins spécifiques déjà connus, la MTC a été mise à contribution dans la prévention et le traitement des cas confirmés. Des protocoles nationaux ont été suivis dans le cadre de la troisième version d'essais (7^{ème} édition) publiés par le bureau général de la commission nationale de la santé de Chine et de l'administration d'état de la Médecine traditionnelle chinoise. Chaque région du pays a adopté ensuite, des protocoles spécifiques adaptés suivant les caractéristiques régionales, et associant des médicaments classiques à d'autres issus de la pratique traditionnelle. Les résultats ont été estimés satisfaisants (Shi *et al.*, 2020).

A l'hôpital de la MTC à Wuhan, foyer d'émergence du COVID-19, *M. officinalis* a été utilisé dans 5 formules différentes avec d'autres plantes médicinales du répertoire traditionnel. Les résultats globaux de l'étude affichent plus de 90% d'efficacité thérapeutique après administration immédiate de l'extrait aqueux du mélange aux patients hospitalisés. Peu d'entre eux ont eu besoin d'un séjour en réanimation. L'expérimentation a été comparée avec les traitements classiques administrés seuls (Lee *et al.*, 2021).

Le 24 mars 2020, une conférence de presse a été tenue sur l'efficacité de la MTC dans le traitement des cas confirmés du COVID-19 à Wuhan. Elle a rapporté un taux de réussite de plus de 90% de l'ensemble des cas à travers la Chine. Parmi ces cas confirmés, 74187 ont reçu des produits de la MTC, représentant 91,5% du total des patients (Shi *et al.*, 2020).

Il a été constaté que l'usage de la MTC dans ce contexte aidait à :

- Soulager les symptômes,
- Réduire la progression de la maladie vers les formes sévères et critiques,
- Augmenter le taux de récupération,
- Diminuer le taux de mortalité,
- Et favoriser la récupération des fonctions corporelles normales.

Cette stratégie a abouti à un meilleur contrôle de la pandémie en Chine selon les auteurs (Shi *et al.*, 2020).

Suite à ces résultats, les normes de qualité et de sécurité de la MTC attirent d'avantage l'attention du public. Des monographies pertinentes ont été enregistrées dans certaines pharmacopées et *M. officinalis* (écorce) a été adoptée dans plus d'une dizaine d'utilisations au sein des pharmacopées chinoise et coréenne ainsi que des monographies de l'OMS (Shi *et al.*, 2020).

L'extrait aqueux de l'écorce a également fait l'objet de tests contre le COVID-19 à Taiwan avec 9 autres plantes chinoises traditionnelles (*Scutellaria baicalensis*, *Houttuynia cordata*, *Morus alba*, *Saposhnikovia divaricata*, *Ttichosanthes kirilowii*, *Isatis indigotica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Menta haplocalyx* et *Nepeta tenuifolia*). Depuis avril 2020, ce mélange appelé « NRICM101 », a été administré à trente-trois patients, sous forme de décoction (mijotée et réduite), à la dose de de 300ml par jour.

Ces patients étaient :

- Âgés,
- Avec un résultat positif au virus,
- Avec un tableau clinique sévère,
- Avec plusieurs comorbidités,
- Et surtout une absence d'amélioration après 21 jours d'hospitalisation.

Neuf jours de traitement par le mélange, ont été suffisants pour obtenir 3 tests consécutifs négatifs au COVID-19 et aucun évènement indésirable constaté. L'étude suggère que le mélange peut perturber la progression de la maladie grâce à ses capacités antivirales, et anti-

inflammatoires, offrant des promesses en tant qu'agent multi-cibles pour la prévention et le traitement du COVID-19. Les dosages pharmacologiques ont identifié les effets de la formule sur l'inhibition de l'interaction protéine de pointe/ACE2, l'activité de la protéase 3CL, la formation de plaques virales et la production de cytokines interleukine (IL) -6 et facteur de nécrose tumorale (TNF) - α (Tsai *et al.*, 2021).

C.1.2. Propriétés pharmacologiques des molécules isolées à l'état pur de l'écorce de *M. officinalis*

Devant les effets biologiques observés lors du traitement par différents types d'extraits de l'écorce de *M. officinalis*, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux molécules responsables de ces activités. Nous allons exposer par la suite, quelques résultats de ces travaux, regroupés en deux axes principaux :

- Les propriétés pharmacologiques des phénols et lignanes,
- Et les propriétés pharmacologiques des alcaloïdes.

❖ Propriétés pharmacologiques des phénols et lignanes :

Différentes molécules extraites de l'écorce de *M. officinalis* sont bioactives comme le resvératrol, le paeonol ou les glycosides phénylétanoïdes, mais la majeure partie de cette activité est attribuée à l'honokiol et au magnolol (Zhang *et al.*, 2019). Ces deux molécules sont capables d'agir sur différentes cibles au niveau de l'organisme telles que les protéines du cycle cellulaire, les enzymes ou les importines (Bruneton, 2016 ; Dai *et al.*, 2020). En conséquence, leurs effets bénéfiques sur la santé, ont suscité un intérêt particulier, les amenant à la pratique clinique actuelle en tant que potentielles innovations thérapeutiques.

En raison de leur similarité structurelle, l'honokiol et le magnolol sont susceptibles d'interagir avec les mêmes éléments. Le schéma ci-dessous, illustre un ensemble de cibles moléculaires de l'honokiol, identifiées jusqu'à présent :



Figure 26: Cibles pharmacologiques connues de l'honokiol (Banik et al., 2019).

De ces nombreuses combinaisons possibles, résultent des effets pharmacologiques que nous exposerons avec plus de détails dans le tableau suivant:

Tableau 17: Propriétés pharmacologiques des phénols et des lignanes extraits de l'écorce de M. officinalis (réalisation personnelle de l'auteur).

Propriété pharmacologique	Principe(s) actif(s)	Effet et mécanisme d'action	Références
Activité antioxydante	Honokiol, magnolol	Groupe allyle capable de piéger l'oxygène ou le radical hydroxyle.	(Ogata <i>et al.</i> , 1997), (Amorati <i>et al.</i> , 2005).
	Magnolol	Prévenir les lésions hépatiques secondaires à la toxicité d'une consommation excessive d'alcool (chez la souris).	(Liu <i>et al.</i> , 2019).
Activité anti-inflammatoire	Magnolol	Régulation de la réponse immunitaire ainsi que certaines voies de signalisation impliquées dans l'inflammation (chez la souris).	(Chen <i>et al.</i> , 2019).
	Honokiol	L'honokiol réduit la réponse inflammatoire aux lipopolysaccharides au niveau des cultures primaires de microglies et d'astrocytes (de rats) par l'inhibition des médiateurs pro-inflammatoires (iNOS, IL-6, IL-1 β et TNF- α) et la stimulation parallèle des anti-cytokines inflammatoires (IL-10).	(Rickert <i>et al.</i> , 2018).
Activité anti arythmique	Honokiol, magnolol	Le pré-traitement des rats par l'honokiol et le magnolol 15 min avant la ligature coronarienne réduit significativement l'incidence et la durée de la tachycardie ventriculaire et arrête la fibrillation ventriculaire. Mécanisme suggéré : régulation à la hausse d'une enzyme : l'oxyde nitrique synthase.	(Tsai <i>et al.</i> , 1999), (Beik <i>et al.</i> , 2020).

	Magnolol	Réduction des lésions et des incidences secondaires à l'ischémie myocardique, lors d'un prétraitement des rats par le magnolol.	(Lee <i>et al.</i> , 2001).
	Resvératrol	Potentiel cardioprotecteur <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> (chez les rongeurs).	(Borriello <i>et al.</i> , 2010), (Ma et Li, 2020).
Activité antihypertensive	Phénols extraits de <i>M. officinalis</i>	Administré aux rats : - Activité régulatrice du système rénine, angiotensine, aldostérone, - Amélioration de la fonction endothéliale, - Pouvoir inhibiteur du CYP4A, - Réduction du stress oxydatif, - Activité anti hypertensive.	(Zhu <i>et al.</i> , 2019).
	Paeonol	Amélioration de la tension artérielle en post choc endotoxinique chez les rats.	(Liu <i>et al.</i> , 2018).
Effet antidiabétique	Honokiol	Inhibition de l'activité CYP2E1 hépatique des rats.	(Wang <i>et al.</i> , 2014).
	Glycosides phényléthanoïdes	Effets inhibiteurs de l' α -glucosidase chez la souris.	(Xue <i>et al.</i> , 2016).
Effet hypolipémiant	Honokiol	Inhibition de l'activité CYP2E1 hépatique des rats.	(Wang <i>et al.</i> , 2014).
	Magnolol, honokiol	Inhibition de la lipogenèse hépatique et de la stéatose chez la souris.	(Lee <i>et al.</i> , 2015).
	Magnolol	Induit le brunissement du tissu adipeux (<i>in vitro</i> sur une culture d'adipocytes humains).	(Parray <i>et al.</i> , 2018).

		Augmentation du taux de protéines découplantes de types UCP1, ainsi que d'autres marqueurs bruns spécifiques à la graisse. Augmentation de la lipolyse et de la thermogénèse et une répression du stress oxydatif et de la lipogénèse.	
Activité antimicrobienne	Honokiol, magnolol, resvératrol	Activité antimicrobienne pour le resvératrol et antifongique significative pour l'honokiol et le magnolol contre divers champignons pathogènes humains, tels que <i>Candida albicans</i> .	(Sun <i>et al.</i> , 2017), (Ma et Li., 2020).
	Honokiol, magnolol	Activité anti bactérienne : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Micrococcus luteus</i> et <i>Bacillus subtilis</i> .	(Park <i>et al.</i> , 2004).
Effet sur les maladies neurodégénératives	Resvératrol, 4-O-méthylhonokiol	<u>Resvératrol</u> : propriétés neuroprotectrices <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> (chez les rongeurs). <u>4-O-Méthylhonokiol</u> : efficacité sur la neurodégénérescence constatée au cours de la maladie d'Alzheimer (chez les rongeurs).	(Ma et Li., 2020), (Süntar et Bosdancı, 2021).
	Magnolol, honokiol	Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et de l'ischémie cérébrale (chez les rats) : Pouvoir antioxydant,	(Vega-García <i>et al.</i> , 2019).

		Effet anti-inflammatoire qui régule l'expression de la COX-2 et de la prostaglandine ainsi que la production des espèces réactives de l'oxygène, Réduction de l'excitotoxicité induite par le glutamate et le NMDA.	
	Magnolol	Agoniste naturel des PPAR-Gamma. Atténuation de la maladie d'Alzheimer par la réduction de l'inflammation, la promotion de la phagocytose et la dégradation des agrégats bêta amyloïdes dans les cellules microgliales (prélevées de rongeurs).	(Xie <i>et al.</i> , 2020).
	Dérivés d'honokiol	Antagonistes de la cholinestérase, intéressants dans le traitement des maladies neurodégénératives d'une manière générale.	(Zhang <i>et al.</i> , 2019).
Effet anxiolytique	4-O-méthylhonokiol	Effets anxiolytiques possiblement médiés par la transmission gabaergique et l'augmentation de l'ouverture des canaux calciques (chez la souris).	(Han <i>et al.</i> , 2011).
Effet antidépresseur	Magnolol, honokiol	Puissante propriété antidépressive observée d'un côté sur le comportement des rats et de l'autre côté sur les modifications biochimiques qui conduisent à la normalisation de la fonction hypothalamo-hypophysaire et du système sérotoninergique.	(Xu <i>et al.</i> , 2008).

Effet anticonvulsivant et antispasmodique	Magnolol, honokiol	L'activité gabaergique exercée par l'honokiol et le magnolol (chez les rongeurs) serait une alternative pour le traitement des convulsions, des spasmes et des douleurs qui leurs sont associées.	(Coppola et Mondola , 2014).
Asthme et réactions allergiques respiratoires	Resvératrol	Amélioration de la toux, des expectorations, de l'asthme et des exacerbations de BPCO chez l'humain. Un traitement pendant quelques jours associé à d'autres plantes chinoises dans le cadre de la pneumonie a permis la baisse de la température élevée et la normalisation du taux de leucocytes ainsi que la disparition des lésions pulmonaires sur les radiographies du thorax.	(Ma et Li , 2020).
	Honokiol	Inhibition de la formation des lésions pulmonaires de la souris, diminution l'œdème dans l'organe et amélioration efficace de la survie en cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe.	(Chen <i>et al.</i> , 2018).
	Honokiol	Favorise la viabilité des cellules endothéliales des microfaisceaux dans les poumons humains <i>via</i> ses capacités d'inhibition de la réponse inflammatoire et du stress oxydatif.	(Weng <i>et al.</i> , 2011).
	Magnolol	Atténue de manière considérable les altérations histologiques pulmonaires des rongeurs, réduit l'infiltration des cellules inflammatoires, ainsi que l'œdème pulmonaire, et régule à la baisse l'expression des médiateurs pro-inflammatoires.	(Yunhe <i>et al.</i> , 2012), (Lin <i>et al.</i> , 2015), (Tsai <i>et al.</i> , 2016).

COVID-19	Resvératrol	Des travaux suggèrent le rôle thérapeutique potentiel du resvératrol dans le syndrome respiratoire aigu sévère induit par le SARS-CoV-2. Ce ci, en se basant sur des rapports antérieurs réalisés en 2006 par Li <i>et al.</i> concernant l'inhibition grâce au resvératrol, de la cytotoxicité exercée par le SARS-CoV.	(Ma et Li, 2020).
	Magnolol	L'amélioration des lésions tissulaires provoquées par le COVID-19 chez les patients traités par l'extrait l'écorce de <i>M. officinalis</i> , semble être liée à l'effet anti-inflammatoire, anti-oxydant et sur l'apoptose cellulaire du magnolol	(Zhang <i>et al.</i> , 2020).
Effet antiarthritique	Magnolol	Chez les rats, il réduit l'expression des médiateurs inflammatoires de type cytokines, produites par les synoviocytes. Effet sur les signes cliniques comme l'œdème et le développement de l'arthrite.	(Wang <i>et al.</i> , 2012).
Effet anti arthrosique	Honokiol	Le traitement par l'honokiol réalisé <i>in vitro</i> sur un modèle de cellules de cartilage inflammé humain, semble être chondroprotecteur. Il stimule la synthèse de la matrice extracellulaire, prévient sa dégradation, et inhibe la réponse inflammatoire.	(Chen <i>et al.</i> , 2014).
Effet anti amyotrophique	Magnolol	La prise de magnolol, adjointe au traitement par chimiothérapie dans le cadre de cancer de la vessie chez les souris, a montré une	(Chen <i>et al.</i> , 2015).

		atténuation de la fonte musculaire squelettique et de la cachexie habituellement observées.	
Parodontite	Honokiol, magnolol	<p>Utilisés dans la composition de bonbons à la menthe et de gommes à mâcher.</p> <p>Fort effet de destruction des bactéries responsables de l'halitose et de celles impliquées dans la constitution de la plaque dentaire chez l'homme.</p> <p>Les bonbons contenant 0.2% de l'extrait de <i>M. officinalis</i> sont aptes à réduire plus de 99.9% des trois principales bactéries pathogènes dans les 5 minutes suivant le traitement.</p>	(Greenberg <i>et al.</i> , 2007).

Actions des phénols et des lignanes sur différents types de cancers:

S'agissant d'un problème majeur de santé publique, les cancers continuent de susciter l'attention des chercheurs afin de déceler au mieux les moyens de prévention et de traitement les plus efficaces possibles, tout en étant aussi, les plus sûrs possibles.

En se basant sur les connaissances acquises au sujet des effets anti-oxydant, anti-inflammatoire et de contrôle du cycle cellulaire de certains composants de *M. officinalis*, de nombreux travaux ont été réalisés sur des cellules néoplasiques d'origines diverses. Les données publiées sont prometteuses et ouvrent la porte à de multiples possibilités thérapeutiques.

Chez les rongeurs, le resvératrol par exemple, est apte à inhiber le stress oxydatif, l'inflammation, le vieillissement tissulaire, la fibrose et le développement des cancers de manière générale *in vivo* et *in vitro* (Ma *et al.*, 2020).

Les activités anticancéreuses du magnolol et de l'honokiol sont décrites comme étant similaires (Zhao *et al.*, 2020). L'honokiol, est doté de la capacité d'inhiber l'angiogenèse, et semble posséder plusieurs mécanismes d'action impliqués dans l'inhibition du développement cancéreux tels que:

- L'activation de facteurs pro-apoptotiques,
- La suppression de protéines anti-apoptotiques et de différents facteurs de transcription,
- La régulation négative de diverses enzymes, chimiokines, molécules d'adhésion à la surface cellulaire protéines du cycle cellulaire,
- Et l'inhibition de l'activité des protéines tyrosine kinases et sérine ou thréonine kinases.

Son utilisation (chez l'animal) seul ou combiné avec d'autres chimiothérapies anti-cancéreuses semble être sûre (Banik *et al.*, 2019).

L'honokiol est impliqué dans la prévention efficace de la croissance tumorale d'une grande variété de néoplasmes. Citons à titre d'exemple (Banik *et al.*, 2019) :

- Le glioblastome,
- Le cancer pulmonaire non à petites cellules,
- Le cancer du sein,

- Le cancer gastrique,
- Le cancer du col de l'utérus,
- Le cancer du côlon,
- Le carcinome hépatocellulaire,
- Le cancer de la vessie,
- Le carcinome rénal,
- Le cancer de la prostate,
- Le cancer de la peau,
- Et les tumeurs malignes hématologiques.

Le tableau qui suit évoque des exemples de travaux réalisés sur chacun de ces néoplasmes, ainsi que d'autres pathologies, avec les grandes lignes des résultats obtenus :

Tableau 18: Propriétés pharmacologiques anticancéreuses des phénols et des lignanes extraits de l'écorce de M. officinalis (réalisation personnelle de l'auteur).

Propriété pharmacologique	Principe(s) actif(s)	Effet et mécanisme d'action	Références
Propriété anticancéreuse : Glioblastome	Honokiol	<i>In vivo</i> chez des souris et <i>in vitro</i> sur des cellules humaines, le traitement par l'honokiol induit la mort des cellules cancéreuses et leur autophagie.	(Wu <i>et al.</i> , 2016).
Propriété anticancéreuse : Cancer pulmonaire non à petites cellules	Honokiol	Chez la souris, le mécanisme d'action de l'honokiol serait le blocage du cycle cellulaire dans la phase G0/G1, l'induction de l'apoptose et surtout l'inhibition de l'autophagie, processus essentiel pour l'homéostasie de la cellule néoplasique. L'évaluation de l'activité antitumorale de 3 dérivés de l'honokiol a révélé le pouvoir cytotoxique du groupe allyle ainsi que la forte activité anticancéreuse.	(Ni <i>et al.</i> , 2020), (Zhao <i>et al.</i> , 2020).
Propriété anticancéreuse : Cancer du sein	Honokiol, magnolol	L'honokiol et le magnolol détiennent une activité anti tumorale <i>in vitro</i> démontrée sur une culture de cellules humaines de cancer du sein.	(He <i>et al.</i> , 2017).
	Honokiol	L'honokiol appliqué sur une culture de cellules murines de carcinome mammaire, a permis l'inhibition de la croissance tumorale de plus de la moitié.	(Wang <i>et al.</i> , 2020).
Propriété anticancéreuse : Cancer de la langue	Honokiol	L'association honokiol – 5 fluoro-uracile pour le traitement du cancer de la langue induit chez les rats, a	(Swidan <i>et al.</i> , 2020).

		<p>enregistré des résultats bien meilleurs que ceux émanant de l'utilisation seule de la chimiothérapie.</p> <p>Cela concerne en particulier la régression tumorale sans potentialisation de la toxicité du traitement.</p>	
Propriété anticancéreuse : Cancer gastrique	Honokiol	<p>L'honokiol est capable d'induire l'apoptose de la tumeur gastrique humaine et de réduire sa genèse et sa croissance.</p> <p>Il lutte également contre l'angiogenèse et bloque le processus de métastases péritonéales chez la souris.</p>	<p>(Sheu <i>et al.</i>, 2007), (Liu <i>et al.</i>, 2010), (Liu <i>et al.</i>, 2012).</p>
Propriété anticancéreuse : Tumeurs hépatiques	Honokiol	<p><i>In vitro</i>, l'honokiol combiné avec la rosiglitazone, inhibe efficacement la croissance des cellules humaines de tumeurs primitives du foie dites hépatomes.</p>	<p>(Chen <i>et al.</i>, 2016).</p>
Propriété anticancéreuse : Cancer du côlon	Honokiol	<p>Son administration chez des rats a donné lieu à des résultats satisfaisants quant à la réponse aux traitements par irradiation.</p> <p>Son association à l'oxaliplatine sur un modèle de cellules humaines, a amené à une potentialisation de l'effet du médicament tout en diminuant les doses à administrer et donc en réduisant les effets indésirables.</p>	<p>(Ponnurangam <i>et al.</i>, 2012), (Hua <i>et al.</i>, 2013).</p>

Propriété anticancéreuse : Cancer de la vessie	Honokiol	L'honokiol administré <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> à des cellules humaines de cancer de la vessie, a abouti à des effets marqués sur la suppression de la croissance tumorale.	(Zhang <i>et al.</i> , 2015), (Shen <i>et al.</i> , 2017).
Propriété anticancéreuse : Cancer rénal	Honokiol	Induit l'apoptose du carcinome rénal humain et inhibe la migration de ces cellules métastatiques.	(Cheng <i>et al.</i> , 2016).
Propriété anticancéreuse : Leucémie myéloïde aigue	Honokiol	Sur un modèle de cellules humaines <i>in vitro</i> : inhibition de la signalisation cellulaire dans le cadre de la carcinogenèse.	(Bi <i>et al.</i> , 2015).

De nos jours, *M. officinalis* est largement cultivé pour fournir l'écorce. Toutefois, les chercheurs tentent de remplacer cette matière première traditionnellement utilisée, vu que l'espèce est protégée (Luo *et al.*, 2019). A titre d'exemple, l'honokiol, molécule de faible poids moléculaire, est pratiquement synthétisable chimiquement, à partir du 4-bromophénol (Khan *et al.*, 2020).

❖ **Propriétés pharmacologiques des alcaloïdes :**

Comme nous l'avons abordé précédemment, les plantes médicinales chinoises subissent de manière générale, des processus traditionnels de préparation et de prétraitement pouvant parfois changer leurs teneurs en certains composants (Luo *et al.*, 2019).

D'une manière générale, différents adjuvants peuvent être traditionnellement utilisés, notamment dans le cas de plantes riches en alcaloïdes, comme c'est le cas pour *M. officinalis*. Ils peuvent être de nature solide, tels que le sable des rivières, ou liquides comme le miel, le vinaigre, le vin, la saumure ou même le jus d'autres plantes. L'interaction avec ces substances donne lieu à des réactions chimiques dont les principales sont : l'hydrolyse, l'oxydation, la substitution, la décomposition et la condensation (Li *et al.*, 2020). Le prétraitement de *M. officinalis* par sudation et chaleur (sauté avec le jus de gingembre) conduit à l'augmentation de l'effet thérapeutique et à la baisse de la teneur en magnocurarine. L'élimination des alcaloïdes (composants bioactifs pouvant être toxiques) peut être expliquée par leur décomposition suite à l'exposition à des températures élevées (Hu *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2020).

Compte tenu de ces données, l'étude des alcaloïdes contenus dans *M. officinalis* doit avoir lieu sur l'extrait de l'écorce non traitée de la plante afin d'éviter toute modification de sa composition chimique.

Sous forme de tableau, nous citons par la suite quelques exemples d'alcaloïdes présents dans l'écorce de *M. officinalis* ainsi que dans d'autres espèces de plantes, et leur bio activité mise en évidence lors des recherches scientifiques.

Tableau 19: Quelques exemples d'effets pharmacologiques des alcaloïdes présents dans l'écorce de *M. officinalis* (réalisation personnelle de l'auteur).

Groupe	Molécule	Origine	Propriétés pharmacologiques	Références
Alcaloïdes isoquinoliniques	Magnocurarine	<i>Magnolia obovata</i>	Activité curare-like observée chez le crapaud, la souris et le lapin, avec des paralysies musculaires de plus en plus graves en fonction des doses injectées.	(Ogiu et Morita, 1952).
	Oblongine	<i>Leontice leontopetalum</i>	Relaxation dose dépendante sur l'iléon de cobaye. Relaxation de l'artère pulmonaire. Effet sur la contractilité et la fréquence cardiaque.	(Abdalla <i>et al.</i> , 1993).
	Tembetarine	<i>Croton urucurana</i> , <i>Tinospora cordifolia</i>	Propriétés anti, inflammatoire et anti-nociceptive chez la souris. Effets antidiabétique, anticancéreux, antiviral, anti-inflammatoire et immunomodulateur.	(Cordeiro <i>et al.</i> , 2016), (Haque <i>et al.</i> , 2017)
Alcaloïdes aporphiniques et noraporphiniques	Magnoflorine	<i>Sinomenium acutum</i> , <i>Coptis chinensis</i> Franch.	Introduite chez divers modèles expérimentaux, la magnoflorine a fait preuve d'effets pharmacologiques variables tels que l'activité antidiabétique, hypotensive, sédative, anxiolytique, antifongique, immunomodulatrice et antioxydante.	(Yu <i>et al.</i> , 2012), (Xu <i>et al.</i> , 2020).
	Anonaine	<i>Michelia alba</i>	Testée sur des cellules humaines cancéreuses de métastases de cancer du col de l'utérus : apoptose par lésions de l'ADN dose-dépendantes, corrélées à une augmentation de l'oxyde nitrique intracellulaire, des espèces réactives de l'oxygène,	(Chen <i>et al.</i> , 2008), (Correché <i>et al.</i> , 2008).

			une déplétion en glutathion et un potentiel transmembranaire mitochondrial perturbateur. Activités antioxydante et anticancéreuse, induisant la mort cellulaire des cellules cancéreuses du rat et chez l'humain.	
	Asimilobine	<i>Beilschmiedia alloiophylla</i>	<i>In vitro</i> , activités anti-acétylcholinestérase, anti- α -glucosidase, anti-leishmanienne et anti-fongique.	(Mollataghi <i>et al.</i> , 2012).
	Xanthoplanine	Non précisée	Activités immunomodulatrice et anti-inflammatoire observées chez la souris. Antagoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.	(Iturriaga-Vásquez <i>et al.</i> , 2007), (Shi <i>et al.</i> , 2020).
	Lirinidine	<i>Annona purpure</i> , <i>Nelumbo nucifera</i>	Anti-agrégant plaquettaire chez le lapin. Puissant inhibiteur de la mélanogénèse <i>in vitro</i> sur des cellules de souris.	(Chang <i>et al.</i> , 1998), (Nakamura <i>et al.</i> , 2013).
	Roemerine	<i>Ocotea percoriacea</i> , <i>Papaver rhoeas</i> , <i>Nelumbo nucifera</i>	Sur un modèle moléculaire 3D, <i>in vitro</i> : activité anticholinestérase. Effet antibactérien <i>in vitro</i> sur <i>Bacillus subtilis</i> . Activité antipaludéenne sur une culture de cellules rénales de singe.	(Agnihotri <i>et al.</i> , 2008), (Avci <i>et al.</i> , 2018), (Cassiano <i>et al.</i> , 2019).

Autres alcaloïdes	Uridine	Non précisée	Rôle cognitif chez l'humain, prévient les déficits d'apprentissage et de mémoire induits par la privation de sommeil paradoxal chez le rat, Effet antiépileptique chez la souris.	(Wang <i>et al.</i> , 2018), (Ocalan <i>et al.</i> , 2019).
----------------------	---------	--------------	--	--

C.2. Métabolisme et pharmacocinétique

Compte tenu de leur proportion majoritaire dans la composition des parties utilisées de *M. officinalis*, nous aborderons uniquement et de manière brève, le métabolisme de l'honokiol et du magnolol sur un modèle animal expérimental (rat).

En effet, la similitude structurelle et fonctionnelle de ces deux molécules leur attribue des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques comparables, et leur métabolisme se fait de manière semblable.

↳ **Lorsqu'ils sont administrés par voie orale**, environ 90% des deux composés sont rapidement excrétés dans les fèces et l'urine (Sarrica *et al.*, 2018). La biodisponibilité du magnolol est faible de l'ordre de 10% après administration orale (Schifano *et al.*, 2017). Il est largement métabolisé par le foie et ses principaux métabolites sont des glucuronates. Quant à l'honokiol, il suit principalement les voies de la sulfatation ainsi que la glucuronoconjugaison (Hattori *et al.*, 1986).

↳ **Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse** chez le rat, les demi-vies de ces deux molécules sont très proches (environ une cinquantaine de minutes) et presque indépendantes de la dose. Ces résultats sont validés par d'autres expériences qui ont été réalisées suivant le même principe chez le lapin et la souris, avec une conclusion de l'indépendance de la demi-vie, de la voie d'administration et du modèle animal utilisé (Lee *et al.*, 2011).

L'honokiol et le magnolol sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique chez le rat (Tsai *et al.*, 1996 ; Wang *et al.*, 2011).

C.3. Interactions médicamenteuses

Avec la popularité croissante des produits à base de *M. officinalis* commercialisés sur internet, nous pouvons observer des phénomènes d'abus ou de mésusage de l'extrait végétal ou de ses principaux constituants, notamment l'honokiol et magnolol. Le problème réside dans la possibilité d'interférence avec les traitements médicaux pris par les personnes consommatrices, en particulier dans le cadre des maladies chroniques (Schifano *et al.*, 2017).

A titre d'illustration, le magnolol interagit avec les carboxylestérases humaines, enzymes capables d'hydrolyser certains esters endogènes ou xénobiotiques comme la cocaïne et l'héroïne. Des expériences réalisées à ce propos démontrent l'inhibition forte de l'hydrolyse de divers substrats, médiés par la carboxylestérase de type 1, et une inhibition substrat-

dépendante faible à modérée de la carboxyestérase de type 2. Il est possible d'en conclure que des interactions métaboliques peuvent avoir lieu en cas d'utilisation du magnolol ce qui amène parfois à des conséquences délétères (Song *et al.*, 2019).

Les dérivés de *M. officinalis* sont également aptes à interagir avec des sédatifs, ce qui conduit à une augmentation du risque de somnolence et à la diminution du réflexe moteur (Schifano *et al.*, 2017).

C.4. Limites et risques

Historiquement, *M. officinalis* a connu une utilisation large dans la pratique médicale traditionnelle asiatique. Arrivé dans certains pays européens et d'Amérique, il a été interdit d'utilisation, en raison de sa considération comme plante toxique (Luo *et al.*, 2019), à titre d'exemple:

- **En Italie** cette interdiction était justifiée par le fait que la plante contienne une classe de composants similaires à la morphine,
- **Aux Etats-Unis**, *M. officinalis* faisait partie des plantes chinoises interdites dans le domaine médical,
- **En Belgique**, elle a été classée comme toxique suite à son association avec *Aristolochia* pour un but de perte de poids, ce qui avait conduit à des fibroses rénales rapidement progressives (Vanherweghem *et al.*, 1995). Plus tard, il a été prouvé que seule *Aristolochia* était responsable de cette conséquence grave.

Il est à noter que malgré son utilisation répandue en Chine, *M. officinalis* a été catégorisé dans les anciens textes comme produit intermédiaire présentant un risque de toxicité mineure. Pour cette raison, il a été recommandé que son emploi soit le plus court possible (Luo *et al.*, 2019).

➤ Quel statut actuel en Chine ?

La teneur en magnolol et en honokiol dans l'extrait des écorces de *M. officinalis* dépend de différents facteurs, notamment l'espèce, la zone d'origine, la partie de la plante utilisée et la méthode adoptée pour la préparation de l'extrait (Sarrica *et al.*, 2018).

De ce fait, la pharmacopée chinoise indique que les extraits destinés à un usage thérapeutique traditionnel, doivent contenir au moins 0,3% de néolignanes en poids, donc somme des deux composants principaux (Sarrica *et al.*, 2018).

De nos jours en Chine, et avec le recul sur l'usage des préparations contenant *M. officinalis*, il suffit de fournir les données de recherche non cliniques sur l'innocuité du médicament pour obtenir un numéro d'approbation (Luo *et al.*, 2019). D'ailleurs, certains de ces médicaments (contenant l'écorce de *M. officinalis*) sont brevetés, après avoir passé des essais cliniques approuvés par la Chinese Food and Drug Administration (CFDA) (Luo *et al.*, 2019).

➤ Quel statut actuel dans le monde ?

Au cours des dernières années, différentes autorités de sécurité alimentaire ont évalué le magnolol et l'honokiol et les ont considérés comme sûrs. (Sarrica *et al.*, 2018).

D'un côté, l'extrait contenant plus de 95.5% de magnolol et jusqu'à 7.5% d'honokiol n'a montré aucun potentiel mutagène et génotoxique, que cela soit lors d'un traitement *in vitro* ou *in vivo* (Sarrica *et al.*, 2018 ; Banik *et al.*, 2019).

De l'autre, une étude toxicologique menée conformément aux directives de l'organisation de coopération et de développement économiques n'a indiqué aucun niveau d'effet indésirable pour l'extrait concentré d'écorce de magnolol à plus de 240 mg par kg de poids corporel et par jour, par voie orale (Sarrica *et al.*, 2018).

De plus, des modèles de dosages ont été fixés concernant la consommation de l'honokiol comme agent aromatisant et ingrédient dans les bonbons aromatisés à la menthe et les gommes à mâcher. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans ce cadre d'où l'aspect sûr de la consommation d'honokiol (Greenberg *et al.*, 2007).

En France, ces molécules ainsi que les alcaloïdes, sont à surveiller au sein des CA, en raison de leurs propriétés pharmacologiques et des possibilités d'interactions indésirables avec l'organisme.

➤ Quelques observations cliniques

A l'occasion d'un travail mené sur la décoction « *Zhi-Zi-Hou-Po* » contenant *Gardenia jasminoides*, *Citrus aurantium* et le cortex de *M. officinalis*, recette traditionnellement utilisée pour traiter la dépression en Chine, il a pu être constaté l'effet néfaste de l'utilisation à long terme ou à doses importantes du mélange sur le foie malgré le statut non toxique donné à ces plantes dans la pharmacopée chinoise (Wang et Feng, 2019). *In vitro*, le magnolol à forte dose peut induire une hépatotoxicité et détruire les hépatocytes d'un greffon

humain contrairement à ses bienfaits pour préserver les cardiomyocytes lors de l'ischémie (Kao *et al.*, 2010).

Un petit nombre d'utilisateurs de *M. officinalis* (2 cas) ont signalé des effets indésirables tels que des tremblements, un engourdissement péri-labial, un dysfonctionnement sexuel et thyroïdien, de la fatigue et des maux de tête, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie dans ce cadre (Kalman *et al.*, 2008).

Récemment, un groupe de chercheurs qui s'est intéressé aux possibilités de mésusages de *M. officinalis* (disponible en vente sur des sites web en anglais et en italien), a déclaré que l'extrait peut être adopté par des personnes recherchant l'effet sédatif et/ou somnifère, avec des comportements parallèles de polymédication ce qui augmente le risque d'interactions. Cela est favorisé par l'accessibilité du produit, l'illusion de sécurité que peut véhiculer un produit « naturel » et son statut juridique favorable pratiquement partout dans le monde (Schifano *et al.*, 2017).

Des études précliniques ont prouvé que le magnolol, l'honokiol ainsi que leurs métabolites, possèdent une affinité pour les récepteurs cannabinoïdes (Coppola et Mondola, 2014). Ceci pouvant ouvrir la porte au mésusage, les scientifiques recommandent, comme pour tout médicament actif au niveau central, que les professionnels de santé évaluent soigneusement les patients ayant des antécédents de toxicomanie et observent leurs comportements afin de détecter tout signe de mauvaise utilisation de l'écorce de *M. officinalis* (Schifano *et al.*, 2017).

D. *M. officinalis* : quelle place dans les CA français ?



*Figure 27: Photos de CA français à base de *M. officinalis* (Sites internet n° 71, 72, 73, 74)*

En France, l'écorce de *M. officinalis* est considérée comme un « novel food » faisant l'objet de nutrivigilance dans le cadre du dispositif lancé par l'ANSES en 2009 (Site internet n°53).

Elle est disponible en vente libre sous forme de CA avec diverses allégations comme le sommeil, la détente, la digestion, la lutte contre le grignotage ou l'effet dépuratif.

Si certains fabricants indiquent bien la proportion en honokiol en et en magnolol, d'autres mentionnent tout simplement la proportion de l'extrait sec de la plante. Rappelons que la teneur en magnolol et en honokiol dans l'extrait des écorces de *M. officinalis* dépend de différents facteurs, tels que l'espèce, la zone d'origine, la partie utilisée de la plante et la méthode adoptée pour la préparation de l'extrait (Sarrica *et al.*, 2018). Aucune mention des alcaloïdes n'a été relevée sur ces produits.

Lorsque les dosages sont détaillés, il est constaté une variabilité de la contenance en magnolol et en honokiol en fonction des laboratoires.

Les précautions d'emploi ne sont pas toujours présentes sur les sites web de vente appartenant aux fabricants. Elles sont également variables selon les marques. Voici quelques exemples :

- Ne convient pas aux femmes enceintes et allaitantes (mention imposée par l'arrêté du 24 juin 2014),
- Ne pas donner aux enfants de moins de 12 ans,
- Peut provoquer de la somnolence,
- Peut amplifier l'effet de médicaments anxiolytiques,
- A éviter en cas de troubles bipolaires,
- Déconseillé pour les personnes sous antidépresseurs.

Une étude récente, réalisée en Pologne, s'est interrogée sur la conformité des CA contenant l'écorce de *M. officinalis* ou son extrait. Sur un total de six produits mis en examen, deux ne contenaient aucune trace de magnolol ou d'honokiol. Les quatre autres, ont tous présenté des quantités d'honokiol et de magnolol suffisantes pour une activité biologique. Des alcaloïdes bioactifs ont pu également être mis en évidence (Łata *et al.*, 2020).

L'article propose une méthode de détection par chromatographie sur couche mince facilitant les contrôles des CA pour une meilleure sécurité de consommation (Łata *et al.*, 2020).

En conclusion, *M. officinalis* est une plante connue depuis des siècles comme médicament traditionnel. Ses parties utilisées dans la fabrication des CA n'ont jamais été documentées

comme produits alimentaires. De plus des études récentes rapportent des molécules pharmacologiquement actives présentes dans la fleur et les écorces.

En conséquence, et au vu de toutes ces données, la place de *M. officinalis* dans les CA peut être discutée, en fonction de la composition utilisée.

III. EXEMPLES D'ACCIDENTS SURVENUS LORS DE LA PRISE DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE PLANTES

Comme nous l'avons bien détaillé dans les chapitres précédents, le CA suit un processus encadré tout au long des étapes de sa fabrication, allant de la préparation de la matière première à sa mise à disposition au grand public.

La diversité de produits facilement accessibles sur internet et sans harmonisation légale (notamment celle de l'Union européenne et de la France dans notre cas) n'est pas sans danger. Des cas d'accidents de gravités différentes ont été enregistrés dans plusieurs pays du monde.

Aux Etats-Unis, par exemple, des données récentes émises par le Drug, Induced Liver Injury Network, rapportent 16% des cas d'insuffisance hépatique aigue liés à la consommation de CA (McCarthy *et al.*, 2020).

Également en Australie, où quasiment la moitié de la population consomme des CA, des cas d'insuffisance hépatique aigue ont été enregistrés après la prise de produits contenant *Garcinia cambogia* à des fins de perte de poids. L'allégation apposée est estimée irréaliste et le rapport bénéfice/risque semble plutôt pencher du mauvais côté (McCarthy *et al.*, 2020).

Des cas d'adultération de CA à base de plantes à vertus aphrodisiaques ont été rapportés dans plusieurs pays. En Europe, ces produits contenaient des inhibiteurs de la 5 phosphodisestérase ou leurs analogues. Ceci constitue un vrai problème de santé publique vu l'encadrement strict devant être relié à la consommation de cette classe de médicaments, ses effets indésirables bien connus et la possibilité d'interaction avec d'autres produits (Žuntar *et al.*, 2018).

Durant cinquante ans (de 1966 à 2016), environ sept CA ont été répertoriés comme responsables de lésions rénales chez les consommateurs selon PubMed. Plusieurs plantes

ont été impliquées comme l'If de Chine (*Taxus celebica*), le cyprès funèbre (*Cupressus funebris*) ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). L'acide aristolochique présent dans un grand nombre de ces plantes est considéré comme potentiellement néphrotoxique et carcinogène. Les conséquences ont été variables selon les cas, allant de l'insuffisance rénale aiguë à la nécrose tubulaire au rejet de greffe rénale, jusqu'au décès lorsque les dégâts ont été constatés tardivement (Brown, 2017).

En outre, différents CA à base de plantes chinoises ont été impliqués dans des atteintes rénales graves. Ceci est expliqué par :

- La présence d'agents néphrotoxiques comme l'acide aristolochique, des alcaloïdes variables, des anthraquinones, des flavonoïdes ou encore certains glycosides,
- Les problèmes d'identification correcte des plantes ou de leurs parties,
- Ou l'adulteration préméditée.

Les conséquences constatées ont été de type insuffisance rénale aiguë, ou progressivement chronique, lithiases rénales, syndrome de Fanconi, rhabdomyolyse donnant suite à une atteinte rénale aiguë, ou encore cancer urothéliale (Charen et Harbord, 2020).

Les plantes ne sont pas les seules responsables d'événements indésirables, d'autres composés incorporés dans les CA tels que les vitamines et minéraux peuvent aussi en être liés (Charen et Harbord, 2020). A titre d'exemples :

- La vitamine C co-ingérée avec la laetrile peut conduire à un empoisonnement mortel,
- Les surdosages en vitamine D aboutissant à un tableau d'hypercalcémies avec troubles cardiaques, digestifs, endocriniens et hydro électrolytiques.

Des contaminations par des métaux lourds ou par des microorganismes sont également parmi les facteurs entravant la sécurité de certains produits de complémentation alimentaire (Dlugaszewska *et al.*, 2019 ; Charen et Harbord, 2020).

IV. CONCLUSION

Les CA sont des produits de tendance actuelle, visant à compléter un régime nutritionnel quotidien, et occupant une place de plus en plus importante au sein des commerces français et mondial.

Ils occupent une position intermédiaire entre aliments et médicaments. En raison de la diversité des ingrédients pouvant les composer, les réglementations européenne et française ont évolué au fil des années, afin de mieux encadrer l'ensemble des étapes menant à la mise sur le marché de ces produits. Des mesures de nutrivigilance et des enquêtes de contrôle ont été également mises en place pour renforcer la protection des consommateurs.

Les plantes, composants emblématiques des CA, possèdent des spécificités et des subtilités compliquant leur emploi, avec une connaissance du monde végétal qui évolue chaque jour. Le domaine des CA est riche et diversifié. La présence de multiples variables liées à l'espèce végétale, à ses conditions de production ou au manque d'information des consommateurs, est un handicap réel dans l'identification des enjeux et des risques potentiels de consommation.

Ainsi la limite de l'utilisation des plantes dans les CA, reste également un paramètre variable dépendant des données relatives à chaque cas.

Magnolia officinalis, plante médicinale traditionnelle chinoise, est un exemple de plantes autorisées par l'arrêté du 24 juin 2014 qui fixe la liste des plantes permises d'emploi dans les CA en France. Elle renferme de nombreuses substances bioactives à surveiller, telles que les lignanes et les alcaloïdes, dont les teneurs limitent son emploi. A titre d'exemple, le procédé de préparation de la plante conduisant à éliminer les alcaloïdes, répond bien aux exigences imposées concernant ces molécules, mais ce même procédé pourrait laisser place à des concentrations importantes en lignanes, molécules à effets pharmacologiques variables.

Le défi réside donc, dans l'obtention d'un effet nutritionnel et/ou physiologique, répondant à la définition d'un CA, tout en étant une plante catégorisée jusqu'alors, comme purement médicinale.

De plus, d'autres facteurs peuvent s'ajouter, menaçant la sécurité de la consommation des CA à base de plantes. A titre d'exemple : l'accessibilité sur internet à tous et sans contrôle de produits à bases de végétaux, le manque de formation des professionnels de santé

et des acteurs de vente locaux, ainsi que l'image d'innocuité que peuvent véhiculer les produits d'origine naturelle.

La réglementation ainsi que le niveau d'information et de vigilance mis en place actuellement, semblent être insuffisants. Force est de constater que partout dans le monde, des accidents de gravités variables, secondaires à la prise de CA à base de plantes se produisent chaque jour.

Le rôle du pharmacien, professionnel de santé, reste primordial. Il est à même de juger du réel besoin d'une complémentation de l'alimentation, d'aiguiller les consommateurs dans leurs choix, en prenant en compte le contexte global du patient.

V. BIBLIOGRAPHIE

Abdalla S., Abu Zarga M., Sabri S.B. (1993). Effects of oblongine chloride, an alkaloid from *Leontice leontopetalum* on guinea-pig isolated smooth muscle and heart. *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, 24 (2): 299-304.

Amorati R., Zotova J., Baschieri A., Valgimigli L. (2015). Antioxidant activity of magnolol and honokiol: kinetic and mechanistic investigations of their reaction with peroxy radicals. *J. Org. Chem.*, 80 (21): 10651-10659.

Agnihotri V.K., ElSohly H.N., Khan SI., Jacob M.R., Joshi VC., Smillie T., et al. (2008). Constituents of *Nelumbo nucifera* leaves and their antimalarial and antifungal activity. *Phytochem. Lett.*, 1 (2): 89-93.

Avci F.G., Sayar N.A., Sariyar Akbulut B. (2018). An OMIC approach to elaborate the antibacterial mechanisms of different alkaloids. *Phytochemistry*, 149:123-31.

Banik K., Ranaware A.M., Deshpande V., Nalawade S.P., Padmavathi G., Bordoloi D., et al. (2019). Honokiol for cancer therapeutics: a traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets. *Pharmacol. Res.*, 144: 192-209.

Beik A., Joukar S., Najafipour H. (2020). A review on plants and herbal components with antiarrhythmic activities and their interaction with current cardiac drugs. *J. Tradit. Complement Med.*, 10 (3): 275-287.

Bi L., Yu Z., Wu J., Yu K., Hong G., Lu Z., et al. (2015). Honokiol inhibits constitutive and inducible STAT3 Signaling via PU.1-induced SHP1 expression in acute myeloid leukemia cells. *Tohoku J. Exp. Med.*, 237 (3): 163-172.

Borriello A., Cucciolla V., Della Ragione F., Galletti P. (2010). Dietary polyphenols: Focus on resveratrol, a promising agent in the prevention of cardiovascular diseases and control of glucose homeostasis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 20 (8): 618-625.

Botineau M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris, Lavoisier Tec & Doc; 2010.

Bouarfa M., Pensé-Lhéritier A-M. *Conception des compléments alimentaires: Marché, développement, réglementation et efficacité*. Paris, Lavoisier; 2016.

Boullard B. *Dictionnaire plantes et champignons*, Paris, ESTM, 1997.

Brown A.C. (2017). Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food Chem. Toxicol.*, 107: 502-519.

Bruneton J. *Pharmacognosie phytochimie plante médicinale* 5^{ème} éd. Paris, Lavoisier Tec & Doc., 2016.

Cassiano D.S.A., Reis I.M.A., Estrela I. de O., de Freitas H.F., Pita SS. da R., David J.M., et al. (2019). Acetylcholinesterase inhibitory activities and bioguided fractionation of the *Ocotea percoriacea* extracts: HPLC-DAD-MS/MS characterization and molecular modeling of their alkaloids in the active fraction. *Comput. Biol. Chem.*, 83: 107129.

Chang F-R., Wei J-L., Teng C., Wu Y-C. (1998). Two new 7-dehydroaporphine alkaloids and antiplatelet action aporphines from the leaves of *Annona purpurea*. *Phytochemistry*, 49 (7): 2015-8.

Charen E., Harbord N. (2020). Toxicity of herbs, vitamins, and supplements. *adv. chronic kidney dis.*, 27 (1): 67-71.

Chen C-Y., Liu T-Z., Tseng W-C., Lu F-J., Hung R-P., Chen C-H., et al. (2008). (-)-Anonaine induces apoptosis through Bax- and caspase-dependent pathways in human cervical cancer (HeLa) cells. *Food Chem. Toxicol.*, 46 (8): 2694-702.

Chen H., Fu W., Chen H., You S., Liu X., Yang Y., et al. (2019). Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- κ B signal pathways in vitro and in vivo. *Mol. Immunol.*, 105: 96-106.

Chen H-C., Hsu H-T., Weng J-W., Chang Y-F., Hsia C-Y., Lee H-C., et al. (2016). Combined effect of honokiol and rosiglitazone on cell growth inhibition through enhanced G0/G1 phase arrest in hepatoma cells. *J. Chin. Med. Assoc.*, 79 (8): 415-421.

Chen L., Li W., Qi D., Lu L., Zhang Z., Wang D. (2018). Honokiol protects pulmonary microvascular endothelial barrier against lipopolysaccharide-induced ARDS partially *via* the Sirt3/AMPK signaling axis. *Life Sci.*, 210: 86-95.

Chen M-C., Chen Y-L., Lee C-F., Hung C-H., Chou T-C. (2015). Supplementation of magnolol attenuates skeletal muscle atrophy in bladder cancer-bearing mice undergoing

chemotherapy via suppression of FoxO3 activation and induction of IGF-1. *PLOS ONE*, 10 (11): e0143594.

Chen Y-H., Huang P-H., Lin F-Y., Chen W-C., Chen Y-L., Yin W-H., et al. (2011). Magnolol: a multifunctional compound isolated from the Chinese medicinal plant *Magnolia officinalis*. *Eur. J. Integr. Med.*, 3 (4): e317-324.

Chen Y.J., Tsai K.S., Chan D.C., Lan K.C., Chen C.F., Yang R.S., et al. (2014). Honokiol, a low molecular weight natural product, prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in human osteoarthritis chondrocytes. *J. Orthop. Res.*, 32 (4): 573-580.

Chen You-Wa. *Atlas Des Plantes Médicinales de Chine*. Paris, You Feng, 2011.

Cheng S., Castillo V., Welty M., Eliaz I., Sliva D. (2016). Honokiol inhibits migration of renal cell carcinoma through activation of RhoA/ROCK/MLC signaling pathway. *Int. J. Oncol.*, 49 (4): 1525-1530.

Commbbs A.J. *Les arbres, le guide visuel de plus de 500 espèces d'arbres à travers le monde*. Singapour, Paris, Larousse-Bordas, 1997.

Coppola M., Mondola R. (2014). Potential use of *Magnolia officinalis* bark polyphenols in the treatment of cannabis dependence. *Med. Hypotheses.*, 83 (6): 673-676.

Cordeiro K.W., Felipe J.L., Malange K.F., do Prado P.R., de Oliveira Figueiredo P., Garcez F.R., et al. (2016). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Croton urucurana* Baillon bark. *J. Ethnopharmacol.*, 183: 128-35.

Correché E.R., Andujar S.A., Kurdelas R.R., Lechón M.J.G., Freile M.L., Enriz R.D. (2008). Antioxidant and cytotoxic activities of canadine: biological effects and structural aspects. *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (7): 3641-51.

Coste E. Trente-sept plantes chinoises (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae), caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique. Th D pharm. Montpellier, 2015.

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. *Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux*. Paris, Lavoisier, 1996.

- Dai L., Li Z., Chen D., Jia L., Guo J., Zhao T., et al. (2020).** Target identification and validation of natural products with label-free methodology: A critical review from 2005 to 2020. *Pharmacol. Ther.*, 216: 107690.
- Deng Z., Weng X., Zhao Y., Gao J., Yu D. (2020).** Amelioration of muscular spasm-induced pain of Guangtongxiao recipe in a non-everted gut sac *in vitro* model. *J. Ethnopharmacol.*, 260: 113040.
- Długaszewska J., Ratajczak M., Kamińska D., Gajecka M. (2019).** Are dietary supplements containing plant-derived ingredients safe microbiologically? *Saudi Pharm. J.*, 27 (2): 240-245.
- Han H., Jung J.K., Han S.B., Nam S.Y., Oh K.W., Hong J.T. (2011).** Anxiolytic-Like Effects of 4-O-Methylhonokiol isolated from *Magnolia officinalis* through enhancement of GABAergic transmission and chloride influx. *J. Med. Food.*, 14 (7-8): 724-731.
- Haque Md.A., Jantan I., Abbas Bukhari S.N. (2017).** *Tinospora* species: An overview of their modulating effects on the immune system. *J. Ethnopharmacol.*, 207: 67-85.
- Hattori M., Endo Y., Takebe S., Kobashi K., Fukasaku N., Namba T. (1986).** Metabolism of magnolol from *Magnoliae* Cortex. II: absorption, metabolism and excretion of magnolol in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, 34 (1): 158-167.
- He X., Zhang P., Saqib M., Hou X., Wang S. (2017).** Screening active anti-breast cancer compounds from cortex *Magnolia officinalis* by MCF-7 cell membrane chromatography coupled with UHPLC-ESI-MS/MS. *Anal. Methods.*, 9 (33): 4828-4836.
- Hua H., Chen W., Shen L., Sheng Q., Teng L. (2013).** Honokiol augments the anti-cancer effects of oxaliplatin in colon cancer cells. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.*, 45 (9): 773-779.
- Iturriaga-Vásquez P., Pérez E.G., Slater E.Y., Bermúdez I., Cassels B.K. (2007).** Aporphine metho salts as neuronal nicotinic acetylcholine receptor blockers. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (10): 3368-72.
- Gatin C-L.** *Dictionnaire aide-mémoire de botanique*, Paris, Lechevalier, 1975.
- Greenberg M., Urnezis P., Tian M. (2007).** Compressed mints and chewing gum containing *Magnolia* bark extract are effective against bacteria responsible for oral malodor. *J. Agric. Food Chem.*, 55 (23): 9465-9469.

- Jaffiol C., Bourlioux P., Laplace J-P. (2011).** Réflexions et propositions relatives aux allégations de santé, et aux compléments alimentaires. *Bull. Académie Natl. Médecine.*, 195 (1): 189-202.
- Jung S., Park J., Park J., Jo H., Seo C-S., Jeon W-Y. et al. (2020).** Sojadodamgangkitang attenuates allergic lung inflammation by inhibiting T helper 2 cells and Augmenting alveolar macrophages. *J. Ethnopharmacol.*, 263: 113152.
- Kalman D.S., Feldman S., Feldman R., Schwartz H.I., Krieger D.R., Garrison R. (2008).** Effect of a proprietary *Magnolia* and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr. J.*, 7 (1): 11.
- Kao Y-H., Jawan B., Sun C-K., Goto S., Lin Y-C., Hung C-T., et al. (2010).** High concentration of magnolol induces hepatotoxicity under serum-reduced conditions. *Phytomedicine*, 17 (6): 469-474.
- Khan P.R., Mujawar T., Shekhar P., Shankar G., Subba Reddy B.V, Subramanyam R. (2020).** Concise and practical approach for the synthesis of honokiol, a neurotrophic agent. *Tetrahedron Lett.*, 61 (35): 152229.
- Kim A., Lee S-Y., Seo C-S., Chung S-K. (2020).** Ethanol extract of *Magnoliae* cortex (EEMC) limits teratoma formation of pluripotent stem cells by selective elimination of undifferentiated cells through the p53-dependent mitochondrial apoptotic pathway. *Phytomedicine*, 69: 153198.
- Łata E., Fulczyk A., Ott P.G., Kowalska T., Sajewicz M., Móricz Á.M. (2020).** Thin-layer chromatographic quantification of magnolol and honokiol in dietary supplements and selected biological properties of these preparations. *J. Chromatogr. A.*, 1625: 461230.
- Lee D.Y.W, Li Q.Y, Liu J., Efferth T. (2021).** Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID-19: clinical experience and scientific basis. *Phytomedicine*, 80: 153337.
- Lee J-H., Jung J.Y., Jang E.J., Jegal K.H., Moon S.Y., Ku SK., et al. (2015).** Combination of honokiol and magnolol inhibits hepatic steatosis through AMPK-SREBP-1 c pathway. *Exp. Biol. Med.*, 240 (4): 508-518.

- Lee Y-J., Lee Y.M., Lee C-K., Jung J.K., Han S.B., Hong J.T. (2011).** Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family. *Pharmacol. Ther.*, 130 (2): 157-176.
- Lee Y-M., Hsiao G., Chen H-R., Chen Y-C., Sheu J-R., Yen M-H. (2001).** Magnolol reduces myocardial ischemia/reperfusion injury via neutrophil inhibition in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 422 (1): 159-167.
- Li Y., Li Y., Zou Z., Li Y., Xie H., Yang H. (2020).** Yin Yang Gong Ji pill is an ancient formula with antitumor activity against hepatoma cells. *J. Ethnopharmacol.*, 248: 112267.
- Li R., Zhang Q., Liu J., He L., Huang Q., Peng W., et al. (2020).** Processing methods and mechanisms for alkaloid-rich chinese herbal medicines: A review. *J. Integr. Med.*, 19 (2):89-103.
- Li T.S.C.** *Chinese & Related North American Herbs: Phytopharmacology & Therapeutic Values*, 2^{ème} éd. USA, CRC Press, 2016.
- Lin M-H., Chen M-C., Chen T-H., Chang H-Y., Chou T-C. (2015).** Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR- γ -dependent inhibition of NF- κ B activation. *Int. Immunopharmacol.*, 28 (1): 270-278.
- Liu S.H., Shen C.C., Yi Y.C., Tsai J.J., Wang C.C., Chueh J.T., et al. (2010).** Honokiol inhibits gastric tumorigenesis by activation of 15-lipoxygenase-1 and consequent inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and COX-2-dependent signals. *Br. J. Pharmacol.*, 160 (8): 1963-72.
- Liu S.H., Wang K.B., Lan K.H., Lee W.J., Pan H.C., Wu S.M., et al. (2012).** Calpain/SHP-1 interaction by honokiol dampening peritoneal dissemination of gastric cancer in nu/nu mice. *PLOS ONE*, 7 (8): e43711.
- Liu X., Wang Y., Wu D., Li S., Wang C., Han Z., et al. (2019).** Magnolol prevents acute alcoholic liver damage by activating PI3K/Nrf2/PPAR γ and inhibiting NLRP3 signaling pathway. *Front Pharmacol.* 10 :1495.
- Liu X., Xu Q., Mei L., Lei H., Wen Q., Miao J., et al. (2018).** Paeonol attenuates acute lung injury by inhibiting HMGB1 in lipopolysaccharide-induced shock rats. *Int. Immunopharmacol.*, 61: 169-177.

- Luo H., Wu H., Yu X., Zhang X., Lu Y., Fan J., et al. (2019).** A review of the phytochemistry and pharmacological activities of *Magnolia officinalis* cortex. *J. Ethnopharmacol.*, 236: 412-442.
- Ma B., Li X. (2020).** Resveratrol extracted from Chinese herbal medicines: A novel therapeutic strategy for lung diseases. *Chin. Herb. Med.*, 12 (4): 349-358.
- McCarthy R.E., Bowen D.G., Strasser S.I., McKenzie C. (2020).** The dangers of herbal weight loss supplements: a case report of drug-induced liver injury secondary to *Garcinia cambogia* ingestion. *Pathology (Phila)*. 53 (4):545-547.
- Mollataghi A., Coudiere E., Hadi A.H.A., Mukhtar M.R., Awang K., Litaudon M., et al. (2012).** Anti-acetylcholinesterase, anti- α -glucosidase, anti-leishmanial and anti-fungal activities of chemical constituents of *Beilschmiedia* species. *Fitoterapia*, (2): 298-302.
- Nakamura S., Nakashima S., Tanabe G., Oda Y., Yokota N., Fujimoto K., et al. (2013).** Alkaloid constituents from flower buds and leaves of sacred lotus (*Nelumbo nucifera*, Nymphaeaceae) with melanogenesis inhibitory activity in B16 melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (3): 779-87.
- Ni H., Cai X., Qiu X., Liu L., Ma X., Wan L., et al. (2020).** Biphenyl-type neolignans from stem bark of *Magnolia officinalis* with potential anti-tumor activity. *Fitoterapia*, 147: 104769.
- Ocalan B., Cakir A., Koc C., Suyen G.G., Kahveci N. (2019).** Uridine treatment prevents REM sleep deprivation-induced learning and memory impairment. *Neurosci. Res.* 148: 42-8.
- Ogiu K, Morita M. (1952).** Curare-like action of magnocurarine isolated from *Magnolia obovata*. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2 (2): 89-96.
- Ogata M., Hoshi M., Shimotohno K., Urano S., Endo T. (1997).** Antioxidant activity of magnolol, honokiol, and related phenolic compounds. *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 74 (5): 557-562.
- Park J., Lee J., Jung E., Park Y., Kim K., Park B., et al. (2004).** *In vitro* antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium sp.* *Eur. J. Pharmacol.*, 496 (1): 189-195.

Parray H.A., Lone J., Park J.P., Choi J.W., Yun J.W. (2018). Magnolol promotes thermogenesis and attenuates oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition*, 50: 82-90.

Ponnuram S., Mammen J.M.V., Ramalingam S., He Z., Zhang Y., Umar S., et al. (2012). Honokiol in combination with radiation targets Notch signaling to inhibit colon cancer stem cells. *Mol. Cancer Ther.*, 11 (4): 963-972.

Rajgopal A., Missler S.R., Scholten J.D. (2016). *Magnolia officinalis* (Hou Po) bark extract stimulates the Nrf2-pathway in hepatocytes and protects against oxidative stress. *J. Ethnopharmacol.*, 193: 657-662.

Rickert U., Cossais F., Heimke M., Arnold P., Preuß-Prange A., Wilms H., et al. (2018). Anti-inflammatory properties of honokiol in activated primary microglia and astrocytes. *J. Neuroimmunol.*, 323: 78-86.

Sarrica A., Kirika N., Romeo M., Salmona M., Diomedea L. (2018). Safety and toxicology of magnolol and honokiol. *Planta. Med.*, 84 (16): 1151-1164.

Schifano F., Guarino V., Papanti D.G., Baccarin J., Orsolini L., Corkery J.M. (2017). Is there a potential of misuse for *Magnolia officinalis* compounds/metabolites? *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 32 (3): e2595.

Shen L., Zhang F., Huang R., Yan J., Shen B. (2017). Honokiol inhibits bladder cancer cell invasion through repressing SRC-3 expression and epithelial-mesenchymal transition. *Oncol. Lett.*, 14 (4): 4294-4300.

Sheu M.L., Liu S.H., Lan K.H. (2007), Honokiol induces calpain-mediated glucose-regulated protein-94 cleavage and apoptosis in human gastric cancer cells and reduces tumor growth. *PLOS ONE*, 2 (10): e1096.

Shi X., Pan S., Li Y., Ma W., Wang H., Xu C., et al. (2020). Xanthoplanine attenuates macrophage polarization towards M1 and inflammation response via disruption of CrkL-STAT5 complex. *Arch. Biochem. Biophys.*, 683: 108325.

Shi Y-H., Huang Y-F., Wang W-Y., Yang L., Zhou H., Sang Z. (2020). Analysis on the current quality standards of Chinese *Materia Medica* used in COVID-19 prevention and treatment. *Pharmacol. Res.*, 160: 105074.

Skrajda-Brdak M., Dąbrowski G., Konopka I. (2020). Edible flowers, a source of valuable phytonutrients and their pro-healthy effects – A review. *Trends Food Sci. Technol.*, 103: 179-199.

Song Y-Q., Weng Z-M., Dou T-Y., Finel M., Wang Y-Q., Ding L-L., et al. (2019). Inhibition of human carboxylesterases by magnolol: kinetic analyses and mechanism. *Chem. Biol. Interact.*, 308: 339-349.

Spichiger E.T., V.Savolainen V., Figeat M., Jeanmonod D. *Botanique systématique des plantes à fleurs, une approche phylogénétique nouvelle des Angiospermes des régions tempérées et tropicales*. 3^{ème} éd, Lausanne, Presses polytechniques et universitaires romandes, 2004.

Sun L., Liao K., Wang D. (2017). Honokiol induces superoxide production by targeting mitochondrial respiratory chain complex I in *Candida albicans*. *PLOS ONE*, 12 (8): e0184003.

Süntar I., Bosdanci G., (2021). *Magnolia officinalis* Rehder & E.H.Wilson. In: Belwal T, Nabavi SM, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirooie S. naturally occurring chemicals against Alzheimer's disease, *Academic Press*, 359-371.

Swidan S.A., Hassan M.M., Elmansy M.N., Swidan S.A. (2020). Synergistic therapeutic effect of nano-honokiol and 5-fluorouracil on the induced-tongue cancer in rats. *J. Oral. Maxillofac. Surg. Med. Pathol.*, 32 (6): 556-562.

Tian X-Y., Li M-X., Lin T., Qiu Y., Zhu Y-T., Li X-L., et al. (2021). A review on the structure and pharmacological activity of phenylethanoid glycosides. *Eur. J. Med. Chem.*, 209: 112563.

Tsai K-C., Huang Y-C., Liaw C-C., Tsai C-I., Chiou C-T., Lin C-J., et al. (2021). A traditional Chinese medicine formula NRICM101 to target COVID-19 through multiple pathways: a bedside-to-bench study. *Biomed. Pharmacother.*, 133: 111037.

Tsai S.K., Huang C.H., Huang S.S., Hung L.M., Hong C.Y. (1999). Antiarrhythmic Effect of magnolol and honokiol during acute phase of coronary occlusion in anesthetized rats: influence of L-NAME and aspirin. *Pharmacology*, 59 (5): 227-233.

- Tsai T., Kao C-Y., Chou C-L., Liu L-C., Chou T-C. (2016).** Protective effect of magnolol-loaded polyketal microparticles on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *J. Microencapsul.*, 33 (5): 401-411.
- Tsai T.H., Chou C.J., Chen C.F. (1996).** Pharmacokinetics and brain distribution of magnolol in the rat after intravenous bolus injection. *J. Pharm. Pharmacol.*, 48 (1): 57-59.
- Vanherweghem J-L., Tielemans C., Abramowicz D., Depierreux M., Vanhaelen-Fastre R., Vanhaelen M., et al. (1993).** Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *The Lancet*, 341 (8842): 387-391.
- Vega-García A., Santana-Gómez C.E., Rocha L., Magdaleno-Madrigal V.M., Morales-Otal A., Buzoianu-Anguiano V., et al. (2019).** *Magnolia officinalis* reduces the long-term effects of the status epilepticus induced by kainic acid in immature rats. *Brain Res. Bull.*, 149: 156-167.
- Vernon H. Heywood.** *Les plantes à fleurs, 306 familles de la flore mondiale*. Paris, Nathan, 1996.
- Wang J., Liu D., Guan S., Zhu W., Fan L., Zhang Q., et al. (2020).** Hyaluronic acid-modified liposomal honokiol nanocarrier: enhance anti-metastasis and antitumor efficacy against breast cancer. *Carbohydr. Polym.*, 235: 115981.
- Wang J., Yang H., Li Q., Wu X., Di G., Fan J., et al. (2020).** Novel nanomicelles based on rebaudioside A: a potential nanoplatform for oral delivery of honokiol with enhanced oral bioavailability and antitumor activity. *Int. J. Pharm.*, 590: 119899.
- Wang J., Zhao R., Liang J., Chen Y. (2014).** Antidiabetic and anti-oxidative effects of honokiol on diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. *Chin. Herb. Med.*, 6 (1): 42-46.
- Wang J-H., Shih K-S., Liou J-P., Wu Y-W., Chang AS-Y., Wang K-L., et al. (2012).** Anti-arthritic effects of magnolol in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in a rat arthritis model. *PLOS ONE*, 7 (2): e31368.

- Wang T., Zhou X., Bai Y., Zhang L., Li L., Wu C. (2018).** Antiepileptic effect of uridine may be caused by regulating dopamine release and receptor expression in corpus striatum. *Brain. Res.*, 1688: 47-53.
- Wang X., Duan X., Yang G., Zhang X., Deng L., Zheng H., et al. (2011).** Honokiol crosses BBB and BCSFB, and inhibits brain tumor growth in rat 9L intracerebral gliosarcoma model and human U251 xenograft glioma model. *PLOS ONE*, 6 (4): e18490.
- Wang Y., Feng F. (2019).** Evaluation of the hepatotoxicity of the Zhi-Zi-Hou-Po decoction by combining UPLC-Q-exactive-MS-based metabolomics and HPLC-MS/MS-based geniposide tissue distribution. *Molecules*, 24 (3): 511.
- Weng T.I., Wu H.Y., Kuo C.W., Liu S.H. (2011).** Honokiol rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality *via* the inhibition of oxidative stress and inflammation. *Intensive Care Med.*, 37 (3): 533-541.
- Wu G-J., Lin C-J., Lin Y-W., Chen R-M. (2016).** Data analyses of honokiol-induced autophagy of human glioma cells *in vitro* and *in vivo*. *Data Brief.*, 9: 667-672.
- Xie Z., Zhao J., Wang H., Jiang Y., Yang Q., Fu Y., et al. (2020).** Magnolol alleviates Alzheimer's disease-like pathology in transgenic *C. elegans* by promoting microglia phagocytosis and the degradation of beta-amyloid through activation of PPAR- γ . *Biomed. Pharmacother.*, 124: 109886.
- Xu Q., Yi L-T., Pan Y., Wang X., Li Y-C., Li J-M., et al. (2008).** Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of *Magnolia officinalis* in stressed rodents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (3): 715-725.
- Xu T., Kuang T., Du H., Li Q., Feng T., Zhang Y., et al. (2020).** Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacol. Res.*, 152: 104632.
- Xue Z., Lai C., Kang L., Kotani A., Hakamata H., Jing Z., et al. (2020).** Profiling and isomer recognition of phenylethanoid glycosides from *Magnolia officinalis* based on diagnostic/holistic fragment ions analysis coupled with chemometrics. *J. Chromatogr. A.*, 1611: 460583.
- Xue Z., Yan R., Yang B. (2016).** Phenylethanoid glycosides and phenolic glycosides from stem bark of *Magnolia officinalis*. *Phytochemistry*, 127: 50-62.

- Yan R., Wang W., Guo J., Liu H., Zhang J., Yang B. (2013).** Studies on the alkaloids of the bark of *Magnolia officinalis*: isolation and on-line analysis by HPLC-ESI-MSn. *Molecules*, 18 (7): 7739-50.
- Yan Y-F., Yang C-J., Shang X-F., Zhao Z-M., Liu Y-Q., Zhou R., et al. (2020).** Bioassay-guided isolation of two antifungal compounds from *Magnolia officinalis*, and the mechanism of action of honokiol. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 170: 104705.
- Yu S., Yan R., Liang R., Wang W., Yang B. (2012).** Bioactive polar compounds from stem bark of *Magnolia officinalis*. *Fitoterapia*, 83 (2): 356-61.
- Yunhe F., Bo L., Xiaosheng F., Fengyang L., Dejie L., Zhicheng L., et al. (2012).** The effect of magnolol on the toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 689 (1): 255-261.
- Zhao M., Zheng Y-H., Zhao Q-Y., Zheng W., Yang J-H., Pei H-Y., et al. (2020).** Synthesis and evaluation of new compounds bearing 3-(4-aminopiperidin-1-yl) methyl magnolol scaffold as anticancer agents for the treatment of non-small cell lung cancer via targeting autophagy. *Eur. J. Med. Chem.*, 112922.
- Zhang B., Yu H., Lu W., Yu B., Liu L., Jia W., et al. (2019).** Four new honokiol derivatives from the stem bark of *Magnolia officinalis* and their anticholinesterase activities. *Phytochem. Lett.*, 29: 195-198.
- Zhang J-L., Li W-X., Li Y., Wong M-S., Wang Y-J., Zhang Y. (2020).** Therapeutic options of TCM for organ injuries associated with COVID-19 and the underlying mechanism. *Phytomedicine*, 85:153297.
- Zhang Q., Zhao W., Ye C., Zhuang J., Chang C., Li Y., et al. (2015).** Honokiol inhibits bladder tumor growth by suppressing EZH2/miR-143 axis. *Oncotarget.*, 6 (35): 37335-37348.
- Zhang W-W., Li Y., Wang X-Q., Tian F., Cao H., Wang M-W., et al. (2005).** Effects of magnolol and honokiol derived from traditional Chinese herbal remedies on gastrointestinal movement. *World J. Gastroenterol.* 11 (28): 4414-4418.

Zhu M., Wang W., Qin F., Chen Y. (2019). Effects and mechanism of total phenols of *Magnolia officinalis* combined with Maijunan tablets on blood pressure of spontaneous hypertensive rats. *Chin. Herb. Med.*, 11 (2): 177-184.

Žuntar I., Krivohlavek A., Kosić-Vukšić J., Granato D., Bursać Kovačević D., Putnik P. (2018). Pharmacological and toxicological health risk of food (herbal) supplements adulterated with erectile dysfunction medications. *Curr. Opin. Food Sci.*, 24: 9-15.

VI. SITOGRAPHIE

1. **Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens:** Les cahiers de l'ordre des pharmaciens 5ème édition, 2014,
www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf, consulté le 10 septembre 2020.
2. **Légifrance:** 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,
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516/>, consulté le 10 septembre 2020.
3. **Wikipédia:** Linus Pauling,
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Linus_Pauling&oldid=175342989, consulté le 19 octobre 2020.
4. **Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES):** Plans de réforme de l'Assurance maladie en France. 2015,
<https://www.irdes.fr/documentation/syntheses-et-dossiers-bibliographiques.html>, consulté le 1 janvier 2020.
5. **EUR-Lex:** EUR-Lex - 62000CJ0024,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62000CJ0024>, consulté le 17 septembre 2020.
6. **Légifrance:** Décret 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Article 6,
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341/>, consulté le 10 septembre 2020.
7. **Légifrance:** Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires,
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839>, consulté le 13 janvier 2020.

8. **Légifrance:** 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,

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019375944/>, consulté le 10 septembre 2020.

9. **Légifrance:** Décret n° 2008-839 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-12 du code de la santé publique,

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019375944/>, consulté le 10 septembre 2020.

10. **EUR-Lex:** EUR-Lex - 32012R0432,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0432>, consulté le 5 novembre 2020.

11. **Biolinéaires: Le magazine professionnel des points de ventes bio, biodynamiques et diététiques, DELRAN P.** Compléments alimentaires : Historique et grandes dates des compléments alimentaires, 2016, https://www.biolineaires.com/complements_alimentaires_historique_et_grandes_dates_d_es_complements_alimentaires/, consulté le 1 janvier 2020.

12. **DGCCRF :** Missions de la DGCCRF,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/La-DGCCRF/Missions>, consulté le 15 septembre 2020.

13. **Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail:** Les missions de l'agence, <https://www.anses.fr/fr/content/les-missions-de-lagence>, consulté le 15 septembre 2020.

14. **Syndicat professionnel de productrices et de producteurs de plantes aromatiques et médicinales, Valéry M:** Réglementation de la vente directe de plantes aromatiques et médicinales,

<https://www.syndicat-simples.org/la-reglementation-des-ppam/guide-reglementation-ppam/>, consulté le 15 septembre 2020.

15. **EUR-Lex:** EUR-Lex-32002L0046,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32002L0046>, consulté le 13 janvier 2020.

16. **EUR-Lex:** EUR-Lex - 32009R1170,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1170>, consulté le 17 septembre 2020.

17. **Code de la santé publique** - Article L5111-1,

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/, consulté le 7 septembre 2020.

18. **DGCCRF:** Le projet BelFrît, une coopération réussie au sein de l'Union européenne,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/projet-belfrit-cooperation-reussie-au-sein-lunion-europeenne>, consulté le 17 septembre 2020.

19. **DGCCRF:** liste des plantes éligibles à l'article 15, 25/05/2016.pdf,

http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Table-Plantes.pdf, consulté le 07 octobre 2020.

20. **DGCCRF:** Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 25/05/2016.pdf,

http://economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Table-SBNP.pdf, consulté le 1 janvier 2020.

21. **Académie nationale de la Pharmacie :** Rapport de l'Académie nationale de la Pharmacie « les compléments alimentaires contenant des plantes », 2019,

https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_CAHH_21.01.2019_VF1.pdf, consulté le 17 septembre 2020.

22. **EUR-Lex:** Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n° 1169/2011

du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L, 32015R2283,

<http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj/fra>, consulté le 17 septembre 2020.

23. Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : Nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (novel food),

<https://www.anses.fr/fr/content/nouveaux-aliments-et-ingr%C3%A9dients-alimentaires-novel-food>, consulté le 15 septembre 2020.

24. European Commission- Food Safety: Novel food catalogue,

https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en, consulté le 20 septembre 2020.

25. European Commission : EU Novel food catalogue (v.1.1)

https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm, consulté le 6 novembre 2020.

26. DGCCRF : Compléments alimentaires - Les plantes,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-plantes>, consulté le 20 septembre 2020.

27. Légifrance : Section 1 : Définitions (Article R5121-1),

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000018776547/2008-05-08/>, consulté le 20 septembre 2020.

28. EUR-Lex : EUR-Lex - 32002R0178,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32002R0178>, consulté le 6 novembre 2020.

29. EUR-Lex : EUR-Lex - 32008R1334,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32008R1334>, consulté le 22 septembre 2020.

30. DGCCRF : L'utilisation sécurisée des huiles essentielles,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/huiles-essentielles-1>, consulté le 22 octobre 2020.

31. DGCCRF : Les huiles essentielles ,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>, consulté le 19 octobre 2020.

32. DGCCRF : Compléments alimentaires : Huiles essentielles,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-huiles-essentielles>, consulté le 20 septembre 2020.

33. Synadiet : Listes Synadiet 1 et 2 Huiles Essentielles : Doses Conseillées et Précautions d'emploi,

<http://www.synadiet.org/actualites/listes-synadiet-1-et-2-huiles-essentielles-doses-conseillees-et-precautions-demploi>, consulté le 22 septembre 2020.

34. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : L'Anses actualise les repères de consommations alimentaires pour la population française,

<https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%999anses-actualise-les-rep%C3%A8res-de-consommations-alimentaires-pour-la-population-fran%C3%A7aise>, consulté le 6 novembre 2020.

35. CERIN, Pierre-Lecocq K. : Vitamines : références nutritionnelles pour la population (RNP) et apports satisfaisants (AS),

<https://www.cerin.org/rapports/vitamines-references-nutritionnelles-population-rnp-apports-satisfaisants-as/>, consulté le 15 octobre 2020.

36. CURIA : Liste des résultats,

<http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=fr&jur=C,T,F&num=C-446/08&td=ALL>, consulté le 18 septembre 2020.

37. DGCCRF : Compléments alimentaires - Les nutriments autorisés,

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-nutriments-autorises>, consulté le 22 octobre 2020.

38. Ordre National des Pharmaciens : Accès direct du public aux médicaments - Nos missions,

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Jurisprudence/77-Acces-direct-du-public-aux-medicaments>, consulté le 19 octobre 2020.

39. DGCCRF : Compléments alimentaires - Quel étiquetage ?

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>, consulté le 17 septembre 2020.

40. EUR-Lex : Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. OJ L, 32011R1169 22 novembre 2011, <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/fra>, consulté le 19 octobre 2020.

41. EUR-Lex : EUR-Lex - 32006R1924 – EN,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1924>, consulté le 6 novembre 2020.

42. EUR-Lex : Règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. OJ L, 32006R1924 décembre 30, 2006.

<http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj/fra>, consulté le 10 octobre 2020.

43. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : Les allégations,

<https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>, consulté le 18 septembre 2020.

44. European Commission: Nutrition and Health Claims,

https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home, consulté le 18 septembre 2020.

45. **European Commission:** Nutrition and Health Claims. Food Safety, 2016, https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims_en, consulté le 18 septembre 2020.
46. **DGCCRF :** Les allégations de santé sur les sites internet de compléments alimentaires, <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sante-sur-sites-internet-complements-alimentaires>, consulté le 18 septembre 2020.
47. **European Commission.** Evaluation of the Regulation on nutrition and health claims. Food Safety – 2016, https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en, consulté le 18 septembre 2020.
48. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC):** Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations.PDF. European Medicines Agency, www.ema.europa.eu, Consulté le 20/09/2020.
49. **Parlement européen :** Règlement (CE) n° 853/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif à l'hygiène des denrées alimentaires. OJ L, 32004R0852, www.data.europa.eu/eli/reg/2004/853/oj/fra, consulté le 14 septembre 2020.
50. **DGCCRF :** Compléments alimentaires - Les règles d'hygiène, <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-regles-dhygiene>, consulté le 22 septembre 2020.
51. **DGCCRF :** Télécare : la téléprocédure, <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/teleicare-teleprocedure>, consulté le 13 janvier 2020.
52. **Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail :** Les compléments alimentaires, <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0>, consulté le 28 septembre 2020.

- 53. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail :** La nutrivigilance, qu'est-ce que c'est ?
<https://www.anses.fr/fr/content/la-nutrivigilance-quest-ce-que-cest>, consulté le 28 septembre 2020.
- 54. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail :** Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge,
<https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0>, consulté le 28 septembre 2020.
- 55. DGCCRF :** Contrôle des compléments alimentaires à base de plantes,
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-compléments-alimentaires-a-base-plantes>, consulté le 4 octobre 2020.
- 56. DGCCRF :** Contrôle des allégations nutritionnelles et de santé sur les sites internet de compléments alimentaires,
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-allégations-nutritionnelles-et-de-santé-sur-les-sites-internet-de-compléments>, consulté le 5 octobre 2020.
- 57. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :** Falsifications des produits de santé,
[https://www.ansm.santé.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-santé/Falsifications-des-produits-de-santé/\(offset\)/0](https://www.ansm.santé.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-santé/Falsifications-des-produits-de-santé/(offset)/0), consulté le 5 octobre 2020.
- 58. Lourdes. Infographie :** le marché des compléments alimentaires. *Culture Nutrition*, 2019,
<https://www.culture-nutrition.com/2019/12/09/infographie-le-marche-des-compléments-alimentaires-en-europe/>, consulté le 6 octobre 2020.
- 59. Synadiet :** Le complément alimentaire qu'est-ce que c'est ?
<https://www.synadiet.org/les-compléments-alimentaires/quest-ce-que-cest>, consulté le 6 octobre 2020.
- 60. Synadiet :** Observatoires,

<http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/observatoires>, consulté le 5 octobre 2020.

61. **Ministère des Solidarités et de la Santé** : Principe actif ou substance active, 2020 ,
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/principe-actif-ou-substance-active>, consulté le 20 novembre 2020.

62. **Encyclopedia Britannica** : *Magnolia* plant,
<https://www.britannica.com/plant/magnolia-plant>, consulté le 16 novembre 2020.

63. **Tropicos** : Name - *Magnolia officinalis*,
<https://www.tropicos.org/name/19300045>, consulté le 17 décembre 2020.

64. **Encyclopaedia Britannica** : Magnoliales, Definition, Taxonomy, Morphology, Evolution, & Facts,
<https://www.britannica.com/plant/Magnoliales>, consulté le 16 novembre 2020.

65. **WHO (World Health Organisation)**: WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 4, 2009,
<https://www.who.int/medicines/areas/traditional/selecmonv4/en/>, consulté le 17 décembre 2020.

66. **Plantes et botanique** : Genre des *Magnolia*; 2020,
<https://www.plantes-botanique.org/>, consulté le 14 décembre 2020.

67. **Plants of the World Online| Kew Science**: *Magnolia officinalis* Rehder & E.H.Wilson,
<http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:554787-1>, consulté le 17 décembre 2020.

68. **Flora of China**: Houpoëa,
http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=317304, consulté le 14 décembre 2020.

69. **ITM (Institute of Traditional Medicine)**: *Magnolia* Bark,

<http://www.itmonline.org/arts/magnolia.htm>, consulté le 14 décembre 2020.

70. Chinese Traditional Patent Medicine: Effect of different processing methods on the contents of the main chemical constituents of *Magnolia officinalis Cortex*, 2011 年 05 期,

http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTTotal-ZCYA201105032.htm, consulté le 8 janvier 2021.

71. Dynveo: Laboratoire français de nutraceutiques,

<https://www.dynveo.fr/honokiol.html>, consulté le 15 mars 2021.

72. Nathaé: Site spécialisé dans la vente de produits naturels,

<https://www.nathae.com/tous-nos-produits/57-zen-optima-3760098510214.html>, consulté le 15 mars 2021.

73. Biothalassol: laboratoire français de biologie marine,

<https://www.biothalassol.com/acalmy>, consulté le 15 mars 2021.

74. Maison Ormenis: Herboresterie française,

<https://www.ormenis.com/plantes-chinoises/897-magnolia-hou-po-gelules.html>, consulté le 15 mars 2021.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



TAMIMY Houda

PLACE DES PLANTES MEDICINALES DANS LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES : AMBIGUÏTES, LIMITES ET RISQUES.

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 141 p.

RESUME

La consommation de compléments alimentaires, conjointement à un régime nutritionnel habituel est en pleine croissance, motivée par une prise de conscience, de l'importance de la santé et la volonté de l'entretenir, voire de l'améliorer.

Pour répondre à cet engouement, l'industrie a mis à disposition du public une multitude de produits, dont la plupart à base de plantes.

L'arrêté du 24 juin 2014, fait partie des textes phares réglementant l'intégration des plantes dans les compléments alimentaires. Certaines espèces particulières sont autorisées sous conditions, en raison de la présence de molécules « à surveiller », source de difficultés d'interprétations, d'autant plus que les compléments alimentaires occupent une place frontière entre « aliment » et « médicament ».

Magnolia officinalis, est un exemple de plante traditionnelle chinoise, autorisée dans les compléments alimentaires en France. Elle renferme des molécules à surveiller, considérées comme des « principes actifs » continuant à faire l'objet de nombreuses études, en raison de leurs potentielles actions à différents niveaux de l'organisme.

Ce travail, aborde les compléments alimentaires ainsi que la place des plantes médicinales dans ces produits, les ambiguïtés concernant leurs usages ainsi que les limites et les risques émanant de leur consommation. Toutes ces notions, dépendent de plusieurs facteurs, et demandent une discussion au cas par cas, afin d'adapter au mieux l'offre, tout en plaçant la sécurité des consommateurs en tête des priorités.

MOTS CLES : compléments alimentaires - plantes médicinales - *Magnolia officinalis*.

JURY

Président : Mr. Abdelhakim ELOMRI, Professeur à l'UFR santé- Rouen.

Membres : Mme Marie-Laure GROULT, Maître de conférences à l'UFR Santé – Rouen.
Mme Stéphanie Marion, Docteur en Pharmacie.

DATE DE SOUTENANCE : 24 juin 2021