



Maisons-Alfort, le 7 juin 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la sécurité d'emploi d'une plante (*Galega officinalis*) dans les compléments alimentaires

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le mardi 2 février 2010 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à la sécurité d'emploi d'une plante (*Galega officinalis*) dans les compléments alimentaires.

2. CONTEXTE

Conformément à l'article 17 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires, le pétitionnaire a introduit une demande auprès de la DGCCRF visant à rendre licite l'utilisation de la plante *Galega officinalis* dans les compléments alimentaires. Le pétitionnaire souhaite notamment intégrer un extrait de cette plante dans un complément alimentaire destiné aux femmes allaitantes dans le but de favoriser leur sécrétion lactée. Cette plante est légalement commercialisée dans d'autres Etats membres, notamment en République Slovaque, Suède, Finlande et Italie, sans restriction spécifique. Toutefois elle figure sur la liste 1 de l'arrêté Royal Belge des plantes dangereuses qui ne peuvent pas être utilisées en tant que ou dans les denrées alimentaires.

De ce fait, la demande de la DGCCRF porte sur les questions suivantes :

- a) Quels sont les risques intrinsèques à l'emploi de *Galega officinalis* dans les compléments alimentaires ?
Le cas échéant il est demandé à l'Afssa de caractériser le plus précisément possible les risques pour le consommateur.
- b) La préparation proposée par le pétitionnaire est elle susceptible de présenter des risques pour le consommateur ?
- c) Est-il possible de dégager de la question a) des critères applicables à tous types de préparations pour garantir des compléments alimentaires sûrs pour le consommateur ?

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni le 6 mai 2010.

L'expertise s'est basée sur les données fournies par le pétitionnaire, son dossier comportant un rapport d'expert externe, les 16 références citées, sur une recherche bibliographique sur la plante *Galega officinalis* ainsi que sur les avis de l'Afssa relatifs à l'évaluation des risques liés à la consommation de plantes et extraits de plante (Afssa, 2003)

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

4.1. Risques intrinsèques à l'emploi de *Galega officinalis* dans les compléments alimentaires

4.1.1. Caractérisation de la plante

La plante *Galega officinalis* (ou Sainfoin d'Espagne, rue des chèvres, herbe aux chèvres) est une Fabaceae commune en Italie, Espagne et dans le sud-ouest de la France. Ces appellations communes de « rue des chèvres » ou « herbe aux chèvres » sont liées à la toxicité observée jadis chez les caprins.

La composition chimique de cette plante est mal connue. Les alcaloïdes typiques de *Galega officinalis* sont des dérivés de la guanidine : galégine et 4-hydroxygalégine. Ces alcaloïdes pourraient atteindre 2 % dans les graines (Wichtl et Anton, 2003). Il est parfois considéré que ces substances sont responsables de l'effet galactogène mais elles sont aussi hypoglycémiantes et inhibitrices de l'agrégation plaquettaire. La galégine est également supposée responsable des effets toxiques de cette plante sans qu'aucune étude ne l'ait démontré. En effet, les études de toxicité ont été réalisées avec la plante ou des extraits, sans dosage de galégine.

Des flavonoïdes et d'autres alcaloïdes très minoritaires comme la péganine (moins de 0,05%) sont également présents dans la plante.

Il existe également une grande incertitude sur la localisation dans la plante des composés toxiques et de la galégine. En effet dans le dossier du pétitionnaire, certaines citations (les plus anciennes) mentionnent que les composés toxiques (dont la galégine) ne sont présents que dans les graines alors que le tableau 8 donne des teneurs de 0,30 % de galégine dans les feuilles et de 0,49-0,54 % dans les graines. D'autres articles plus récents rapportent la présence de galégine et/ou une toxicité avec la plante sans les graines (Petricic, 1982 ; Atanasov, 1995 ; Palit, 1999 ; Rasekh, 2008 ; Mooney, 2008 ; Coxon 2009).

L'Afssa estime qu'on ne peut se baser sur ces données contradictoires pour caractériser la plante. Il convient de vérifier si la galégine est la principale molécule à risque de Galega officinalis et dans l'affirmative, de réaliser des dosages de galégine avec une méthode validée afin de déterminer la variabilité des teneurs en galégine des parties de la plante utilisées (feuilles et tiges exemptes de graines).

4.1.2. Statut réglementaire de la plante

En France : la partie aérienne fleurie est considérée comme une *plante médicinale* ; elle est inscrite dans la liste A des Plantes Médicinales de la Pharmacopée Française (2008, IV.7) et sans aucun usage alimentaire ou condimentaire reconnu.

En Italie : le Galega est inscrit (décret n°169 du 21/05/04) dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires.

En Allemagne : l'usage de *Galega officinalis* dans le diabète de type II est déconseillé par la Commission E du BGA (Federal Health Office) qui considère qu'il existe des agents thérapeutiques mieux adaptés (BAnz n°180 du 24/09/1993).

Royaume-Uni : *Galega officinalis* n'est pas inscrit sur la liste de plantes en libérant l'usage (General sale list, Part III (ss.51-68) modifiée le 01/01/1995 par S.I. 1994/3144, reg. 9(9)).

Belgique : le *Galega officinalis* est inscrit sur la liste 1 de l'Arrêté Royal Belge des plantes dangereuses qui ne peuvent être utilisées en tant que ou dans des denrées alimentaires.

Autriche : dans le *compendium de l'AESA*, il est mentionné que l'Autriche n'admet pas la plante en utilisation alimentaire (*Codex Unterkommission Nahrungsergänzungsmittel*).

Islande : *Galega officinalis* est interdit dans les compléments alimentaires (catégorie B : ingrédient toxique/indésirable ou réservé à l'usage strictement médicamenteux).

Canada : *Galega officinalis* est autorisé uniquement comme substance active après dilution suffisante dans deux préparations homéopathiques ayant fait l'objet d'une demande préalable d'AMM (Wichtl, 2004).

Galega officinalis figure également sur le compendium des plantes pour lesquelles des propriétés toxiques, addictives, psychotropes ont été rapportées, réalisé par l'Efsa en 2009.

4.1.3. Etudes de toxicité

Le pétitionnaire rapporte des données bibliographiques sur la toxicité de *Galega officinalis* pour le bétail. Des cas d'intoxication mortelle de bétail ont été décrits dans la littérature vétérinaire chez les caprins (Tanret, 1917) et plus récemment chez des ovins (Faliu, 1981 ; Puyt, 1981). Les observations et les autopsies montraient que la mort s'était toujours produite avec des symptômes d'asphyxie, probablement à la suite d'une action toxique sur le système nerveux (Tanret, 1917).

Une étude réalisée chez le mouton montre à l'autopsie des lésions sévères dans différents organes comme le foie, les reins, les poumons, les ganglions lymphatiques et le tube digestif. Des cas d'hydrothorax ont été observés. La dose létale se situerait autour de 2,5-3 g/kg p.c de plante sèche en dose unique (Keeler et al. 1988).

Le pétitionnaire présente 2 études de toxicité aiguë non publiées. La première (1946-1988) a été réalisée par le laboratoire ELGI sur le cobaye, par voie intra péritonéale, avec un extrait sec dont le mode de préparation et la composition ne sont pas mentionnés. Les doses testées étaient de 1,1 1,4 1,7 et 1,9 g/kg. La dose de 1,4 g/kg s'avère létale alors que celle de 1,1 g/kg serait sans effet majeur. Cette valeur correspondrait à 66 g chez l'Homme de 60 kg, soit 431 fois la dose journalière prévue par le pétitionnaire (153 mg/j). La description de cette première étude est très limitée. La deuxième étude a été réalisée en 1989 chez le rat et la souris, par administration unique par voie orale de 0,5 g/kg, 1 g/kg et 2 g/kg d'un extrait sec dont le mode de préparation et la composition ne sont pas mentionnés. Aucune mortalité ni altération macroscopique des organes n'est rapportée, même à la dose de 2 g/kg.

L'Afssa estime que les méthodologies employées pour estimer la toxicité en dose unique ne sont pas suffisamment décrites ou trop anciennes pour pouvoir apporter des éléments pertinents à l'évaluation de la sécurité du Galega officinalis.

La toxicité en dose unique et en doses répétées subaiguës a été évaluée chez le rat dans une publication plus récente (Rasekh et al., 2008). Dans les 2 études, la poudre de *Galega* utilisée, notamment sa teneur en galegine, n'est pas caractérisée. Une dose unique de 5 g/kg d'une fine poudre de *Galega officinalis* a été administrée par gavage sans entraîner de signes cliniques anormaux ni de mortalité. Seuls des foyers hémorragiques au niveau pulmonaire sont rapportés chez quelques animaux. Dans l'étude à doses répétées pendant 13 semaines, une administration par voie orale de 0,1, 1 et 2 g/kg/j de la même poudre de *Galega officinalis* en supplémentation dans l'aliment a été réalisée. Ces administrations n'ont aucun effet sur la courbe pondérale. Les examens hématologiques et biochimiques montrent des variations sporadiques par rapport aux témoins pour un grand nombre de paramètres considérés. Cependant certaines de ces variations sont nettement plus marquées. Au niveau sanguin, une baisse du nombre des plaquettes est observée chez les mâles. Au plan biochimique, sont observées une élévation de la cholestérolémie aux moyennes et fortes doses chez les mâles et les femelles, une augmentation du taux sérique des phospho-créatine kinases (CPK) chez toutes les femelles traitées, une baisse de la calcémie (chez les femelles) de la phosphorémie (chez les mâles), du rapport albumine/globulines (chez les femelles) et des lactates déshydrogénases (dans les 2 sexes). Toutes ces variations sont significatives mais non dose-dépendantes. Au plan macroscopique, une élévation du poids relatif du foie est notée chez les mâles. Au plan histologique, seuls le foie et les poumons ont fait l'objet d'un examen, sur 3 des 6 animaux par groupe uniquement. Des hémorragies pulmonaires sont visibles chez un rat ayant reçu la faible dose, d'autres hémorragies à localisation intra-alvéolaire avec œdème sont signalées chez certains animaux incluant quelques témoins avec également, au niveau du foie, une hypertrophie des cellules de Küpffer.

L'Afssa souligne que le protocole expérimental retenu pour l'évaluation subchronique ne suit pas les bonnes pratiques de laboratoire et n'est pas acceptable pour les raisons suivantes :

- le nombre d'animaux est insuffisant ($n=6/\text{sexe}/\text{dose}$) ;
- les variations hématologiques et biochimiques sont trop inconstantes, ce qui laisse planer un doute sur la qualité sanitaire des animaux étudiés ;
- les examens histologiques sont très insuffisants : seuls 2 organes ont été étudiés et uniquement sur 3 animaux par groupe, alors que les lignes directrices OCDE précisent que les investigations doivent porter sur environ 40 tissus, glandes ou organes (OCDE 1998). Aucune précision n'est donnée sur le nombre d'animaux présentant des anomalies ni sur les doses à partir desquelles elles sont observées.

De ce fait, l'Afssa estime que ces résultats sont difficilement interprétables et ne permettent pas d'avoir une vision objective de la toxicité de la poudre de *Galega officinalis*, rendant impossible la définition d'une NOAEL.

Enfin, l'Afssa considère que l'évaluation de cet extrait de plante destiné aux femmes allaitantes est notablement insuffisante. Sont nécessaires :

- des données de génotoxicité, ainsi que des études sur les fonctions de reproduction (embryotoxicité et toxicité péri-post natale) ;
- des données de distribution de la galéagine (notamment son degré de passage dans le lait) ainsi que des données sur sa métabolisation.

4.2. Risques liés à la préparation proposée par le pétitionnaire

4.2.1. Composition du complément alimentaire

Le complément alimentaire proposé par le pétitionnaire est constitué d'un extrait de *Galega officinalis* à hauteur de 382,5 mg/100g, d'un extrait de malt d'orge à hauteur de 4,68 g/100g et de phosphate de calcium, à hauteur de 2 g/100g. D'autres ingrédients sont cités mais sans mention de doses : des arômes dont des huiles essentielles (de cumin et de fenouil doux).

Le complément alimentaire est présenté sous forme de granulés. Sa posologie est de deux cuillerées à soupe de 10 g, deux fois par jour, soit environ 40 g/j, ce qui correspond à un apport de 153 mg d'extrait de *Galega* par jour.

L'Afssa souligne que plus de 93 % de la masse du produit ne sont pas décrits.

4.2.2. Procédé de fabrication du complément alimentaire

L'extrait de *Galega officinalis* est préparé par percolation avec de l'eau chaude, puis est séché par atomisation sur maltodextrines à hauteur de 40-60 % d'après certaines indications du dossier ou dilué dans 0-30% de lactose d'après d'autres indications de ce même dossier.

Le pétitionnaire indique que le rapport matière végétale/extrait est de 6-5 :1 mais ne précise pas si cette valeur prend en compte le support de maltodextrine qui dilue deux fois environ les substances extraites préalablement à l'eau.

L'Afssa souligne les incertitudes sur la composition du produit.

4.2.3. Contrôle qualité

La plante utilisée pour la fabrication du complément alimentaire est issue de cultures récoltées à l'époque de la floraison, ce qui, d'après le pétitionnaire garantit l'absence de graines contenant les composés toxiques. Des contrôles de qualité sont effectués sur la matière première par le producteur de l'extrait sec. Une monographie détaillée est fournie à cet effet au producteur. Le pétitionnaire a défini un taux maximal d'éléments étrangers de 2 %. Le pétitionnaire a également fourni au producteur une description microscopique des parties aériennes. Les analyses suivantes sont réalisées : taux d'humidité et de cendres, radioactivité éventuelle, présence de résidus de pesticides, teneurs en métaux lourds et en mycotoxines.

Une fiche de spécification de l'extrait sec est fournie en annexe du dossier du pétitionnaire. Des analyses de galéagine sont notamment réalisées. Le pétitionnaire définit une teneur maximale en galéagine dans l'extrait de 1 %.

En ce qui concerne le produit fini, le pétitionnaire fournit les spécifications et les contrôles qu'il prévoit, notamment, il définit une teneur maximale pour la galéguine de 1 %.

Le risque de confusion entre Galega officinalis et une autre plante est faible du fait que la plante utilisée par le pétitionnaire est cultivée et qu'elle est correctement décrite au fournisseur par la monographie et les études microscopiques.

Le taux d'éléments étrangers de 2 % maximum est habituel. Par contre, la norme maximale de teneur en eau (15 % m/m) apparaît trop élevée et pourrait faire craindre des proliférations microbiennes ou fongiques ou des productions de mycotoxines. On peut cependant remarquer que les aflatoxines et contaminants microbiens et fongiques sont recherchés mais la fréquence de contrôle n'est pas précisée.

Les spécifications de l'extrait pour les métaux lourds et les pesticides résiduels sont acceptables. L'Afssa s'interroge cependant sur la teneur maximale de galéguine que le pétitionnaire considère comme acceptable. En effet, le pétitionnaire ne justifie pas cette teneur et utilise la même valeur seuil pour l'extrait de Galega officinalis et le produit fini, alors que l'extrait est dilué plus de 100 fois dans le produit fini.

Enfin, l'Afssa rappelle que les études de toxicité présentées sont très insuffisantes pour garantir la sécurité d'utilisation de Galega officinalis. De plus, les études de toxicité ont été réalisées avec des extraits insuffisamment définis et différant de l'extrait entrant dans la composition du complément alimentaire. De ce fait, l'Afssa souhaite que des études soient réalisées avec l'extrait entrant dans la composition du produit fini.

4.3. Critères applicables à tous types de préparations pour garantir des compléments alimentaires sûrs pour le consommateur

Du fait de l'absence de caractérisation de *Galega officinalis*, l'Afssa n'a pu mener à bien l'évaluation de la sécurité d'utilisation de cette plante et ne peut en conséquence en dégager des critères d'évaluation applicables à tous types de préparations pour garantir des compléments alimentaires sûrs pour le consommateur.

Comme évoqué dans le rapport émis par l'Afssa « Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine » (Afssa, 2003) les caractéristiques et spécificités des plantes et de leurs préparations rendent nécessaire une évaluation des produits au cas par cas et non pas de la plante elle-même :

- la composition chimique des plantes peut varier selon la partie concernée et l'espèce ;
- les différents types d'extraction conduisent le plus souvent à des préparations de compositions très différentes (solvant polaire/apolaire, processus de distillation...) ;
- les procédés d'extraction peuvent concentrer certaines substances actives ou indésirables ;
- les huiles essentielles obtenues par distillation peuvent présenter naturellement dans leur composition des composés présentant une toxicité ; l'usage de telles huiles essentielles dans les compléments alimentaires n'apparaît pas envisageable dès lors que ces composés sont naturellement présents dans de fortes proportions.
- le recul d'utilisation à travers des usages traditionnels médicamenteux et les éléments d'information ainsi disponibles ne peuvent, en conséquence, plus être pris en compte dès lors que les usages et les modes de préparation s'éloignent de la tradition.

Ce dernier point est régulièrement illustré par des incidents rapportés par la pharmacovigilance (Afssa, 2007).

5. CONCLUSION

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- les données relatives à la sécurité de *Galega officinalis* sont très insuffisantes, notamment en ce qui concerne l'identification du composé toxique, sa répartition dans la plante, sa métabolisation après ingestion (notamment son passage dans le lait maternel) et ses effets toxicologiques ;
- la très grande incertitude sur le risque toxicologique lié à l'utilisation de l'extrait de *Galega officinalis* chez la femme allaitante et indirectement chez le nouveau-né, conduit à une réserve majeure sur la sécurité d'emploi de la préparation.

Par ailleurs, l'Afssa rappelle que les spécificités des plantes et de leurs préparations rendent nécessaire une évaluation des produits au cas par cas.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Mots clés : plante, préparation, galéguine,

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssa (2003) Avis du 27 février 2003 relatif à la démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine.
- Atanasov AT (1995) Effect of *Galega officinalis* L. extract on platelet aggregation in rats. *Herbs Spices Med. Plants* 3, 71-76.
- Coxon G, Furman B L, Harvey A L, McTavish J, Mooney M H, Arastoo M, Kennedy A R, Tettey J M, Waigh R D (2009) Benzylguanidines and Other Galegine Analogues Inducing Weight Loss in Mice. *Journal of medicinal chemistry* 52,3457-3463.
- Efsa (2009) Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, additive, psychotropic or other substances of concern. *Efsa Journal* 7(9), 281,1-100.
- Faliu L, Puyt JD, Tainturier D (1982). *Galega (Galega officinalis)* : a very dangerous leguminous for sheep. *Recl Med Vet Ec Alfort*, 157, 419-426.

- Keeler R, Baker D, Evans J (1988) Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to *galega officinalis*. *Vet Hum Toxicol* 30, 420-423.
- Mooney MH, Fogarty S, Stevenson C, Gallagher AM, Palit P, Hawley SA, Hardie DG, Coxon GD, Waigh RD, Tate RJ, Harvey AL, Furman BL (2008) Mechanisms underlying the metabolic actions of galegine that contribute to weight loss in mice. *Br J Pharmacol.*; 153, 1669-77.
- OCDE (1998) Lignes directrices pour les essais de produits chimiques / Section 4: Effets sur la santé Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours. Ed OCDE.
- Palit P, Furman BL, Gray AI (1999) Novel weight-reducing activity of *Galega officinalis* in mice. *J Pharm Pharmacol.* 51, 1313-1319.
- Petricic J, Kalodera Z (1982) Galegin in the goat's rue herb: toxicity, antidiabetic activity and content determination *Acta Pharm Jugosl* 32, 219-223.
- Puyt JD, Faliu L, Keck G, Godfrain JC, Pinault L, Tainturier D (1981) Fatal poisoning of sheep by *Galega officinalis* (French Honeysuckle). *Vet Hum Toxicol* 23, 410-412.
- Rasekh HR, Nazari P, Kamli-Nejad M, Hosseinzadeh L (2008) Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. *J Ethnopharmacol.* 28;116, 21-6.
- Tanret G. Recherches chimiques et physiologiques sur la graine de *Galega officinalis*. Thèse ès Sc. Natur. Paris 5 juin 1917
- Wichtl M., R. Anton (2003) *Plantes thérapeutiques, Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique* (2^{ème} édition) Lavoisier Tec et Doc.
- Wichtl M (2004) *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* (3^{ème} edition) medpharm, Scientific Publishers, CRC Press. Marburg, Allemagne