

## **AVIS**

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

**relatif à la sécurité d'emploi d'extraits alcooliques d'igname (*Dioscorea*)  
dans les compléments alimentaires**

#### **RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie le 19 octobre 2010 d'une demande d'avis relatif à la sécurité d'emploi d'extraits alcooliques d'igname dans les compléments alimentaires.

#### **1. CONTEXTE**

Les compléments alimentaires sont définis au niveau communautaire comme des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (Décret 2006/352 du 20 mars 2006, chapitre 1er article 1).

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

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

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

L'arrêté du 9 mai 2006 reprend la liste positive des vitamines et minéraux de la directive européenne n°2002/46/CE en y ajoutant des doses maximales de consommation. Dans ses avis de 2007 et 2008 (Afssa, 2007) l'Anses soulignait que des listes positives de plantes, algues et champignons ne pouvaient constituer une garantie en termes de sécurité sanitaire. En effet, la sécurité de la consommation des plantes ou produits issus de plantes repose à la fois sur la tradition, l'assurance de l'identité botanique de la plante, la connaissance de sa composition et dans le cas d'extraits, des constituants entraînés par le mode d'extraction mis en œuvre.

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (2009-879) du 21 juillet 2009 a confié à l'Anses « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que

sur les produits destinés à une alimentation particulière ». Dans le cadre de ce dispositif national de nutrivigilance, 11 déclarations d'effet indésirable susceptibles d'être liées à la consommation de deux produits de la même gamme de compléments alimentaires ont été portées à la connaissance de l'Anses.

La détermination de l'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable rapporté a été réalisée selon les méthodes utilisées en pharmacovigilance, en cosmétovigilance et selon celle, en cours d'élaboration, pour la nutrivigilance. Ces méthodes sont basées sur l'analyse sémiologique, sur la chronologie et sur les données bibliographiques concernant les substances constituant le produit final. L'ensemble des données permet d'obtenir un score d'imputabilité classé de « exclu » à « très vraisemblable » (Bégaud *et al.*, 1985; Afssaps, 2009).

Après examen des dossiers selon ces trois méthodes, dans 10 cas, le comité technique de nutrivigilance n'a pas pu exclure un lien entre consommation de complément alimentaire et survenue des effets indésirables rapportés. Parmi ces 10 cas, 6 ont nécessité une hospitalisation. Le détail des 10 déclarations est rapporté en annexe, il s'agit de 6 cas d'atteinte hépatique, 1 cas de pancréatite aiguë, 1 cas présentant une diminution de la fréquence et du volume des mictions et de 2 cas sans point d'appel particulier.

Les 6 cas d'atteinte hépatique sont de type cholestatique et/ou cytolitique. Les atteintes hépatiques sont survenues, quand l'information est disponible, entre 2 et 5 semaines après le début de la consommation du complément alimentaire, sans que la dose quotidienne de consommation ne soit connue. Pour les 6 cas, le complément alimentaire était associé à un autre complément alimentaire ou à des traitements médicamenteux. L'évolution a été spontanément favorable à l'arrêt du complément alimentaire et des traitements associés.

Le comité technique de nutrivigilance, après échange avec la DGCCRF, analyse de la composition des compléments alimentaires concernés, transmission par l'industriel des dossiers de fabrication et examen des dossiers par des experts pharmacognostes, a considéré que, s'il devait être établi un lien entre les effets observés et la consommation de ces compléments alimentaires, l'évaluation de risque devait porter sur l'extrait alcoolique d'igname (*Dioscorea*) présent dans les deux produits. En effet, même si l'espèce d'igname utilisée déclarée comme celle utilisée dans ces compléments alimentaires est *Dioscorea opposita* L., l'analyse des données de fabrication ne permettait pas de s'assurer de l'espèce effectivement utilisée, de la méthode d'extraction, et de la composition chimique du produit final.

Le dosage de ces compléments alimentaires est, pour le premier produit, de 50 mg d'extrait alcoolique d'igname par comprimé et la posologie recommandée par le fabricant de 3 comprimés par jour pendant deux à trois mois ; pour le second produit le dosage est de 350 mg d'extrait alcoolique d'igname par comprimé avec une posologie recommandée de 2 comprimés par jour pendant trois mois au minimum.

L'Anses s'est ainsi autosaisie pour identifier et caractériser la sécurité d'emploi d'extraits alcooliques d'igname dans les compléments alimentaires.

## 2. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée sur la base des rapports d'experts pharmacognostes, des connaissances actuelles sur cette famille de plante et des données fournies par le fabricant pour l'obtention d'extraits d'igname dans ce complément alimentaire. L'avis a été discuté par le Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 4 novembre 2010, puis validé par voie télématique.

### 3. ARGUMENTAIRE

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

#### 3.1.1. Caractérisation de la plante

Le genre *Dioscorea* de la famille des *Dioscoreaceae* contient plusieurs centaines d'espèces (n=630) (Mabberley, 2006) dont l'igname est le nom vernaculaire.

Leur identification est très délicate. Elle repose en effet sur les critères morphologiques de la plante entière et du tubercule et sur les profils chimiques actuellement très peu documentés.

*Dioscorea opposita* L. possède une nomenclature botanique complexe et de nombreux synonymes (*D. batatas* Decne ; *D. oppositifolia* L. var. *linnaei* Prain & Burkill ; « igname de Chine »). L'ouvrage *Materia Medica* évoque pour *Dioscorea opposita* L. des évolutions d'appellation chinoise, l'existence de plusieurs variants locaux et la possibilité d'adultération par le Manioc (Bensky *et al.*, 2004).

#### 3.1.2. Culture

De nombreuses espèces de *Dioscorea* sont cultivées dans les zones tropicales ou subtropicales pour la richesse de leur tubercule en amidon.

*Dioscorea opposita* L. est cultivé en Chine, au Japon, en Corée, aux Philippines et au Brésil.

#### 3.1.3. Usage

D'une façon générale, les espèces alimentaires de *Dioscorea*, âcres et potentiellement toxiques à l'état cru, doivent être lavées puis bouillies en éliminant l'eau en fin de cuisson avant consommation (Dietrich Frohne, 2009) (tradition de consommation des ignames épluchés et cuits).

L'Efsa scientific cooperation working group on botanicals and botanical préparations (EFSA, 2009) évoque la possibilité d'une consommation du tubercule de *Dioscorea opposita* L. non cuit. Selon les dires d'experts, pour ce mode de consommation locale chinoise, le tubercule entier et gratté est plongé brièvement dans une solution vinaigrée pour neutraliser les cristaux d'oxalate de calcium présents sous l'épiderme. Aucune publication ne permet cependant de confirmer cette pratique.

#### 3.1.4. Composition chimique des tubercules

La composition chimique des tubercules est variable selon les espèces de *Dioscorea*. Un composé peut se trouver dans une espèce et être absent dans une autre, ou peut se trouver à des teneurs très différentes selon l'espèce. Chaque espèce de *Dioscorea* possède son propre profil chimique mais la détermination préalable de ces profils qui serait nécessaire à l'identification d'espèce est aujourd'hui très incomplète.

La littérature fait état des composés chimiques suivants retrouvés dans les tubercules de *Dioscorea* :

- Certaines espèces originaires d'Amérique centrale, d'Afrique du Sud et d'Asie biosynthétisent des alcaloïdes issus du métabolisme de l'acide nicotinique (Bruneton, 2009), dont la Dioscorine. La présence de ces alcaloïdes engage à une certaine prudence pour la consommation de ces tubercules.
- De nombreuses espèces contiennent des dérivés terpéniques, dont des saponosides à génine stéroïdique en quantité variable. Ces composés sont susceptibles de causer l'amertume de certains tubercules d'igname (Bhandari & Kawabata, 2005). Ils ont été utilisés comme intermédiaires réactionnels dans l'hémi-synthèse d'hormones stéroïdiques dans la mesure où leur teneur excédait 2%. Si la synthèse d'hormones stéroïdiques à partir de saponosides à génine stéroïdique est réalisable chimiquement, cette transformation dans l'organisme humain n'a, à ce jour, pas été décrite (Bruneton, 2009).

On ne sait rien de l'innocuité de ces saponosides, surtout lorsqu'ils sont concentrés et consommés sur de longues périodes (Bruneton, 2009).

- Certaines espèces contiennent des hétérosides cyanogènes potentiellement toxiques (Bhandari & Kawabata, 2005; Dietrich Frohne, 2009).
- Certaines espèces contiennent des raphides d'oxalate de calcium dans la couche sous-épidermique du tubercule, notamment sous l'épiderme de *D. opposita* L, associés à des perforations, à une irritation et à une inflammation des muqueuses (Bhandari & Kawabata, 2005; Dietrich Frohne, 2009; EFSA, 2009).
- Certaines espèces contiennent des composés histaminiques potentiellement toxiques (Bhandari & Kawabata, 2005).
- Enfin, l'igname contient des vitamines et minéraux.

Ces composés sont susceptibles de se retrouver dans la phase alcoolique lors de l'extraction.

### 3.1.5. Toxicité :

Certaines des espèces de *Dioscorea* sont connues pour être toxiques. L'Efsa scientific cooperation working group on botanicals and botanical préparations mentionne une toxicité hépatique pour des extraits alcooliques de *D. bulbifera* (EFSA, 2009). Cependant, les profils chimiques liés à cette toxicité ne sont pas précisément déterminés.

**Chez l'homme**, un cas de toxicité hépatique ayant nécessité une admission aux Urgences a été rapporté par la Centre antipoison de Berlin en Allemagne en 1996 (Dietrich Frohne, 2009), suite à la consommation de *Dioscorea bulbifera* L. cuisiné sous forme de met. La dose ingérée n'a pas été précisée.

**Chez l'animal**, 5 études objectivent une toxicité hépatique chez des rongeurs ayant consommé *D. bulbifera* L ou *D. villosa*. (Su *et al.*, 2003; Tan *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2006; Wojcikowski *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2010)

Parmi ces cinq études, 2 rapportent également une toxicité rénale associée à la consommation de *D. bulbifera* ou *D. villosa* (Su *et al.*, 2003; Wojcikowski *et al.*, 2008). Wojcikowski *et al.*, 2008 recommandent même d'éviter la consommation de *D. villosa* au long cours, notamment chez les patients présentant des antécédents d'atteintes rénales ou souffrant d'une pathologie nécessitant la prise de médicaments néphrotoxiques.

La qualité de ces études (description de la méthode d'extraction, caractérisation chimique de l'extrait utilisé, information sur les doses administrées, nombre d'animaux étudiés) est très hétérogène.

La toxicité hépatique chez la souris est observée à partir d'une dose de 160 mg/kg/jour pendant 14 jours dans une étude permettant de dégager une NOAEL de 80 mg/kg/jour (Wang *et al.*, 2010) et la toxicité hépatique et rénale chez le rat est observée à une dose de 790 mg/kg/jour pendant 28 jours (Wojcikowski *et al.*, 2008). L'insuffisance des données publiées portant notamment sur l'origine et la composition de l'extrait utilisé ne permet pas d'attribuer exclusivement ces effets au *Dioscorea bulbifera*. Par ailleurs il convient de préciser qu'aucune donnée de génotoxicité n'est disponible sur l'extrait de *Dioscorea (bulbifera et villosa)* ni sur la diosgénine.

Enfin, une étude, *in vitro*, a mis en évidence une toxicité sur des lignées de cellules rénales de *D. villosa* (Wohlmuth *et al.*, 2008), une autre étude portant sur le développement des larves de poissons Medaka a montré une inflammation hépatique (Rakotobe *et al.*, 2010).

### 3.1.6. Traçabilité des extraits

L'analyse des données concernant l'igname montre que tout dossier industriel accompagnant un produit qui contient un extrait alcoolique d'igname devrait permettre de s'assurer de l'identité de l'espèce d'igname utilisée dans le produit et de prendre en considération les étapes de préparation des ignames (épluchage, lavage, cuisson et extraction). Enfin, avant d'utiliser ces extraits d'igname, les producteurs devraient développer les méthodes nécessaires à leur caractérisation chimique.

## 4. CONCLUSION

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, dans le cadre du dispositif de nutrivigilance, a enregistré 11 déclarations d'effets indésirables chez des personnes ayant notamment consommé des compléments alimentaires contenant des extraits d'igname. Le lien de causalité entre le complément alimentaire et les effets indésirables déclarés ne peut être exclu dans 10 cas dont 6 cas d'hépatotoxicité.

Il existe plus de 600 espèces d'igname dont certaines sont toxiques (hépatotoxicité, néphrotoxicité). Leur identification repose sur des critères morphologiques de la plante entière et du tubercule ; les profils chromatographiques des compositions chimiques des tubercules varient selon les espèces mais sont à ce jour incomplètement définis.

Les espèces alimentaires de *Dioscorea* sont, selon les méthodes traditionnelles de consommation, lavées puis bouillies en éliminant l'eau de fin de cuisson avant d'être consommées.

L'extraction alcoolique d'un tubercule d'igname, correspondant à un mode de production très éloigné de la tradition de consommation du tubercule, peut entraîner et concentrer des composants toxiques potentiellement présents selon les espèces.

Dans ce contexte, la sécurité d'emploi d'un extrait alcoolique d'igname ne pourrait être garantie que si l'on connaissait précisément :

- l'identité de l'espèce botanique utilisée (critères morphologiques et profils chimiques, prenant en compte les risques de confusion et adultération avec d'autres espèces) ;
- le procédé d'extraction mis en œuvre et la caractérisation chimique de l'extrait alcoolique obtenu ;
- la traçabilité de l'ensemble de la chaîne de production.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en raison du manque de données sur les ignames, estime que des travaux sont indispensables en particulier pour définir les profils chimiques des tubercules, la composition des extraits et leur toxicité.

Elle recommande que ces données (profils chimiques des tubercules, composition des extraits et toxicité) soient acquises le plus rapidement possible par les fabricants de produits à base d'extraits d'igname déjà mis sur le marché et, *a fortiori*, avant leur mise sur le marché.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

**MOTS-CLES**

Mots clés : complément alimentaire, igname, nutrivigilance, hépatotoxicité, néphrotoxicité

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Afssa (2007) Avis 2007-SA-0231 relatif à l'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparation de plantes dans la fabrication des compléments alimentaires.
- Afssaps (2009) Imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques. 9.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J & Lagier G (1985) Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* **40**, 111-118.
- Bensky D, Gamble A, Clavey S & Stoger E (2004) Materia medica. *Chinese Herbal Medicine*.
- Bhandari MR & Kawabata J (2005) Bitterness and toxicity in wild yam (*Dioscorea* spp.) tubers of Nepal. *Plant Foods Hum Nutr* **60**, 129-135.
- Bruneton J (2009) Pharmacognosie 1269.
- Chen Y, Xia Q, Song C & Ming du P (2006) [Study on the hepatotoxicity mechanisms of Huangyaozi (*Rhizoma dioscoreae bulbiferae*) on mouse liver by cDNA microarray]. *Fen Zi Xi Bao Sheng Wu Xue Bao* **39**, 568-572.
- Dietrich Frohne HJP, Robert Anton (2009) Plantes à risques. 459.
- EFSA (2009) EFSA compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. *ESCO Report*.
- Mabberley D (2006) The plant book.
- Rakotobe L, Berkal M, Huet H, Djediat C, Jeannoda V, Bodo B, Mambu L, Crespeau F & Edery M (2010) Effects of Madagascar yam extracts, *Dioscorea antaly*, on embryo-larval development of medaka fish, *Oryzias latipes*. *Toxicol* **55**, 87-91.
- Su L, Zhu JH & Cheng LB (2003) [Experimental pathological study of subacute intoxication by *Dioscorea bulbifera* L]. *Fa Yi Xue Za Zhi* **19**, 81-83.
- Tan X, Ruan J, Chen H & Wang J (2003) Studies on liver-toxicity in rhigoma of *Dioscorea bulbifera*. *Zhongguo zhongyao zazhi* **28**, 661-663.
- Wang J, Ji L, Liu H & Wang Z (2010) Study of the hepatotoxicity induced by *Dioscorea bulbifera* L. rhizome in mice. *Bioscience trends* **4**, 79.
- Wohlmuth H, Wojcikowski K, Johnson D, Rolfe M & Gobe G (2008) An in vitro investigation of herbs traditionally used for kidney and urinary system disorders: potential therapeutic and toxic effects. *Hans Wohlmuth*, 13.
- Wojcikowski K, Wohlmuth H, Johnson DW & Gobe G (2008) *Dioscorea villosa* (wild yam) induces chronic kidney injury via pro-fibrotic pathways. *Food Chem Toxicol* **46**, 3122-3131.

## ANNEXE

Tableau I : Détail des cas portés à la connaissance de l'Anses avec ce complément alimentaire.

Année du signalement	Sexe, âge	Durée de consommation	Délai de survenue de l'effet indésirable	Effet indésirable déclaré	Examens complémentaires réalisés	Facteurs de confusion	Evolution
2009	F, 59 ans	30 jours	38 jours après le début de consommation, soit 8 jours après l'arrêt du complément alimentaire	Hépatite cytolytique	Enzymes hépatiques augmentées  Pas d'insuffisance hépatocellulaire  Bilan étiologique négatif	Maladie de Crohn traitée depuis 2003	<b>Hospitalisation</b>  Amélioration des symptômes lors de l'hospitalisation
2009	F, 44 ans	28 jours	28 jours après le début de consommation du complément alimentaire.	Hépatite	Enzymes hépatiques augmentées  Sérologies, échographie et bilan d'immunité normaux	Consommation d'un autre complément alimentaire	Evolution favorable à l'arrêt des compléments alimentaires
2009	F, 60 ans	Consommation jusqu'à l'hospitalisation.  Compléments alimentaires arrêtés devant le tableau clinique	Sans information	Hépatite cytolytique et cholestatique avec ictère	Enzymes hépatiques augmentées  Etiologies non médicamenteuses écartées  Biopsie hépatique en faveur d'une origine toxique	Antécédents d'allergie  Hypothyroïdie traitée depuis 28 ans  Consommation d'un autre complément alimentaire	<b>Hospitalisation</b>  Evolution favorable à l'arrêt des compléments alimentaires et du traitement médicamenteux  Le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenu lors d'un 2 <sup>ème</sup> épisode quelques mois plus tard
2009	F, 59 ans	Sans information	Sans information	Hépatite cytolytique	Enzymes hépatiques augmentées dès le début de l'hospitalisation  Sérologies virales négatives	Effet observé dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse volontaire	<b>Hospitalisation</b>  Evolution favorable
2008	F, 36 ans	12 jours	13 jours après le début de consommation du complément alimentaire	Hépatite cholestatique avec ictère	Enzymes hépatiques et bilirubine augmentées  Sérologies et bilan d'immunité négatifs  Biopsie hépatique montrant un parenchyme hépatique inflammatoire.	Polymédication  Consommation d'un autre complément alimentaire	<b>Hospitalisation</b>  Evolution favorable à l'arrêt des compléments alimentaires et du traitement médicamenteux

Année du signalement n° du cas	Sexe, âge	Durée de consommation	Délai de survenue de l'effet indésirable	Effet indésirable déclaré	Examens complémentaires réalisés	Facteurs de confusion	Evolution
2006	F, 47 ans	8 jours	28 jours après le début de consommation, soit 20 jours après l'arrêt du complément alimentaire	Hépatite cholestatique et cytolytique avec ictère	Enzymes hépatiques et bilirubine augmentées  Sérologies et bilan d'immunité négatif  Biopsie hépatique en faveur d'une origine toxique	Patiente sous contraceptif oral	<b>Hospitalisation</b>  Evolution spontanément favorable lors de l'hospitalisation
2009	F, 68 ans	15 jours	15 jours après le début de consommation du complément alimentaire	Pancréatite aiguë	Amylasémie et lipasémie très élevées  Echo-endoscopie normale  Etiologies biliaire, alcoolique, infectieuse, parasitaire et métabolique écartées	Hypertension artérielle traitée depuis 10 ans	<b>Hospitalisation</b>  Evolution favorable à l'arrêt du complément alimentaire et du traitement médicamenteux
2009	F, 49 ans	4 mois	1,5 mois après le début de consommation du complément alimentaire	Baisse du volume et de la fréquence des mictions	Clairance à la créatinine diminuée	Aucun	Evolution spontanément favorable à l'arrêt du complément alimentaire
2009	F, 51 ans	3 jours	2 <sup>ème</sup> jour après le début consommation du complément alimentaire	Malaise, asthénie, nausées, vertiges	Aucun	Consommation d'un autre complément alimentaire	Pas d'information sur l'évolution  Compléments alimentaires arrêtés le lendemain de l'apparition des symptômes
2006	F, 52 ans	3 jours	Dès le début de la consommation du complément alimentaire  ¾ d'heure après chaque prise	Céphalée, épistaxis et douleurs dans les jambes	Aucun	Traitement de douleurs arthrosiques depuis plusieurs années	Evolution immédiatement favorable à l'arrêt du complément alimentaire