



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Bénéfices et risques des compléments alimentaires[☆]

Benefits and risks of dietary supplements

Pascal Crenn

Hépatogastroentérologie et nutrition, hôpital Ambroise-Paré, Université Paris-Saclay, AP-HP, 92100 Boulogne-Billancourt, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 février 2020

Reçu sous la forme révisée

le 8 avril 2020

Accepté le 8 avril 2020

Disponible sur Internet le 5 mai 2020

Mots clés :

Compléments alimentaires

Nutrivigilance

Hépatotoxicité

Keywords:

Dietary supplements

Nutrivigilance

Hepatotoxicity

RÉSUMÉ

Les compléments alimentaires (CA) sont à la mode. Cependant, la régulation de ce marché florissant porté par Internet est, à ce jour, imparfaite. Pour ce qui concerne la France, d'après l'étude INCA3, près de 30 % des adultes et près de 20 % des enfants en consomment. Cependant, en dehors des carences avérées, la preuve rigoureuse d'efficacité en est le plus souvent faible ou nulle. Ceci est notamment le cas de la plupart des CA proposés comme prévention ou « adjuvant » en oncologie. Ceci est également le cas des huiles de poissons ou des oméga 3 dans le cadre du risque cardiovasculaire et de la plupart des probiotiques. Par contre, des effets indésirables et des risques sont possibles et avérés. En France, ces derniers sont colligés depuis 2009 par l'ANSES, dans le cadre de la mission « Nutrivigilance ». Des avis et mises en garde sont régulièrement publiés à destination des autorités publiques, des professionnels de santé et des consommateurs. Outre, des toxicités spécifiques (notamment hépatiques) ou allergies, liées notamment à des plantes ou à des ingrédients biochimiques, des problèmes d'allégations non autorisées, d'adultération (fraude) de la composition, de mésusages, etc. ne sont pas exceptionnelles. Il est important que les consommateurs et les patients : (a) soient informés de l'importance d'un approvisionnement via un circuit bien authentifié ; (b) indiquent aux professionnels de santé la consommation de ces produits, notamment en cas d'apparition d'effets indésirables. Les populations spécifiques, fragiles (sujets âgés, pathologies chroniques, femmes enceintes, enfants), doivent également être mises en garde.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The consumption of dietary supplements (DS) is increasing. However, the regulation of this flourishing market carried by the Internet is, to date, imperfect. In France, according to the INCA3 study, almost 30% of adults and almost 20% of children consume DS. However, apart from proven deficiencies, the rigorous proof of effectiveness is most often weak. This is particularly the case for most DS proposed as prevention or “adjuvant” in oncology. This is also the case for marine fish oils or omega 3 in the management of cardiovascular risk and of most probiotics. On the other hand, undesirable effects and risks are possible and proven. In France, ANSES collected these effects since 2009, as part of the “Nutrivigilance” mission. Regular publications of notices and warnings are made for public authorities, health professionals and consumers. In addition to specific toxicities (especially liver) or allergies, linked in particular to plants or biochemical ingredients, problems of unauthorized claims, adulteration (fraud) of the composition, misuses etc., are not exceptional. It is important that consumers and patients: (a) be informed of the importance of supply via a well-authenticated circuit; (b) warn healthcare professionals of the consumption of these products, in particular in the event of effects appearing potentially related. Specific and fragile populations (as elderly people, chronic pathologies, pregnant women, and children) must also be warned.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[☆] Intervention aux JNDES 2020, Paris.
 Adresse e-mail : pascal.crenn@aphp.fr

1. Introduction

Les compléments alimentaires (CA) ont une définition, fondée sur une directive européenne de 2002 et un décret français de 2006 (décret n° 2006-352, transposition de la directive européenne 2002-46). Il s'agit 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 ». Il ne faut en aucun cas les assimiler aux compléments nutritionnels, produits de nutrition clinique de type DADFMS (denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) qui sont destinés à des personnes malades.

Parmi les CA, on relève notamment les probiotiques (en dehors de l'Ultralevure® qui a le statut de médicament et de certains aliments fermentés), les suppléments en vitamines, minéraux et micronutriments qui n'ont pas le statut de médicaments (essentiellement du fait des doses dans le CA), des acides aminés, des acides gras, etc. Fait important, on estime qu'environ les deux tiers des CA contiennent diverses plantes « médicinales » (plus de 500 plantes autorisées en liste ouverte dans la composition des CA selon l'arrêté du 24 juin 2014, soit bien plus que les plantes autorisées en préparation officinale). On rappelle que ces plantes contiennent des principes actifs. Les doses de ses derniers peuvent être éminemment variables d'un produit à l'autre ou au sein d'un même lot d'un produit donné. Il peut également rentrer dans la composition des CA divers composés issus de l'alimentation (par exemple, la spiruline, source d'acides aminés, la mélatonine...), des additifs et divers excipients. Les CA ne doivent pas être confondus avec les « dispositifs médicaux » qui ont un statut intermédiaire entre les médicaments et les CA. Ces dispositifs médicaux sont supposés agir par un mode d'action mécanique, notamment topique, et non biologique proprement dit. Les dispositifs médicaux de ce type ont, de manière étonnante, une plus grande liberté « marketing » que les CA : ils peuvent notamment revendiquer des allégations médicales, ce qui n'est jamais le cas pour les CA. En toute rigueur, les CA sont supposés avoir une action chez des personnes ayant des carences alimentaires (par exemple, au cours d'un régime restrictif) ou qui n'atteignent pas les apports nutritionnels conseillés. Cependant, pour ces derniers cas, des médicaments authentiques existent. Les termes « alicament », « nutriment », « aliment fonctionnel » etc. restent flous, non admis sur le plan réglementaire et sont a priori à ne pas utiliser. En effet, ils laisseraient supposer une action bénéfique, sur la santé ou le bien-être, alors qu'il n'y a pas de déficit nutritionnel objectivable par rapport aux besoins couverts par l'alimentation usuelle.

2. Un marché en forte croissance

Il convient de préciser que les CA sont normalement destinés à des sujets bien portants, non malades. Selon l'enquête française INCA3 (2015), la consommation des CA a beaucoup augmenté ces dernières années : près de 30 % des adultes (notamment les femmes) et près de 20 % des enfants consomment ce type de produit, de manière régulière ou plus occasionnelle. Dans un certain nombre de cas, on constate, pour une même personne, des prises de multiples CA, dans un même temps ou séquentiellement. Dans d'autres pays, par exemple en Italie, les chiffres de consommation sont encore plus élevés. L'explosion de ce marché est principa-

lement liée à la vente directe sur divers sites (du fabricant, d'un distributeur, etc.) sur internet, ainsi que dans les divers magasins « bio » ou de « produits naturels ». Un effet marketing, sur des considérations « bien-être » plus que « santé » proprement dites, encore que ces dernières puissent être portées par diverses allégations pas toujours bien contrôlées, explique cet engouement. De plus, pour certains CA, des considérations de « médecine alternative » ou « naturelle » sont des arguments largement utilisés par les fabricants. De manière informative, il faut noter qu'en France, selon les résultats d'un sondage récent, 70 % des personnes interrogées ont une bonne opinion des CA, plus de la moitié en demandant à leur médecin et souhaitent un remboursement par les mutuelles. Des études sont en cours pour actualiser les chiffres de consommation des CA en France.

Les CA ne rentrent pas, à la différence des compléments nutritionnels oraux (CNO), par exemple, dans la catégorie des DADFMS. Ces derniers produits de nutrition clinique sont des produits essentiellement, mais non exclusivement, de prescription médicale et à ce titre potentiellement remboursable selon les critères de dénutrition. Les CA et apparentés sont, par contre, des produits en vente libre, par différents canaux de distribution et, non remboursés. Ce dernier point explique qu'il peut y avoir un différentiel socioéconomique dans le profil des consommateurs de ces produits. Les CA peuvent être mis à disposition sur le marché si, dans sa composition, il est autorisé (en fait non interdit) dans un État membre de l'Union européenne car, contrairement aux médicaments, une simple notification (déclaration, avec mention de la composition), adressée à l'autorité compétente est suffisante. En France, il s'agit de la DGCCRF (Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes). Seuls sont vérifiées, sur les informations adressées par les fabricants, la conformité à la réglementation de la composition (liste positive d'ingrédients biologiques notamment vitamines, acides aminés, micronutriments divers ; présence de plantes autorisées ; absence de contaminant) et de l'étiquetage (notamment l'éventuelle présence d'allégation). Le fabricant n'a notamment pas besoin de fournir des données sur l'efficacité. On comprend donc que la régulation de ces produits est peu contraignante, très inférieure à celle des médicaments notamment. Aux USA, un appel de la FDA dans l'optique de renforcement des contrôles a été récemment fait [1].

3. Une efficacité rarement démontrée selon les standards de la recherche clinique

Les fabricants ne sont donc nullement tenus à démontrer un bénéfice objectif des produits de type CA qu'ils proposent. Cependant, en raison de la rareté d'études industrielles, des études académiques sur ce sujet ont été menées. On prendra ici l'exemple des huiles de poissons et oméga 3, des compléments proposés en oncologie et des probiotiques. Il importe de noter d'emblée qu'en dehors de carences avérées « l'évidence », (i.e., la preuve), de l'effet positif des CA est le plus souvent, nulle ou négative. L'augmentation de la pratique de divers régimes restrictifs ou déséquilibrés peut conduire à l'auto-prescription de ces produits. Cependant, en l'absence de dosage(s) spécifique(s), par exemple, il n'y a pas de garantie de l'obtention d'une efficacité biologique, et donc physiologique et encore moins clinique.

3.1. Huile de poissons, omégas 3 et, curcumine

Une revue systématique récente, initiée en 2007 et réactualisée en 2017, collige et synthétise près de 150 articles publiés entre 2000 et 2015 sur l'effet des huiles de poisson et acides gras omégas 3 (DHA, EPA, ALA) et le risque de pathologie cardiovasculaire [2]. Des études d'observation suggèrent en effet des avantages possibles de

consommation d'huiles marines (par exemple, par la consommation de poisson) pour réduire les décès d'origine cardiovasculaire et le risque d'accident vasculaire cérébral (principalement d'AVC ischémique) chez des populations a priori saines. Par contre, sur les études interventionnelles, et tout particulièrement sur les essais randomisés contrôlés (ECR), la preuve d'efficacité protectrice clinique n'est globalement pas établie. Les ECR montrent en effet que les suppléments d'huile marine n'affectent pas significativement le risque d'évènements cardiaques majeurs, dont le décès, la nécessité de revascularisation ou les chiffres de pression artérielle systolique ou diastolique. Les suppléments d'huiles marines n'ont pas non plus d'effet sur le risque de fibrillation auriculaire. Il est important de noter que les ECR ont principalement porté sur les suppléments d'huiles marines, et non sur les sources alimentaires en poissons. Les suppléments d'huiles de poissons et d'oméga 3 affectent cependant certains marqueurs biologiques indirects (« surrogate markers »). Ils permettent de diminuer les concentrations circulantes de triglycérides, notamment chez les sujets ayant les niveaux de triglycérides les plus élevés. De plus, ils peuvent occasionner de légères augmentations du HDL-cholestérol mais aussi du LDL cholestérol. Cependant, le rapport cholestérol total/HDL cholestérol diminue, ce qui est considéré comme plutôt favorable. Il importe également de noter que les ECR portant sur les suppléments d'huiles marines ont été principalement menés auprès des populations à risques élevés de maladies cardiovasculaires (par exemple, diabétiques, porteurs d'un syndrome métabolique ou d'une maladie rénale chronique) ou ayant une maladie cardiovasculaire établie. Les ECR focalisant sur des paramètres intermédiaires (notamment les concentrations circulantes de triglycérides ou de lipoprotéines) ont été menés dans plusieurs types de populations, le plus souvent en prévention primaire mais aussi parfois chez des sujets à risque accru de maladies cardiovasculaires.

Les acides gras oméga 3 ont également fait l'objet d'études cliniques dans le domaine des maladies inflammatoires, à la fois dans les maladies rhumatologiques [3] et les maladies inflammatoires chroniques intestinales [4]. Ainsi, dans ces dernières, l'effet positif de capsules entéro-protégées d'huile de poissons, initialement suggéré dans un ECR de 78 patients, n'a pas été confirmé dans les études multicentriques randomisées EPIC 1 et 2 conduites entre 2003 et 2007 [5]. La méta-analyse Cochrane des 6 études (1039 patients) réalisées dans ce domaine conclut que les acides gras oméga 3 n'entraînent pas d'effets indésirables significatifs mais sont probablement inefficaces pour le maintien de la rémission de la maladie de Crohn [6]. Toujours dans la maladie de Crohn, il est utile de noter qu'un ECR récent montre l'absence d'effet de la curcumine, une plante à effet anti-inflammatoire, dans la prévention des récurrences postopératoires [7]. Concernant la curcumine, une revue des 120 études cliniques réalisées avec ce produit, dont certaines contrôlées randomisées, conclut à une inefficacité de cette substance dans les diverses indications testées [8].

3.2. Vitamines et micronutriments et autres CA en « prévention » ou « adjuvant de traitement » en oncologie

Une revue exhaustive récente fait le point sur ce sujet [9]. Divers composés tels que les vitamines « anti oxydantes », la curcumine, les extraits de thé vert et les acides gras oméga-3 ont notamment fait l'objet d'études, en prévention primaire ou comme « adjuvant » du traitement conventionnel. L'exemple du bêta carotène et de la vitamine A, augmentant, en prévention primaire, de 18 à 28 % l'incidence de cancer du poumon chez le fumeur est bien connu [10]. Il est bien établi que de nombreux patients adoptent des « thérapies complémentaires alternatives » visant à améliorer l'efficacité ou à réduire la toxicité de la chimiothérapie, avec des bénéfices plus qu'incertains, et, par ailleurs, le risque de toxicités supplémentaires

ou d'interactions antagonistes avec les traitements anticancéreux usuels.

La prévention ou le traitement de l'obésité, ainsi que le respect de régimes alimentaires sains, devraient, par contre, être plus souvent recommandés à la fois pour la population générale et aux patients ayant eu une pathologie néoplasique. Ils sont en effet associés de manière significative à une réduction du risque de survenu de cancer et, dans certains cas, à une diminution des récurrences de cancer.

Au contraire, le rôle de suppléments diététiques de type CA chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées ou après traitement reste débattu mais ne semble pas à être encouragé par manque de données sur l'innocuité et l'efficacité. Le seul composé qui pourrait avoir un effet, en l'état actuel des connaissances, pour réduire certains effets secondaires de la chimiothérapie ou de la radio-chimiothérapie, serait la mélatonine [11]. Cependant, il faut noter que c'est à une dose bien plus élevée (20 mg/j) que celle qui est proposée dans les CA qui en contiennent bien moins (inférieure à 2 mg par comprimé). En tout état de cause, des ECR (phase III) suffisamment puissants restent indispensables pour la grande majorité de ces CA dans ces indications.

3.3. Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes (bactéries ou levures) vivants censés avoir un bénéfice pour la santé de l'hôte (définition de la FAO et de l'OMS). Ces produits sont le plus souvent commercialisés dans le cadre de CA. Pour la *World Gastroenterology Organization*, les probiotiques doivent avoir une capacité démontrée par essai clinique d'entraîner des effets bénéfiques pour l'hôte [12]. Ils sont tout particulièrement développés pour les troubles digestifs, notamment d'allure fonctionnelle [13]. En Europe, les allégations santé de ces probiotiques ont été rejetées par l'EFSA (*European Food and Security Agency*) qui a considéré que le bénéfice n'était pas établi. Un site, dont il est cependant utile de savoir qu'il est notamment sponsorisé, par l'entremise de l'Alliance for Education on Probiotics, par Procter and Gamble® et non évalué par la FDA, fait un point relativement exhaustif, dans le cadre des produits disponibles sur le marché en Amérique du Nord, sur tous les essais cliniques, notamment randomisés contrôlés, qui ont pu être menés avec diverses souches et espèces de probiotiques (<http://usprobioticguide.com>). Cette compilation montre que certaines souches peuvent procurer une amélioration fonctionnelle chez certains patients. Si à ce jour, la majorité des probiotiques n'a pas clairement montré une efficacité prédictible sur le maintien en bonne santé, ou la prise en charge thérapeutique notamment de troubles fonctionnels digestifs, il n'est cependant pas exclu qu'à l'avenir des probiotiques dit de « nouvelles générations » et, évalués selon les standards rigoureux de la recherche clinique, puissent s'avérer réellement utiles.

4. Une surveillance des effets indésirables des CA récemment mis en place en France : le dispositif de nutrivigilance

4.1. La nutrivigilance

Dans le contexte d'une augmentation de la consommation, la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoire) de 2009 a prévu un dispositif, national, de surveillance des CA, DADFMS, aliments enrichis et « nouveaux aliments » (ces derniers définis selon les dispositions du règlement européen de 1997). Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens...), les centres anti-poisons et de pharmacovigilance, les industriels, les consommateurs sont incités à déclarer les éventuels problèmes ou effets indésirables impliquant

potentiellement ces produits, et notamment les CA. La déclaration est simple et se fait sur un formulaire à remplir directement sur internet (<https://pro.anses.fr/nutrivigilance/>).

Cette mission spécifique a été confiée à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail), direction de l'évaluation des risques, unité d'évaluation des risques liés à la nutrition. Cette unité collige toutes les déclarations reçues. Un groupe de travail composé d'experts examine ensuite tous les cas recevables et les évalue en termes :

- de score chronologique (délai d'apparition, évolution, éventuelle réintroduction) ;
- de score étiologique (selon l'exhaustivité du bilan réalisé).

Un score (<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-02149825/document>) d'imputabilité intrinsèque (d'exclu à très vraisemblable), combinant les scores chronologiques et étiologiques, est ensuite établi. La méthode d'imputabilité utilisée est proche de celle de la pharmacovigilance. En cas d'effet sévère, parfois avec menace du pronostic vital, et/ou d'imputabilité élevée, un score extrinsèque (bibliographique) peut être effectué. Une publication du ou des cas peut alors être réalisée. Les cas rapportés sont auparavant examinés et validés par le Comité d'expert spécialisé en nutrition humaine de l'ANSES. Une des difficultés rencontrées en pratique est la possible, en fait fréquente, prise de multiples CA (chacun pouvant contenir de nombreux ingrédients et principes actifs), parfois de manière séquentielle et variable dans le temps, notamment chez le sportif. Il existe des spécificités pour la gradation des scores, tout particulièrement le score chronologique. Ceci tient compte du fait que les CA ne sont pas des médicaments et doivent donc apporter le plus haut niveau de sécurité, comme l'alimentation usuelle. La justification tient essentiellement à un esprit de protection du consommateur, a priori non malade, et de santé publique. Dans certains cas, sévères et ou à répétition, une saisine (auto saisine ou saisine demandée par les autorités de tutelles à savoir ministère de la Santé, de l'Économie et/ou de l'Agriculture) peut avoir lieu pour approfondir les mécanismes et l'impact et proposer une analyse exhaustive sur un composé précis notamment. Ces saisines donnent lieu à publication, éventuellement suivie de mesure de police sanitaire.

En effet si, comme nous l'avons évoqué plus haut, l'efficacité de ces divers CA est sujette à débat, le plus souvent non, mal ou négativement évalué en termes de bénéfice(s), des effets indésirables et plusieurs problèmes potentiels sont certains avec les CA. Nous en listerons ci-dessous les principaux.

4.2. Effets indésirables ou problèmes en rapport avec les CA

4.2.1. Toxicité, en particulier hépatique

Les registres internationaux et les études observationnelles montrent que les CA et les plantes médicinales (phytothérapie) contribuent de façon croissante à l'hépatotoxité médicamenteuse [14]. La catégorie globale « plantes et CA » ; parmi les xénobiotiques incriminés avec forte imputabilité dans les cas d'hépatotoxité, en représenterait la neuvième cause [15]. En Chine, les plantes médicinales (plus de 10 000) constituent une partie importante de la médecine traditionnelle. Dans les pays industrialisés, l'utilisation de la phytothérapie et de plantes présentes dans de très nombreux CA est croissante depuis une vingtaine d'années, notamment en raison de leur réputation d'innocuité. Leur utilisation est rarement connue du médecin et il faut donc interroger spécifiquement les patients, tout particulièrement quand existent des perturbations du bilan biologique hépatique. L'hépatotoxité de plus de 50 plantes est bien démontrée. À titre d'exemple, celui de la « Germandrée Petit Chêne » (*Teucrium chamaedrys*), une plante utilisée en France dans les

années 1980 comme phytothérapie amaigrissante, a fait l'objet de la déclaration de plus de 30 cas d'hépatites médicamenteuses parfois mortelles (hépatites fulminantes) qui ont été collectées par les centres de pharmacovigilance. La « Germandrée Petit chêne » a été retirée du marché dans les années 1990 et sa vente libre a été interdite en France. L'hépatotoxité d'autres plantes médicinales et de plusieurs CA (comprenant en particulier des hormones stéroïdes) est décrite.

Depuis quelques années sont ainsi parues plusieurs nouvelles mises en garde sur la toxicité hépatique, avec divers tableaux clinico-biologiques -hépatite cytolitique, cholestatique ou mixte-pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique d'évolution fulminante et la nécessité de transplantation hépatique, de ces plantes contenues dans des CA [14,16]. Parmi les exemples récents [17], on pourra noter *Gercinia cambogia*, les extraits de thé vert, la levure de riz rouge (qui contient en fait de la lovastatine, un principe actif hypolipémiant), l'*Indigo naturalis* (plante traditionnelle chinoise, proposé dans la rectocolite hémorragique dans un essai récent, interrompu du fait de son hépatotoxicité chez près de 20 % des patients et d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire [18,19]) notamment. Des avis de l'ANSES ont été publiés pour un certain nombre de ces composants dans le but d'information et de protection des consommateurs et d'information des divers professionnels de santé.

D'autres effets toxiques sont répertoriés comme la toxicité musculaire de la levure de riz rouge ou l'effet excitant, à potentiel risque cardiovasculaire, de la caféine (parfois rajoutés dans les CA « antifatigue ») au-delà de 400 mg/j. Des toxicités pancréatiques (pancréatites aiguës) sont également rapportées.

Ces toxicités peuvent être liées à des contaminants non mentionnés sur l'étiquetage d'où l'importance de la sécurisation du circuit d'approvisionnement. Si besoin, l'analyse par un laboratoire de référence d'un échantillon du lot (ou des produits suspectés) peut être réalisée. Certains ingrédients pourraient également très probablement jouer le rôle de déclencheur (« trigger ») dans la survenue de phénomènes auto-immuns. Divers additifs, par exemple, ingrédients d'arômes, peuvent être présents dans les CA. Leur potentiel toxique ou allergique doit être considéré selon le tableau clinico-biologique.

4.2.2. Allergies

Il s'agit par exemple des « huiles essentielles », issues des plantes le plus souvent, qui sont proposées à hautes concentrations et souvent en association ou mélange. Des réactions allergiques, cutanées [20] ou respiratoires, parfois sévères de type hypersensibilité immédiate, ont été rapportées.

4.2.3. Fraudes (adultérations)

On estime que 30 % des CA commercialisés pourrait faire l'objet d'adultération par contaminants et/ou substances non mentionnées sur l'étiquetage. Quelques exemples peuvent être donnés : éphedrine, sibutramine, méthyl-hexaneamine, prohormones, stéroïdes anabolisants, clenbuterol... Ceci souligne une nouvelle fois l'intérêt de l'analyse précise du produit en cas de doute sur une fraude, notamment après signalement d'un effet indésirable [21]. Dans les cas avérés, des mesures de police sanitaire peuvent être mises en place. L'exemple de divers « fat burners » pouvant contenir des découpleurs de la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire mitochondriale comme le 2,4 Dinitrophenol, composé strictement interdit car hautement toxique, doit être connu [22]. Ces derniers produits peuvent être proposés, illégalement, dans le cadre de musculation intensive ou de demande de réduction pondérale.

4.2.4. Présence de contaminants

Ceci est par exemple le cas dans certaines sources de spiruline, qui peuvent contenir des métaux lourds, potentiellement toxiques, notamment par accumulation, ou des cyanotoxines [23]. Une recherche spécifique de contaminant peut être effectuée par diverses techniques [21].

4.2.5. Interactions avec des substances actives

Il s'agit par exemple du millepertuis, ou encore de la berbérine, une plante largement utilisée par les patients diabétiques pour son effet hypoglycémiant. Une mise en garde concernant l'utilisation de la berbérine, présentes dans plus de 200 CA, a été faite récemment (novembre 2019) par l'ANSES (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0095.pdf>). À partir de 400 mg/jour chez l'adulte, ces produits présentent une activité pharmacologique avérée sur le système cardiovasculaire et le métabolisme. Pour l'ANSES, « ceci signifie que la berbérine agit comme un médicament et non plus comme un aliment, à cette dose. La sécurité d'emploi de ces CA ne peut donc être, à ce jour, garantie. »

La berbérine est un alcaloïde d'origine végétale, comme de la théine ou la caféine, de l'écorce et des racines de plusieurs plantes du genre *berberis*. En médecine traditionnelle chinoise, elle est utilisée en traitement contre les infections gastro-intestinales. En Europe, il s'agit essentiellement de son action hypoglycémiant qui explique son utilisation notamment chez certains patients diabétiques. En constatant que certains des CA contenant de la berbérine affichaient de fortes teneurs, la DGCCRF a saisi l'ANSES en 2018. L'ANSES a conclu que ces CA sont déconseillés aux femmes enceintes (risque de provoquer des contractions utérines), aux patients ayant une maladie hépatique ou cardiaque et aux enfants et adolescents. De plus, de nombreuses enzymes sont impactées par la berbérine, ce qui peut interférer notamment avec certains traitements, en potentialisant leurs effets secondaires ou en inhibant les effets thérapeutiques.

4.2.6. Potentielle perte de chance

Ceci est notamment bien connu en oncologie, avec le risque d'arrêt des médicaments actifs ou des séquences thérapeutiques proposées chez des personnes malades qui peuvent préférer utiliser en substitution ou addition (risque d'interactions médicamenteuses), des produits issus de la « médecine alternative », dont des CA.

4.2.7. Problème du dosage : limite entre CA et médicament

Plusieurs exemples peuvent être cités, dans le domaine des ingrédients biochimiques, comme la vitamine C (au-delà de 180 mg par comprimé, il s'agit d'un médicament, en dessous, il s'agit d'un CA), la mélatonine (limite de 2 mg) ou l'acide folique (0,4 mg). Rien n'empêche une personne saine, ou malade, d'en consommer plus et d'avoir un éventuel effet pharmacologique médicamenteux avec ce que cela peut parfois impliquer.

4.2.8. Mésusage, surdosages

Ces cas ne sont pas rares, notamment en pédiatrie chez les jeunes enfants, pour lesquels par ailleurs l'intérêt des CA est plus que questionnable. Il s'agit le plus souvent d'erreur de posologie ou de confusion, par exemple, chez l'enfant.

4.2.9. Allégations

C'est l'EFSA qui autorise la mention d'allégation (i.e., revendication) sur l'étiquetage. Sur plus de 4000 dossiers déposés à cette agence européenne, seuls 200 (soit moins de 5 % des produits) ont reçu une autorisation. Il existe 3 types d'allégations : composition (le produit est « source de ... » ou « riche en ... », par exemple, s'il contient vitamines et/ou minéraux, qui ne posent le plus souvent pas de difficulté), santé (très rarement accordées) et maladie

(ou médicales). Les allégations médicales sont interdites dans les CA. En effet, ils n'exercent pas d'effet thérapeutique et ne sont pas destinés à prévenir ou guérir une pathologie.

Un certain nombre de fabricants transgressent ou contournent cette réglementation. Il existe, par ailleurs, de nombreux produits dont la composition, en termes, d'ingrédient est multiple, ce qui peut induire une confusion, notamment dans l'esprit du consommateur, sur ce qui est censé avoir un effet. Une possible façon de contourner la réglementation est de proposer un dispositif médical. Ces derniers agissent par un mode d'action mécanique (physique) et non biologique (pharmacologique, métabolique ou immunologique) comme les CA. Ils ne sont pas censés être absorbés. Ils peuvent comporter des indications à visées thérapeutiques ou médicales (par exemple : « capteur de graisses ») qui sont interdites dans les CA.

4.2.10. Divers

Les probiotiques contiennent des microorganismes vivants, et notamment des bactéries. Bien que non-pathogènes, le risque infectieux, probablement bas, existe [24]. Des infections documentées, après translocation digestive, ont ainsi été décrites [25]. Il convient ainsi de mettre en garde les personnes fragiles (par exemple, ayant une cardiopathie valvulaire, un cathéter veineux central), immunodéprimés et/ou ayant une barrière intestinale altérée [26]. Il a été montré que l'administration de probiotiques au cours de la pancréatite aiguë sévère était associée, dans une étude en double aveugle où les patients recevaient 4 souches bactériennes administrées par sonde naso-jéjunale, à une augmentation du risque de mortalité par ischémie intestinale [27]. Une analyse ultérieure de la littérature (53 études, 4130 patients) suggère que la sécurité d'emploi – infectieuse et non infectieuse – des probiotiques en association à une nutrition artificielle, entérale ou parentérale, est cependant bonne en dehors de groupes spécifiques de patients, particulièrement à risque, notamment les patients transplantés [28]. Point d'actualité, l'ANSES s'est récemment (10 avril 2020) auto-saisi sur le risque de consommation de CA contenant des plantes pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire dans le contexte de la pandémie Covid19 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2020SA0045.pdf>).

5. En pratique

Il est extrêmement difficile d'établir une balance bénéfices/risques pour les CA. Ces derniers sont très nombreux, de composition très variable (en termes de composants et ingrédients) et hétérogènes (par exemple, pour les doses des ingrédients et principes actifs). Dans la grande majorité des cas, le bénéfice semble objectivement faible, mais il reste souvent mal quantifié. D'un autre côté, des risques ou des problèmes divers, parfois sérieux, existent. Cependant, là aussi on manque le plus souvent de quantification, par exemple, sur la probabilité d'occurrence d'un effet indésirable donné. Ceci n'empêche pas qu'en cas d'effet indésirable sévère avec imputabilité élevée des mises en garde soient communiquées. C'est ce que fait l'ANSES en France.

Les CA doivent rester un aliment, pour des personnes a priori indemnes de pathologie (on pourrait néanmoins moduler cela pour certaines affections dites « fonctionnelles ») et ne doivent pas être utilisés comme un médicament pour des personnes malades. Il importe également de mettre en garde les personnes sensibles ou fragiles : enfants, femmes enceintes, personnes allergiques, personnes âgées par exemple.

La vente de rêve, une réglementation complexe et parfois mal appliquée/applicable dans le contexte de la libre circulation des marchandises, expliquent la nécessité d'une vigilance concernant l'ensemble de ces produits. Il importe pour le consommateur de

CA de s'approvisionner auprès d'une source considérée comme sûre. Les professionnels de santé, libéraux et hospitaliers, doivent connaître le processus de nutrivigilance, original en Europe, et donc ne pas hésiter à déclarer les cas suspects d'effets indésirables qu'ils peuvent rencontrer dans leur patientèle. Même si une grande partie des CA sont consommés en dehors de tout avis, de prescription médicale et, en dehors de tout contexte pathologique, il est important que les médecins questionnent leurs patients sur la prise éventuelle de CA. Pour que les imputabilités d'effets indésirables soient fiables et exploitables, il importe aussi que les cas déclarés soient correctement renseignés. Ceci est souvent le cas dans les cas hospitaliers, ou un compte-rendu relativement exhaustif est habituellement annexé à la déclaration. Dans les cas notifiés par les industriels ou les patients eux-mêmes, le niveau d'informativité est souvent insuffisant pour se prononcer valablement.

Au total, si parmi les CA, « il y a les bons, les moins bons » [29], nous rajouterons qu'il y a aussi ceux qui peuvent être dangereux.

Protection des droits des sujets humains et animaux

L'auteur déclare que les travaux décrits n'ont pas impliqué d'expérimentations sur les patients, sujets ou animaux.

Consentement éclairé et confidentialité des données

L'auteur déclare que l'article ne contient aucune donnée personnelle pouvant identifier le patient ou le sujet.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Financement

Cette étude n'a reçu aucun financement spécifique d'une agence publique, commerciale ou à but non lucratif.

Contribution et responsabilité des auteurs

L'ensemble des auteurs attestent du respect des critères de l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en ce qui concerne leur contribution à l'article.

L'ensemble des auteurs attestent du respect des critères de l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en ce qui concerne leur contribution à l'article. Les contributions des auteurs se sont réparties comme suit :

Je soussigné, Pascal Creann, être le seul auteur de cet article et n'avoir pas reçu de financement pour celui-ci.

Références

- [1] Kennett G. Time for change: stepping up the FDA's regulation of dietary supplements to promote consumer safety and awareness. *J Law Health* 2019;33(1):47–78.
- [2] John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Current State of the Evidence. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville (Maryland, USA); 2017.
- [3] Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2018;45 [114–24 e4].
- [4] Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334(24):1557–60.
- [5] Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA* 2008;299(14):1690–7.
- [6] Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD006320.
- [7] Bommelaer G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Roblin X, Nachury M, et al. Oral curcumin no more effective than placebo in preventing recurrence of Crohn's disease after surgery in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.041>, pii: S1542-3565(19)30916-4. [Epub ahead of print].
- [8] Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem* 2017;60(5):1620–37.
- [9] Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, Pusceddu S, Platania M, Berrino F, et al. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: clinical evidences and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;123:57–73.
- [10] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150–5.
- [11] Wang YM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu YZ, Dong TF, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1213–20.
- [12] Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(6):468–81.
- [13] Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1044–60.
- [14] Navarro VJ, Khan I, Bjornsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65(1):363–73.
- [15] Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver Dis* 2018;38(1):21–40.
- [16] Zheng EX, Navarro VJ. Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: a review. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3(2):93–8.
- [17] Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):537.
- [18] Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, et al. Efficacy of *Indigo naturalis* in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018;154(4):935–47.
- [19] Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, et al. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with *Indigo naturalis*: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54(10):891–6.
- [20] de Groot AC, Schmidt E. Essential oils, part IV: contact allergy. *Dermatitis* 2016;27(4):170–5.
- [21] Crighton E, Coghlan ML, Farrington R, Hoban CL, Power MWP, Nash C, et al. Toxicological screening and DNA sequencing detects contamination and adulteration in regulated herbal medicines and supplements for diet, weight loss and cardiovascular health. *J Pharm Biomed Anal* 2019;176:112834.
- [22] Petroczi A, Ocampo JA, Shah I, Jenkinson C, New R, James RA, et al. Russian roulette with unlicensed fat-burner drug 2,4-dinitrophenol (DNP): evidence from a multidisciplinary study of the internet, bodybuilding supplements and DNP users. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2015;10:39.
- [23] Roy-Lachapelle A, Sollic M, Bouchard MF, Sauve S. Detection of cyanotoxins in algae dietary supplements. *Toxins (Basel)* 2017;9(3), <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9030076>, pii: E76.
- [24] Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):S129–34.
- [25] Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):329.
- [26] Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, de Smet MB, Boermeester MA, Fischer K, et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009;250(5):712–9.
- [27] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371(9613):651–9.
- [28] Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):687–703.
- [29] Cynober L, Fricker J. Tout sur les compléments alimentaires. Paris: Odile Jacob; 2017.