

Comité d'experts spécialisé CES Nutrition humaine - CES NUT 2018-2022

Procès-verbal de la réunion du 15 décembre 2021

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présents le 15 décembre 2021 - Matin :

Monsieur Frédéric BARREAU, Madame Charlotte BEAUDART, Madame Catherine BENNETAU, Madame Clara BENZI SCHMID, Madame Christine FEILLET-COUDRAY, Madame Amandine GAUTIER, Monsieur Jacques GROBER, Madame Blandine de LAUZON-GUILLAIN, Monsieur Jean-François HUNEAU, Madame Emmanuelle KESSE-GUYOT, Madame Corinne MALPUECH BRUGERE, Monsieur François MARIOTTI, Madame Béatrice MORIO-LIONDORE, Madame Anne-Sophie ROUSSEAU, Monsieur Stéphane WALRAND.

Etaient absents ou excusés :

Madame Marie-Christine BOUTRON-RUAULT, Madame Christine MORAND.

Coordination scientifique de l'Anses

Présidence

Monsieur François MARIOTTI assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :

2019-SA-0111-Risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

La saisine suivante fait apparaître un lien d'intérêt induisant un risque potentiel de conflit :

- Saisine 2019-SA-0111, pour Marie-Christine BOUTRON-RUAULT et Christine MORAND ;
Ces experts ne participent pas à l'examen de la saisine concernée.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Validation de la synthèse et conclusion du CES Nutrition Humaine de la saisine suivante

2019-SA-0111 : Risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma.

Le président vérifie que le quorum¹ est atteint avec quinze experts sur dix-sept ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts. Il est noté que les experts Mme MALPUECH BRUGERE, Mme MORIO-LIONDORE et Mme ROUSSEAU n'ont pas pu participer au vote de validation en fin de séance.

Le document synthèse et conclusions a été transmis à l'ensemble des experts du CES avant la séance du jour et a fait l'objet de commentaires et de propositions de modifications sur l'Extranet. La relecture des parties concernées est réalisée en séance. Les modifications sont faites en séance. L'ensemble des modifications est discuté et validé en séance.

Le CES insiste sur le fait que les données sont insuffisantes pour assurer l'innocuité de la consommation des compléments alimentaires contenant de la curcumine avec une biodisponibilité augmentée. Par ailleurs, les apports journaliers en curcumine par les compléments alimentaires définis dans le document ne sont valables que pour les formes où la biodisponibilité n'a pas été modifiée.

Le CES conclut ainsi :

« Le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » rappellent que les listes de plantes, parties de plantes, les usages et les doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que les restrictions et avertissements encadrant leur utilisation, ne sont pas harmonisés au niveau de l'Union européenne.

Les rhizomes de curcuma sont historiquement utilisés sous forme de poudre, comme épice (curry, ras-el-hanout...), dans différentes cuisines traditionnelles mais également en phytothérapie en Asie et en Europe, notamment pour leurs potentielles propriétés digestives, antioxydantes et anti-inflammatoires. Par ailleurs, on retrouve de nombreux compléments alimentaires sur le marché français contenant du curcuma ou de la curcumine. Trois espèces de curcuma peuvent être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires : *Curcuma longa* L., *C. xanthorrhiza* Roxb. et *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe. La curcumine commerciale (E100 ou ingrédient « curcumine » des compléments alimentaires) est un mélange de curcumine (majoritaire) et de ses deux analogues déméthoxylé et bisdéméthoxylé.

¹ Le quorum se calcule sur la base du nombre d'experts total pouvant siéger eu égard au risque de conflit d'intérêt.

Le GT et le CES soulignent que les résultats expérimentaux actuels, obtenus *in vitro* et chez le rongeur en étudiant diverses préparations de *C. longa*, ne révèlent pas de toxicité aiguë, chronique ou subchronique, de génotoxicité, de cancérogénicité ou encore de toxicité sur la reproduction.

Concernant la curcumine, les résultats négatifs du test d'Ames et du test *in vivo* des micronoyaux sur moelle osseuse de rongeur suggèrent que la curcumine de synthèse n'est ni mutagène ni génotoxique. Par ailleurs, une oléorésine contenant de 79 à 85 % de curcumine ne semble pas cancérogène chez les rats mâles, à différents niveaux d'exposition testés. En revanche, il a été relevé une augmentation de l'incidence (i) d'adénomes de la glande clitoridienne chez les rats femelles, (ii) de carcinomes de l'intestin grêle chez les souris mâles et (iii) d'adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, à certains niveaux d'exposition, sans relation dose-effet. Mais les niveaux de preuve d'une activité cancérogène de l'oléorésine restent faibles eu égard à la totalité des données. Le GT et le CES recommandent néanmoins que des études de cancérogenèse soient réalisées sur la curcumine commerciale.

Le curcuma est considéré comme hépatoprotecteur mais des études suggèrent que des doses élevées ou administrées de manière prolongée de curcuma ou de curcumine sont hépatotoxiques chez l'animal. Les effets opposés sur le stress oxydant pourraient s'expliquer par la dose biodisponible de curcumine au niveau systémique. Cependant, les études mécanistiques sont encore très limitées et les résultats actuellement disponibles sont difficiles à interpréter. Le GT et le CES recommandent que des études complémentaires soient réalisées afin de mieux comprendre cette toxicité.

Des signes d'hépatotoxicité ont également été relevés chez l'Homme, par les différents dispositifs de vigilance, notamment par la phytovigilance italienne et la nutriviigilance française. Ces dispositifs ont recensé plus de 40 cas d'hépatites survenues entre 2002 et 2021 lors de la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine et dont l'imputabilité est vraisemblable ou très vraisemblable pour 9 cas. Le GT et le CES estiment qu'une surveillance systématique des effets indésirables survenus pendant la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine serait utile pour confirmer les signaux issus des vigilances nationales et des publications internationales. Dans l'attente de ces données, le GT et le CES estiment que les personnes présentant un antécédent de maladie biliaire ne devraient pas consommer de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine.

Dans le cadre de cette expertise, une étude d'exposition de la population française à la curcumine par l'alimentation, hors compléments alimentaires, a été menée à partir des données Inca 3. Elle montre que cette exposition par l'alimentation est faible. L'estimation de l'exposition journalière à la curcumine au sein de la population française pourrait s'élever jusqu'à 0,45 mg/kg pc/j chez les adultes et 0,77 mg/kg/j chez les enfants (au 95e centile). Ainsi, moins de 0,5 % des individus atteignent la DJA fixée à 3 mg/kg pc/j par la JECFA et l'EFSA, quels que soient la méthode de sélection ou le scénario d'exposition.

En se basant sur la DJA de 3 mg/kg pc/j, l'apport maximum de curcumine pour un adulte de 60 kg ne doit donc pas dépasser 180 mg/j. Afin d'éviter un dépassement de la DJA pour les populations adultes les plus exposées par l'alimentation (0,45 mg/kg/j soit 15 % de la DJA), l'apport journalier de curcumine dans les compléments alimentaires devrait être inférieur à 85 % de la DJA, soit un apport de curcumine de 2,55 mg/kg pc/j (153 mg/j pour un adulte de 60 kg). Chez les enfants, cet apport devrait être inférieur à 74 % de la DJA, soit 2,2 mg/kg pc/j. Ces estimations sont fondées sur une biodisponibilité non modifiée de la curcumine dans les compléments alimentaires.

En effet, la curcumine est caractérisée par une très faible biodisponibilité par voie orale et différentes techniques ont été élaborées pour l'augmenter. Elles utilisent l'ajout d'adjuvants, tels que la pipérine,

ou l'inclusion de curcumine dans une matrice lipophile, l'encapsulation avec des surfactants ou encore l'administration d'analogues structuraux. Le GT et le CES soulignent que ces différentes formulations, que l'on retrouve dans les compléments alimentaires, entraînent une biodisponibilité pouvant être de 4 à 185 fois supérieure à celle de la curcumine non formulée. La consommation de ces compléments alimentaires expose le consommateur à des doses circulantes de curcumine très supérieures aux formes à biodisponibilité non modifiée, ce qui majore considérablement le risque. Celui-ci ne peut pas être évalué en raison de l'insuffisance des données de sécurité et de l'absence de valeurs toxicologiques de référence applicables à ces nouvelles formulations. Le GT et le CES considèrent qu'il est crucial de disposer de données consolidées concernant ces nouvelles formulations pour assurer l'innocuité de ces produits.

Par ailleurs, il existe un danger avéré lié aux interactions médicamenteuses. Il provient des effets de la curcumine sur les processus d'absorption intestinale et sur l'activité de plusieurs CYP450. La curcumine est donc susceptible de modifier la biotransformation de nombreux médicaments, notamment des anticoagulants, des anticancéreux, des immunosuppresseurs et des antidépresseurs, compromettant ainsi leur sécurité ou leur efficacité. En l'absence d'études cliniques caractérisant plus finement le risque spécifique d'interaction, le GT et le CES estiment que la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine devrait être évitée chez des personnes traitées par des anticancéreux ou des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anticoagulants. »

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente. Les douze experts présents lors de l'étape de validation adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à la saisine n°2019-SA-0111.

Président du CES NUT 2018-2022