

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} août 2019

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

relatif à « la sécurité d'utilisation de plantes contenant de la berbérine dans la composition des compléments alimentaires »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 12 avril 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour établir les conditions les plus à même de garantir la sécurité d'emploi des compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine.*

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'utilisation des compléments alimentaires en France est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006¹ qui décrit dans son article 16 le principe de reconnaissance mutuelle, permettant la déclaration de mise sur le marché d'un complément alimentaire fabriqué ou commercialisé dans un autre Etat membre de la Communauté européenne.

La DGCCRF a reçu de nombreuses déclarations de reconnaissance mutuelle pour l'utilisation de plantes du genre *Berberis* dans la composition de compléments alimentaires destinés au marché français. L'utilisation de ces plantes dans les compléments alimentaires en Belgique est conditionnée au respect d'une dose journalière maximale en alcaloïdes isoquinoléiques (exprimés en berbérine) établie à 10 mg. Comme indiqué dans le courrier de saisine : « *la Commission des préparations de plantes, rattachée aux autorités belges, a estimé qu'une limite très basse devait être fixée afin d'éviter que les compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine n'entrent dans le champ du médicament* ».

¹ Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

En France, le Comité français de la pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rapporté que les alcaloïdes comme la berbérine pouvaient augmenter les contractions utérines². La DGCCRF précise dans l'arrêté du 24 juin 2014³, ci-après dénommé « arrêté Plantes », que les alcaloïdes isoquinoléiques (berbérine et palmatine) sont des substances à surveiller pour *Phellodendron amurense* Rupr. et que « l'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux femmes enceintes. » Aucune teneur limite en alcaloïdes isoquinoléiques n'est cependant proposée pour les compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine. Par ailleurs, des compléments alimentaires contenant de la berbérine, définie comme substance, sont présents sur le marché.

Dans ce contexte, la DGCCRF sollicite l'avis de l'Anses concernant les conditions d'emploi les plus à même de garantir la sécurité d'emploi des compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine.

Le présent avis propose dans un premier temps d'étudier si la dose de berbérine de 10 mg/jour établie par les autorités belges est pertinente au regard des données de sécurité disponibles. Dans le cas contraire, les données toxicologiques actuellement disponibles seront analysées dans un second temps pour déterminer s'il est possible d'identifier une dose journalière maximale applicable aux compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine.

Cette expertise est réalisée en prenant en compte toutes les denrées alimentaires susceptibles de contenir des plantes ou des préparations de plantes contenant de la berbérine et d'autres sources alimentaires de berbérine (comme un extrait standardisé, un additif ou un auxiliaire technologique) pouvant être consommées en France. Par ailleurs, d'autres substances peuvent être présentes dans les plantes à berbérine, notamment d'autres alcaloïdes isoquinoléiques ou des dérivés terpéniques furaniques. Ces substances devront faire l'objet d'une évaluation des risques disjointe.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Plantes ». Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES « Nutrition humaine » auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la pharmacognosie.

Les travaux se sont appuyés sur les rapports de deux experts du GT « Plantes » et sur le rapport d'un toxicologue, nommé pour l'expertise des données toxicologiques. Dans ce contexte, le CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) a été sollicité pour l'examen du rapport toxicologique et pour la détermination d'une valeur toxicologique de référence pour la berbérine.

Ces travaux ont été présentés au CES « Nutrition humaine » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 6 décembre 2018 et au CES VSR sur les aspects toxicologiques le 22 mars 2019 et le 10 mai 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 6 juin 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

² Document CP022015043 : Compte rendu de séance n°8 du 13 octobre 2015.

³ Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées en France dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

L'analyse des données réglementaires et bibliographiques a été menée au regard du statut médicamenteux ou alimentaire des plantes contenant de la berbérine.

Le dispositif de Nutrivigilance de l'Anses a également été sollicité afin d'analyser les signalements d'effets indésirables suspectés d'être provoqués par la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine, les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction « Alerte et Veille Sanitaires » de l'Anses (DAVS), ainsi que les informations des agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis.

3. ANALYSE DU GT « PLANTES » ET DU CES « NUTRITION HUMAINE »

L'analyse et les conclusions présentées ci-dessous rapportent l'expertise réalisée par le GT « Plantes » et l'examen conduit par le CES « Nutrition humaine ».

3.1. La berbérine et les plantes à berbérine

3.1.1. Caractérisation de la berbérine

La berbérine, également appelée umbellatine, est un alcaloïde isoquinoléique appartenant à la classe des protoberbérines. C'est un sel d'ammonium quaternaire, de couleur jaune intense, le plus souvent présent sous forme de sulfate ou de chlorhydrate dans les compléments alimentaires.

La berbérine est généralement accompagnée de ses analogues structurels suivants : palmatine, jatrorrhizine, coptisine (figure 1).

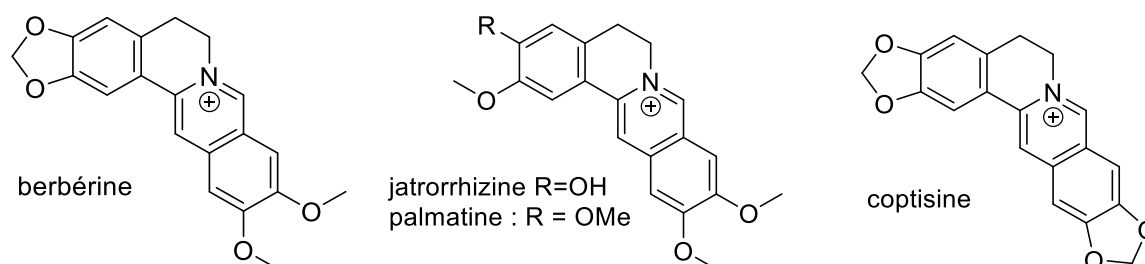


Figure 1 : structure chimique de la berbérine et de ses analogues

Ces alcaloïdes sont particulièrement concentrés dans les parties souterraines (racines et rhizomes), les tiges et l'écorce des plantes en contenant également. Leurs teneurs sont en revanche plus faibles dans les fruits et les feuilles (Singh et Sharma 2018). Dans certaines espèces de plantes à berbérine, comme *Hydrastis canadensis* L., la berbérine n'est pas l'alcaloïde isoquinoléique majoritaire.

La berbérine et les protoberbérines sont assez largement distribuées dans les familles de plantes suivantes : Annonaceae, Berberidaceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae ou Rutaceae (Bruneton 2016, Neag *et al.* 2018). La berbérine peut être aussi obtenue par synthèse (O'Neil 1983).

3.1.2. Statut réglementaire des plantes à berbérine

L'Anses a sollicité ses homologues européens et canadiens afin d'obtenir des informations sur le statut des plantes à berbérine et leurs conditions d'utilisation.

De nombreuses plantes à berbérine sont présentes dans la liste du « *Compendium of botanicals* » de l'Efsa, identifiées comme contenant une ou des substances d'origine naturelle potentiellement préoccupantes pour la santé humaine.

En France, *Phellodendron amurense* Rupr., nommé « phellodendron de l'amour » ou « Arbre au liège », est la seule plante à berbérine présente dans la liste de l'arrêté Plantes, pour l'utilisation de son écorce. Les autres plantes à berbérine actuellement autorisées en France sur le marché des compléments alimentaires figurent dans la liste des plantes éligibles à l'article 15⁴ du décret n°2006-352, ainsi que dans la nouvelle liste de 1011 plantes parue sur le site de la DGCCRF en janvier 2019⁵. Aucune dose journalière maximale en berbérine n'est définie pour ces plantes mais l'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi de ces produits aux femmes enceintes.

En Italie⁶, une mise à jour de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires précise pour *Phellodendron amurense* Rupr. un avertissement déconseillant l'emploi aux femmes enceintes. Cependant, d'autres plantes à berbérine figurent sur cette liste sans aucune restriction. Par ailleurs, *Hydrastis canadensis* L. n'est pas autorisée pour une utilisation dans les compléments alimentaires.

En Belgique⁷, les plantes à berbérine sont autorisées dans les compléments alimentaires avec la recommandation suivante : « *la portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'alcaloïdes isoquinoléiques (exprimés en berbérine) supérieure à 10 mg* ». Il n'y a cependant aucun avertissement déconseillant l'utilisation de ces produits aux femmes enceintes.

En Pologne, la même restriction est appliquée sur la base de la décision des autorités belges.

En Allemagne, l'écorce et la racine de plantes à berbérine ne sont pas recommandées pour un usage alimentaire.

En Serbie, Slovénie et Grèce, les plantes à berbérine (écorce et racine) ne sont pas autorisées dans les compléments alimentaires.

En Suède et Hongrie, les plantes à berbérine (écorce et racine) sont inscrites dans une liste négative (considérées comme non autorisées) des plantes destinées à un usage alimentaire.

En Europe, la liste du projet Belfrit⁸ inclut de nombreuses plantes à berbérine avec la mention suivante : « *la teneur en alcaloïdes doit être déterminée* ».

Au Canada, la berbérine est classée comme produit de santé naturel (PSN) dans l'annexe 1, article 2 du Règlement sur les produits de santé naturels, sans restriction ou avertissement. La berbérine est citée par le Conseil national de recherches du Canada pour la prise en charge des cholestérolémies élevées.

Aucune allégation de santé n'est autorisée à ce jour pour les plantes à berbérine et pour les substances du groupe des alcaloïdes isoquinoléiques dans la réglementation européenne⁹.

En résumé, les plantes à berbérine ne sont pas utilisées dans les denrées alimentaires, et le sont seulement dans certaines conditions d'utilisation restrictives dans les compléments alimentaires.

⁴ https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/teleicare/Table-Plantes.pdf

⁵ Liste consolidée intégrant les plantes considérées comme traditionnelles dans l'alimentation conventionnelle et celles autorisées en application de la reconnaissance mutuelle : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-plantes>.

⁶ Liste des plantes mise à jour en septembre 2018 : Réglementation de l'utilisation de substances et préparations végétales dans les compléments alimentaires en Italie.

⁷ Arrêté royal belge du 29 août 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (version consolidée, février 2017).

⁸ Liste harmonisée de 1025 plantes répertoriées en Belgique, en France et en Italie, pouvant être employées dans les compléments alimentaires. Cette liste n'a pas de valeur réglementaire opposable juridiquement.

⁹ Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012, établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile.

3.2. Propriétés pharmacologiques de la berbérine

Les informations transmises par les autorités belges sur les données ayant permis de déterminer la limite journalière de 10 mg d'alcaloïdes isoquinoléiques (exprimés en équivalent berbérine) sont basées sur des données montrant des activités pharmacologiques de berbérine isolée et non sur des extraits de plantes à berbérine.

Des études pharmacologiques réalisées sur la berbérine montrent des effets sur le système nerveux central (anticonvulsivant, antidépresseur, analgésique), sur le système cardiovasculaire (effets hypotenseurs, effets inotrope positif et chronotrope négatif), sur le système immunitaire et sur le système endocrinien (hypoglycémiant et hypolipémiant) (Imenshahidi et Hosseinzadeh 2016, Neag *et al.* 2018).

- **Activités cytotoxiques et antimicrobiennes**

La berbérine a par ailleurs une activité cytotoxique *in vitro* à de très fortes concentrations (10 à 80 μ M) sur différentes lignées cellulaires avec une sélectivité très modérée vis-à-vis des lignées cellulaires tumorales par rapport aux lignées cellulaires saines (Bao *et al.* 2015, Sakagami *et al.* 2007).

La berbérine a également des propriétés antimicrobiennes justifiant selon certains auteurs des usages traditionnels des plantes à berbérine (Chu *et al.* 2016, Chu *et al.* 2014, Budeyri Gokgoz *et al.* 2017).

- **Activité sur le système cardiovasculaire**

La berbérine et ses dérivés ont un effet inotrope positif, chronotrope négatif, antiarythmique et vasodilatateur (Zeng, Zeng, et Li 2003). La berbérine montre à faible concentration plasmatique (< 1 μ M) une relaxation aortique dépendante de l'endothélium dans des modèles d'organes isolés. A des doses plus élevées (> 1 μ M), elle induirait une relaxation aortique indépendante de l'endothélium (Wong 1998).

La berbérine bloque le canal potassique hERG¹⁰ et inhibe son expression membranaire (Rodriguez-Menchaca *et al.* 2006, Zhang *et al.* 2014). Le canal hERG joue un rôle dans la repolarisation cardiaque et il est la cible de médicaments antiarythmiques (Yan *et al.* 2015). Les interactions induites par la berbérine avec ces médicaments sont décrites en partie 3.8.

- **Activités sur le métabolisme**

La berbérine contrôle le métabolisme du glucose *in vitro* et *in vivo* chez le rat et la souris en activant l'AMP-kinase (Yin *et al.* 2002, Lee *et al.* 2006, Yin *et al.* 2008a). Son activité hypoglycémiant pourrait aussi impliquer le système RBP4¹¹-GLUT4¹² (Zhang *et al.* 2008b) et la sécrétion de GLP1¹³, hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline (Lu *et al.* 2009).

Comme rapporté dans une récente revue de synthèse, la berbérine réduirait les concentrations sériques de triglycérides, de glucose et de cholestérol total (Singh et Sashidhara 2017).

La berbérine et ses métabolites réduisent l'accumulation des lipides dans les cellules hépatiques Hep G 2 en augmentant l'expression des récepteurs du cholestérol LDL (Zhou *et al.* 2014).

¹⁰ hERG : human Ether-à-go-go-Related Gene

¹¹ RBP4 : Retinol-Binding Protein 4 qui participe à la pathogenèse du diabète de type 2.

¹² GLUT4 : Glucose Transport protein-4, protéine qui transporte le glucose du plasma vers les tissus adipeux et le muscle squelettique.

¹³ GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1.

L'administration orale de berbérine (75 à 300 mg/kg p.c.¹⁴) chez les rats diabétiques¹⁵ permet de limiter l'augmentation de la glycémie, de l'hémoglobine A1c¹⁶, du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol LDL, de l'apolipoprotéine B et la diminution des taux de HDL et de l'apolipoprotéine A1 en les maintenant à des niveaux proches de ceux des témoins (rats non diabétiques) (Zhou *et al.* 2008). Au niveau hépatique, la berbérine atténue la progression des symptômes hépatiques observés chez les patients diabétiques, et améliore les principales fonctions hépatiques à des niveaux proches de ceux des témoins (Zhou *et al.* 2008). Elle diminue notamment l'expression de l'enzyme PCSK9¹⁷ qui régule de manière post-transcriptionnelle la synthèse des récepteurs aux LDL (Cameron *et al.* 2008, Pirillo et Catapano 2015). Son action sur PCSK9 a été mise en évidence à la fois *in vitro* et *in vivo* (Hunter et Hegele 2017).

3.3. Données cliniques de la berbérine et des extraits de plante à berbérine

De nombreuses études cliniques ont été réalisées avec la berbérine (sous forme de sels généralement non définis) ou des extraits de plantes à berbérine à des doses journalières de 400 à 1500 mg de berbérine, pendant 10 jours à 3 mois.

- **Infections gastro-intestinales**

La berbérine est utilisée traditionnellement pour traiter la diarrhée, notamment d'origine bactérienne (Chen *et al.* 2014). La berbérine inhibe la réponse sécrétoire intestinale induite par les entérotoxines des bactéries du genre *Shigella* (Sabir, Akhter, et Bhide 1978, Sack et Froehlich 1982). Son effet a été démontré pour des extraits aqueux et éthanoliques de *Berberis aristata* (Joshi *et al.* 2011), à des doses de 400 mg de berbérine par jour chez des patients atteints de diarrhées aiguës à *Escherichia coli* entérotoxigène (Rabbani *et al.* 1987). Sur des patients atteints de choléra, la dose de berbérine de 400 mg/jour a une moindre efficacité (Khin *et al.* 1985).

- **Parasitoses**

Dans une étude menée chez 42 enfants de 5 mois à 14 ans atteints d'une giardiase, la berbérine administrée à la dose journalière de 10 mg/kg p.c. par voie orale, pendant 10 jours, a montré un effet thérapeutique satisfaisant, comparable à celui d'autres médicaments anti-infectieux (métronidazole, furazolidone et chlorhydrate de quinacrine¹⁸) selon la dose utilisée (Gupte 1975).

- **Troubles cardiovasculaires**

Une méta-analyse montre que la prise de berbérine (500 à 1500 mg/j) associée à une intervention sur l'hygiène de vie tend à davantage faire baisser la pression artérielle qu'une intervention seule sur le mode de vie ou qu'un placebo (Lan *et al.* 2015).

La berbérine administrée par voie intraveineuse à la dose de 2 mg/kg p.c. par minute, pendant 30 minutes, chez 12 patients atteints d'insuffisance cardiaque, a amélioré les performances cardiaques, probablement en raison d'effets vasodilatateurs périphériques et inotropes positifs. Cependant, chez quatre patients, une tachycardie ventriculaire avec torsades de pointe est apparue 1 à 20 heures après l'injection de la molécule (Marin-Neto *et al.* 1988).

- **Diabète et hyperlipidémie**

Une étude clinique en double insu menée pendant 3 mois sur 36 adultes atteints de diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, a montré un effet hypoglycémiant de la berbérine (500 mg par

¹⁴ p.c. : poids corporel

¹⁵ Diabète induit par injection de streptozotocine (35 mg/kg), puis les rats sont soumis à un régime hyperglycémiant et hyperlipidique.

¹⁶ L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de l'équilibre glycémique sur période de deux ou trois mois.

¹⁷ PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9.

¹⁸ Médicaments non commercialisés en France.

voie orale, trois fois par jour) équivalent à celui de la metformine (500 mg, trois fois par jour) (Yin, Xing, et Ye 2008b).

Une étude clinique menée pendant trois mois sur 48 adultes atteints de diabète de type 2 mal contrôlé, a montré une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale après administration de berbérine (500 mg par voie orale, trois fois par jour) à partir de la première semaine et jusqu'à la fin de l'essai. Le cholestérol total et le cholestérol LDL ont également significativement diminué (Yin, Xing, et Ye 2008b).

Une étude clinique menée pendant trois mois sur 116 patients atteints de diabète de type 2 et de dyslipidémie traités avec de la berbérine (1000 mg/j par voie orale) contre placebo, a montré une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale, ainsi qu'une diminution des paramètres lipidiques (triglycérides, cholestérol total et LDL) (Zhang *et al.* 2008a).

L'administration par voie orale de 1000 mg/j de berbérine pendant 3 mois chez 32 patients présentant une hypercholestérolémie réduit le cholestérol total sérique de 29 %, les triglycérides de 35 % et le cholestérol LDL de 25 % (Kong *et al.* 2004).

Une méta-analyse montre que la berbérine (600 à 1500 mg/j par voie orale) est associée à une diminution statistiquement significative du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol LDL et à une augmentation du cholestérol HDL, dans diverses populations adultes (obèses ou dyslipidémiques) en comparaison avec un placebo ou de la simvastatine (Dong *et al.* 2013).

Une méta-analyse montre que le traitement du diabète de type 2 avec de la berbérine (500 mg/j) associée à une intervention sur le mode de vie, diminue davantage la glycémie à jeun et postprandiale, ainsi que le taux d'HbA1c, qu'une intervention seule sur le mode de vie ou qu'un placebo (Lan *et al.* 2015). Cette méta-analyse montre également que, chez des populations présentant une hyperlipidémie, la berbérine (900 à 1500 mg/j) en association avec un traitement hypolipidémiant, entraîne une diminution du taux de triglycérides et augmente le taux de cholestérol HDL de façon plus importante qu'un traitement hypolipidémiant seul (Lan *et al.* 2015).

Ce résultat est confirmé par une méta-analyse récente d'essais cliniques randomisés portant sur 2147 participants. Celle-ci montre que la berbérine utilisée seule améliore le profil lipidique dans un contexte de dyslipidémie (Ju *et al.* 2018).

En conclusion, ces études cliniques montrent que la berbérine a des effets thérapeutiques significatifs dans les populations de malades traités, à partir de 400 mg/jour chez l'adulte. Les associations avec des médicaments de référence majorent les effets de celle-ci, pour des usages hypoglycémiant ou hypolipidémiant, mais la sécurité de ces associations n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique. Cependant, de nombreuses interactions médicamenteuses identifiées dans la littérature sont décrites en partie 3.8.

La berbérine serait bien tolérée chez l'Homme aux doses testées dans les études cliniques. Des troubles intestinaux sont cependant observés aux doses les plus élevées par certains auteurs (Dong *et al.* 2013, Lan *et al.* 2015). Les autres effets indésirables identifiés dans la littérature sont décrits en partie 3.7.

La dose minimale de berbérine de 400 mg/j, utilisée à des fins thérapeutiques, ne permet pas d'exclure que des doses inférieures puissent avoir des mêmes effets. Ces données cliniques ne permettent donc pas d'étayer la dose journalière de 10 mg d'alcaloïdes isoquinoléiques (exprimés en équivalent berbérine) fixée par les autorités belges pour exclure les compléments alimentaires en contenant du champ du médicament par fonction.

3.4. Données de pharmacocinétique de la berbérine

- **Absorption et biodisponibilité**

La biodisponibilité de la berbérine prise par voie orale semble très faible ; des études *in vivo* rapportent une biodisponibilité inférieure à 1 % (Liu *et al.* 2010, Chen *et al.* 2011). Sa faible absorption intestinale serait la principale raison de cette faible biodisponibilité orale. Son interaction avec la glycoprotéine P (P-GP¹⁹) au niveau intestinal, son métabolisme hépatique et son élimination hépatobiliaire seraient d'autres facteurs expliquant sa faible concentration plasmatique (Pan *et al.* 2002, Liu *et al.* 2010, Chen *et al.* 2011, Ma *et al.* 2013, Liu *et al.* 2016).

- **Distribution**

Une étude de distribution tissulaire de la berbérine et de ses métabolites de phase I a été réalisée chez le rat, à 200 mg/kg p.c. par voie orale. La distribution de la berbérine s'effectue principalement vers le foie et les reins et elle est également retrouvée au niveau cérébral. La concentration hépatique de la berbérine et de ses métabolites est 10 à 30 fois supérieure à celle dans le plasma, après 4 heures (Tan *et al.* 2013).

- **Métabolisme**

Chez l'Homme, après une administration orale de 1000 mg/j, la berbérine est métabolisée par le foie, avec une déméthylation oxydative impliquant les isoformes CYP2D6 et CYP1A2 puis par les isoformes CYP3A4, CYP2E1 et CYP2C19 (Guo *et al.* 2012, Li *et al.* 2011). Quatre métabolites de phase I (berberrubine, thalifendine, déméthylèneberbéline et jatrorrhizine), représentant 90 % des métabolites totaux, sont ainsi retrouvés dans le plasma et les tissus. Les concentrations plasmatiques de ces métabolites, mesurés 4 heures après une administration orale unique (500 mg) chez 10 volontaires sains sont équivalentes ou supérieures à la concentration en berbérine non métabolisée (0,07 à 0,14 nM) (Spinozzi *et al.* 2014). Ces métabolites contribuent également aux activités pharmacologiques de la berbérine (Liu *et al.* 2016, Yu *et al.* 2017).

Ces métabolites sont ensuite glucuronoconjugués par les UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A1 et UGT2B1), conduisant principalement à la formation de glucuronide de thalifendine (Liu *et al.* 2009). Ils peuvent également être sulfoconjugués (Ye *et al.* 2009).

- **Excrétion**

Dans les modèles *in vivo* chez le rat, la berbérine est principalement excrétée par le système hépatobiliaire avec un cycle entérohépatique, ainsi que par les reins sous forme métabolisée. La berbérine, sous sa forme inchangée, est également excrétée au niveau fécal. Elle n'est retrouvée que dans de très faibles proportions dans l'urine et la bile chez le rat, après administration orale ou par voie intraveineuse (Chen et Chang 1995, Tan *et al.* 2007). On retrouve également, dans l'urine et la bile, les métabolites déméthylés de la berbérine, en particulier la berberrubine et la thalifendine (Ma *et al.* 2013). Les dérivés conjugués sont hydrolysés pour libérer les métabolites de phase I qui seront réabsorbés par la circulation entérohépatique (Tsai et Tsai 2004).

3.5. Données toxicologiques de la berbérine et des extraits de plante à berbérine

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (International Agency for Cancer Research 2016, ESCOP 2013, National Toxicology Program 2010, OMS 2009), complétés par une revue de la bibliographie (1990-2019).

¹⁹ P-GP : Permeability Glycoprotein

3.5.1. Toxicité aiguë

- **Berbérine**

Les études *in vivo* de toxicité aiguë montrent que la toxicité de la berbérine seule est plus importante que celle des extraits de plantes la contenant.

Des valeurs de DL₅₀²⁰ par voie orale supérieures à 1000 mg/kg p.c. de berbérine chez le rat et de 329 mg/kg p.c. de sulfate de berbérine chez la souris sont rapportées (Haginiwa et Harada 1962, Morgan *et al.* 2005). Pour la berbérine isolée de rhizome de *Coptis spp.*, une DL₅₀ par voie orale de 714 mg/kg p.c. chez la souris a été déterminée (Yi *et al.* 2013).

L'ingestion de berbérine entraîne des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) chez la souris, le chat ou le chien (Rad, Rameshrad, et Hosseinzadeh 2017) et des ulcères gastriques chez la souris à partir de la dose de 200 mg/kg p.c. (Yesilada et Kupeli 2002).

- **Extraits de plantes à berbérine**

Berberis vulgaris et *Hydrastis canadensis* (extrait de rhizome) apparaissent modérément toxiques avec des DL₅₀ par voie orale chez la souris de 520 mg/kg p.c. (Morgan *et al.* 2005) et 1620 mg/kg p.c. (ESCOP 2013), respectivement. *Berberis aristata* (extrait éthanolique, extrait aqueux d'écorces) et *Coptis chinensis* Franch (extrait méthanolique de racine fibreuse) n'induisent pas de toxicité chez la souris après ingestion unique d'une forte dose par voie orale. Leur DL₅₀ est supérieure à 5000 mg/kg p.c. (Joshi *et al.* 2011) et 7000 mg/kg p.c. (Ning *et al.* 2015), respectivement.

3.5.2. Toxicité subaiguë

Les études *in vivo* de toxicité subaiguë réalisées sur des extraits de plantes à berbérine ont permis d'identifier le foie comme organe cible. Après une exposition par voie orale, une augmentation du poids du foie est observée chez :

- des rats Sprague Dawley exposés pendant 14 jours à différents extraits ou fractions de *Berberis crataegina* contenant 1,16 % de berbérine (éthanolique : 300 mg/kg, butanolique : 642 mg/kg, aqueux : 472 mg/kg, chloroforme éthanolique : 614 mg/kg) (Yesilada et Kupeli 2002) ;
- des rats F344/N exposés pendant 2 semaines dès 1 560 ppm d'une poudre de racines d'*Hydrastis canadensis* (contenant 3,45 % de berbérine) et des souris B6C3F1 dès 25 000 ppm de cette poudre (National Toxicology Program 2010).

3.5.3. Toxicité subchronique et chronique

- **Berbérine**

Chez des rats Sprague Dawley exposés pendant 90 jours par voie orale à de la berbérine et à ses dérivés (coptisine, palmatine, épiberbérine), alcaloïdes retrouvés dans *Rhizoma coptidis*, à 156 mg/kg p.c., n'a pas engendré de symptôme d'intoxication, aucun effet significatif sur le poids corporel, la mortalité et les paramètres sanguins et tissulaires n'a été observé (Yi *et al.* 2013).

²⁰ DL₅₀ : Dose Létale médiane, dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'un groupe d'animaux.

L'administration par voie orale de 75, 100 et 300 mg/kg p.c./j de berbérine à des rats mâles Wistar diabétiques pendant 16 semaines (4 mois) a entraîné une réduction du poids corporel total et du poids relatif du foie (Zhou *et al.* 2008).

- **Extraits de plantes à berbérine**

Un extrait méthanolique de *Rhizoma coptidis* (contenant 1,20 % de berbérine) administré pendant 90 jours par voie orale à la dose de 3760 mg/kg p.c./j chez des rats Sprague Dawley a mis en évidence des lésions histologiques hépatiques (dégénérescence des hépatocytes), associées à une augmentation significative des enzymes hépatiques alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT), et des lésions histologiques pulmonaires (infiltrats de cellules inflammatoires dans le poumon) (NOAEL²¹ = 1880 mg/kg p.c./j) (Ning *et al.* 2015). Dans une étude similaire, des rats Sprague Dawley ont été exposés par voie orale à 521 mg/kg p.c./j de rhizome de *Rhizoma coptidis* pendant 90 jours mais n'ont pas présenté de signes de toxicité (Yi *et al.* 2013).

Une étude de 3 mois a été conduite sur des rats F344/N et des souris B6C3F1 exposés par l'alimentation à 0, 3121, 6250, 12500 ou 50000 ppm de poudre de racines d'*Hydrastis canadensis* (contenant 3,45 % de berbérine). Les doses moyennes journalières de poudre utilisées correspondantes pour les rats étaient de 0,26 à 4,1 g/kg p.c./j, et pour les souris de 0,6 à 10,6 g/kg p.c./j. Les résultats n'ont montré aucune mortalité et aucun signe clinique lié à l'exposition. Le foie a été identifié comme organe cible chez les deux espèces de rongeurs, caractérisé par une hypertrophie centrolobulaire dose-dépendante et une augmentation du poids absolu et relatif de l'organe dès 3 121 ppm chez les rats (femelles) et dès 12500 ppm chez les souris (femelles) (National Toxicology Program 2010). Une augmentation du poids du foie (sans lésions hépatiques) a également été observée chez des rats femelles Sprague Dawley exposées à des doses de 0 à 18 400 ppm du 6^e au 20^e jour de gestation (National Toxicology Program 2003) et de souris femelles Swiss albinos CD-1 à des doses de 0 à 50 000 ppm du 6^e au 17^e jour de gestation (National Toxicology Program 2002).

3.5.4. Toxicité pour la reproduction et le développement

L'OMS déconseille l'usage de *Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis* et *Hydrastis canadensis* pour les femmes enceintes et allaitantes (OMS 1999, 2007, 2009). L'ESCOP déconseille également l'usage d'*Hydrastis canadensis* pendant toute la durée de la grossesse et de la lactation (ESCOP 2013) :

- au cours du premier trimestre de grossesse en raison d'un risque de toxicité maternelle et embryofœtale, ainsi que de préoccupations tératogènes ;
- en fin de grossesse en raison d'un risque accru de kernictères ;
- à d'autres moments de la grossesse, il est probable que leurs utilisations à court terme soient sans danger malgré l'observation d'effets ocytotoxiques.

- **Berbérine**

Du chlorure de berbérine dihydraté a été administré par l'alimentation à des rats femelles Sprague-Dawley CD par addition à la nourriture (3625, 7250 et 14500 ppm ; soit 282, 531 et 1313 mg/kg p.c./j) du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation et à des souris (3500, 5250 et 7000 ppm, soit 569, 841 et 1155 mg/kg p.c./j) du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation (Jahnke *et al.* 2006). Chez le rat, une toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel, diminution de la consommation de nourriture et du poids absolu et relatif du foie, NOAEL = 282 mg/kg p.c./j) ainsi qu'une diminution du poids corporel fœtal (NOAEL = 1313 mg/kg p.c./j) ont été rapportées. Chez la souris, une augmentation de la consommation d'eau a été observée chez les mères à partir de 841 mg/kg p.c./j et des effets chez

²¹ NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (en anglais : No Observable Adverse Effect Level).

les fœtus dès 569 mg/kg p.c./j (augmentation significative du pourcentage de fœtus malformés (fente palatine, côte discontinue).

- **Extraits de plantes à berbérine**

Les études de reprotoxicité ne montrent pas d'effet sur la reproduction ou sur le développement avec *Hydrastis canadensis* (National Toxicology Program 2003, 2002) et *Rhizoma coptidis* (Ning et al. 2015). En revanche, des plantes à berbérine induisent des effets ocytociques (Haginiwa et Harada 1962, McKenna et Plotnikoff 2005, ESCOP 2013).

3.5.5. Génotoxicité

La mutagenèse et la génotoxicité de la berbérine et des plantes à berbérine ont été étudiées dans de nombreux tests réalisés *in vitro* et *in vivo* couvrant ainsi l'ensemble des paramètres : altérations primaires de l'ADN (Jantova et al. 2006), mutations géniques et aberrations chromosomiques (Pasqual et al. 1993). Les études les plus pertinentes et/ou réalisées selon les lignes directrices de l'OCDE ont montré qu'*in vitro*, la berbérine induit des lésions primaires de l'ADN par un mécanisme d'induction qui pourrait impliquer la formation d'espèces réactives de l'oxygène et l'inhibition de la réparation de l'ADN par l'inhibition de la topoisomérase II (Chen et al. 2013). Les différents tests de mutations géniques réalisés sur bactéries (test d'Ames) n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène de la berbérine, ni des extraits d'*Hydrastis canadensis* et de *Rhizoma coptidis* (National Toxicology Program 2010). *In vivo*, un test du micronoyau sur érythrocytes du sang périphérique réalisé après injection intrapéritonéale de chlorure de berbérine à des souris B6C3F1 mâles n'a montré aucun effet génotoxique (National Toxicology Program 2010). Des résultats similaires ont été obtenus avec un extrait de *Rhizoma coptidis* dans le test du micronoyau sur érythrocytes du sang périphérique (National Toxicology Program 2010) et dans le test du micronoyau sur moelle osseuse de rongeurs traités par voie orale (Ning et al. 2015). En revanche, à la différence du potentiel clastogène, le potentiel mutagène de la berbérine ou des extraits de plantes à berbérine n'a jusqu'à présent pas été étudié *in vivo*.

3.5.6. Cancérogénicité

La berbérine présente *in vitro* des effets antiprolifératifs et cytotoxiques sur diverses lignées de cellules normales et cancéreuses (Yi et al. 2013). *In vivo*, l'administration de berbérine diminue la croissance et l'incidence tumorales dans différents modèles animaux (souris et rats) de cancérogenèse (National Toxicology Program 2010).

La poudre de racines d'*Hydrastis canadensis* a été classée comme un cancérogène possible pour l'Homme (groupe 2B) par le CIRC (International Agency for Cancer Research 2016). Dans une étude de cancérogénicité, Dunnick et al. ont mis en évidence une augmentation des tumeurs du foie (adénomes et/ou carcinomes hépatocellulaires) chez des rats (mâles et femelles) et des souris mâles exposés 2 ans à de la poudre de racines d'*Hydrastis canadensis*. Cependant, cette plante contenant plusieurs alcaloïdes, ces effets ne peuvent pas être attribués exclusivement à la berbérine. Par ailleurs, les auteurs soulignent que cette tumorigénicité accrue chez les rongeurs pourrait être due, en partie, aux propriétés d'inhibition de la topoisomérase II de la berbérine, ou de son métabolite, la berberrubine (National Toxicology Program 2010, Dunnick et al. 2011).

3.5.7. Cardiotoxicité

Les données disponibles dans la littérature montrent un effet cardiotoxique de la berbérine et des extraits de plantes (*Berberis vulgaris* et *Rhizoma coptis*), par inhibition du canal potassique hERG qui joue un rôle crucial dans la repolarisation cardiaque (Rad, Rameshrad, et Hosseinzadeh 2017).

Une étude réalisée chez l'Homme a montré que la berbérine pourrait améliorer les performances cardiaques de patients en défaillance cardiaque mais que des effets cardiotoxiques à type de tachycardie ventriculaire (torsades de pointes) pourraient apparaître (Yan *et al.* 2015). Un cas de cardiotoxicité est aussi décrit dans la partie 3.7 dédiée aux vigilances.

Sur la base des données toxicologiques disponibles, il n'est pas possible d'exclure un effet sur la santé humaine dans le cadre de la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine ou des extraits de plantes à berbérine.

3.6. Construction d'une valeur de référence

La nature d'une VTR²² ou VTi²³ (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en évaluation de risques sanitaires. Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- pour les expositions aiguës, de 1 à 14 jours ;
- pour les expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- pour les expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Au regard de l'utilisation d'au plus 14 jours recommandée par les fabricants des compléments alimentaires contenant de la berbérine, une construction d'une valeur de référence aiguë est retenue.

Au regard du peu de données toxicologiques décrites précédemment, le CES VSR a décidé de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la berbérine. Une VTi est un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une VTR, présentant ainsi un niveau de confiance faible mais pouvant néanmoins être utilisé pour l'évaluation d'un risque. À la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction (Anses 2017).

3.6.1. Choix de l'effet critique

Chez l'animal, les quelques études disponibles font état d'effets hépatiques (modification du poids absolu et relatif du foie, hypertrophie hépatocellulaire). D'autres études ont montré que ces effets d'hypertrophie s'accompagnent aussi de lésions histologiques. Par ailleurs, des données de pharmaco-toxicovigilance rapportent des altérations hépatiques aiguës (notamment cytolysse). L'ensemble de ces données justifient de retenir l'hypertrophie hépatocellulaire comme effet critique.

3.6.2. Choix de l'étude clé

Seules deux études d'exposition par voie orale inférieure à 14 jours présentent une relation dose-réponse :

- l'étude de toxicité subaiguë (National Toxicology Program 2010) au cours de laquelle des rats F344/N et des souris B6C3F1 (n = 5 animaux/sexe/groupe/espèce) ont été exposés par l'alimentation à 0, 1560, 3121, 6250, 12500, 25000 ou 50000 ppm de poudre de racines de *Hydrastis canadensis* (contenant 3,45 % de berbérine) pendant 2 semaines. Une augmentation significative des poids absolu et relatif du foie a été observée chez les rats, dès 1560 ppm chez les mâles et dès 6250 ppm chez les femelles, et chez les souris, dès 25000 ppm chez les mâles et à 50000 ppm chez les femelles. Une hypertrophie hépatocellulaire (caractérisée par un grossissement des hépatocytes des zones centro-

²² VTR : valeur toxicologique de référence

²³ VTi : valeur toxicologique indicative

lobulaires) légère à modérée a été notée chez trois rats mâles traités à 25000 ppm et chez tous les rongeurs à 50000 ppm.

- L'étude de reprotoxicité (Jahnke *et al.* 2006) au cours de laquelle des rats femelles Sprague-Dawley et des souris femelles Swiss albinos CD-1 ont été exposées par la nourriture à 0, 3625, 7250 et 14500 ppm de chlorure de berbérine dihydraté du 6^e au 20^e jour de gestation pour les rats et au 17^e jour pour les souris. Une toxicité maternelle a été observée chez les rattes : diminution de la prise de poids corporel dès 7250 ppm, de la consommation de nourriture et des poids absolu et relatif du foie (à 14500 ppm).

Le poids du foie (absolu et relatif) augmente significativement dans l'étude du NTP chez les rats et les souris tandis qu'il diminue dans l'étude de Jahnke *et al.* (2006), certainement du fait d'un problème de palatabilité de l'aliment. Pour cette raison, les résultats de l'étude de Jahnke *et al.* (2006) ne sont pas jugés pertinents. L'étude clé retenue est donc celle du National Toxicology Program (2010) bien que celle-ci soit réalisée avec un extrait de plantes et non la berbérine elle-même. De plus, *Hydrastis canadensis* contient plusieurs alcaloïdes, dont la berbérine et l'hydrastine, dont les effets pharmacologiques et toxicologiques peuvent être différents (OMS 2007).

3.6.3. Choix de la dose critique

Une augmentation du poids relatif du foie a été mise en évidence aussi bien chez le rat que la souris, le rat semblant plus sensible que la souris. Les modifications des poids absolu et relatif du foie chez les rats sont indiquées dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Modification du poids du foie chez les rats exposés 2 semaines (National Toxicology Program 2010)

Dose de poudre de racines d' <i>Hydrastis canadensis</i> (ppm)	Dose de poudre de racines d' <i>Hydrastis canadensis</i> (mg/kg/j)	Dose de berbérine (mg/kg p.c./j)	Poids absolu du foie	Poids relatif du foie	Dose de poudre de racines d' <i>Hydrastis canadensis</i> (mg/kg/j)	Dose de berbérine (mg/kg/j)	Poids absolu du foie	Poids relatif du foie
	Mâles				Femelles			
0	0	0	9,63 ± 0,26	46,017 ± 0,421	0	0	6,28 ± 0,22	43,297 ± 1,032
1 560	155	5,35	10,53 ± 0,22	49,568 ± 0,869*	150	5,18	6,17 ± 0,16	43,914 ± 0,757
3 121	315	10,87	10,65 ± 0,22	50,296 ± 0,603*	290	10,01	6,62 ± 0,24	45,616 ± 0,915
6 250	630	21,74	11,76 ± 0,14*	56,021 ± 0,837*	640	22,08	6,9 ± 0,2	49,491 ± 0,616*
12 500	1 190	41,1	12,74 ± 0,32*	60,816 ± 1,378*	1 240	42,78	7,44 ± 0,22*	52,406 ± 1,081*
25 000	2 465	85,04	13,5 ± 0,38*	66,048 ± 0,754*	2 370	81,77	7,71 ± 0,1*	54,089 ± 0,8*
50 000	4 815	166,12	14,29 ± 0,74*	71,048 ± 1,455*	4 870	168,02	8,55 ± 0,31*	60,068 ± 1,475*

^aTeneurs dans la poudre mesurée par HPLC : 3,45 % de berbérine, 3,02 % hydrastine et 0,08 % canadine. Palmatine ND.
^{*}p ≤ 0,01

Il n'a pas été possible de construire une BMD²⁴ à partir de ces données car la modélisation ne remplit pas les critères de validation recommandés par l'Efsa et l'US EPA²⁵. En effet, la première dose testée est une LOAEL²⁶ assortie d'un effet d'environ 8 %. En l'absence de NOAEL et au regard de l'effectif réduit des animaux, l'incertitude autour de la BMD est trop grande.

Ainsi, une LOAEL de 5,35 mg/kg pc/j de berbérine a été retenue comme dose critique.

3.6.4. Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) a été calculée à l'aide de l'équation suivante²⁷ :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}} \right)^{1/4}$$

Le poids moyen des rats témoins en fin d'étude est de 209 g. Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit une dose critique **LOAEL_{HED} = 1,25 mg/kg pc/j**

3.6.5. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VT_i à partir du LOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses 2017) :

²⁴ BMD : « benchmark dose » est une méthode d'estimation de la dose critique à partir de données modélisées.

²⁵ US EPA : United States Environmental Protection Agency

²⁶ LOAEL : Dose minimale avec effet néfaste observé (Lowest Observed Adverse Effect Level).

²⁷ Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5. L'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (OMS-IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10. Les composés renfermant de la berbérine sont capables d'induire des anémies hémolytiques (complications sévères) chez des patients déficitaires en G6PD (glucose-6 phosphate déshydrogénase) du fait des propriétés pro-oxydantes de cette molécule. Il est donc justifié de maintenir un UF_H de 10 pour prévenir tout risque chez cette sous-population à risque (prévalence de 400 millions dans le monde et au moins 250000 en France selon la HAS).
- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C (UF_{B/L}) : 3
- Insuffisance des données (UF_D) : 10

Un facteur d'incertitude global de 750 est donc utilisé pour la construction de la VTi.

3.6.6. Proposition de la valeur

VTi = 1,7 µg/kg p.c./j

A titre d'exemple, pour un individu de 60 kg, la dose journalière maximale de berbérine serait de 0,1 mg.

3.7. Effets indésirables liés à la consommation de berbérine

• Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'octobre 2018, l'Anses a reçu trois déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine. Elles sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Cas de nutrivigilance enregistrés entre 2009 et 2018.

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	- Effet(s) indésirable(s) ²⁸ - Délai apparition - Dose ingérée par jour	Niveau de sévérité du tableau clinique ²⁹	Imputabilité intrinsèque ³⁰	Commentaires
2012-057	Myoshock (Muscletech)	H, 34 ans	- Effets : asthénie, myalgies et tachycardie - Délai inconnu - Dose inconnue	inconnu	non analysable	consommation concomitante du complément alimentaire Jack3d et de caféine
2016-120	Armolidip Plus (Meda Pharma)	F, 52 ans	- Effets : œdème de Quincke - Délai inconnu - Dose inconnue	3	non analysable	pas de consommation associée
2018-465	Berbérine (Super Smart)	H, 68 ans	- Effets : céphalées, vertiges - Délai : 2 heures - Dose : 500 mg	1	I2 (possible)	disparition des effets indésirables à l'arrêt du produit et après administration d'un traitement symptomatique

Seul un cas de céphalées et de vertiges apparus à la suite de la consommation de berbérine a pu être analysé par le groupe de travail « Nutrivigilance » qui l'a jugé d'imputabilité « possible ».

• Cas issus de la pharmacovigilance

²⁸ Effet indésirable retenu par le GT de Nutrivigilance après analyse du cas.

²⁹ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

³⁰ Le score intrinsèque s'échelonne de 10 (exclu) à 14 (très vraisemblable).

L'ANSM a été sollicitée en juin 2018 afin d'obtenir des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant de la berbérine. Un signalement d'atteinte hépatique aiguë a été rapporté à la suite de la prise du médicament homéopathique « Berbéris » des laboratoires Lehning. Par ailleurs, cinq signalements (douleurs oculaires, herpès labial, urticaire et réaction allergique) ont été recueillis à la suite de l'administration du collyre « Sédacollyre » contenant de la berbérine, qui n'est plus commercialisé depuis 2009.

• **Cas issus de la toxicovigilance**

Aux cas identifiés par le dispositif de nutrivigilance viennent s'ajouter deux cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine, enregistrés par les centres antipoison. Le premier signalement relate une altération de l'état général mais les données sont insuffisantes pour établir une imputabilité. Le second signalement, présenté dans le tableau ci-après, a fait l'objet d'une analyse par le groupe de travail de nutrivigilance. Le score d'imputabilité a été jugé vraisemblable.

Tableau 3 : Cas transmis par la toxicovigilance

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	- Effet(s) indésirable(s) ³¹ - Délai apparition - Dose ingérée par jour	Niveau de sévérité du tableau clinique ³²	Imputabilité intrinsèque ³³	Commentaires
2018-734	Equilibre Mucilyse Biofilms (Biophenix)	F, 32 ans	- Effets : céphalée migraineuse, somnolence, gêne respiratoire - Délai : 1 jour - Dose : 4 gélules	1	I3 (vraisemblable)	disparition des effets indésirables à l'arrêt du produit

• **Cas recueillis à l'étranger**

- En Europe

En juin 2018, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine. L'ensemble des pays ayant répondu (Espagne, République tchèque, Estonie, Portugal, Allemagne, Hongrie, Serbie, Suisse, Lettonie, Pologne, Danemark, Slovénie, Grèce, Italie et Bulgarie) indique ne pas avoir reçu de signalements d'effets indésirables avec ce type de produits.

- En Amérique du Nord

Au Canada, les données ont été recherchées sur Canada Vigilance sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 mars 2018. Un cas impliquant un complément alimentaire contenant de la berbérine a été déclaré. Il concerne un cas de nausées, céphalées, fatigue, d'ictère et de perturbation du bilan hépatique chez une femme de 64 ans. Elle consommait d'autres produits de manière concomitante.

Aux Etats-Unis, les données ont été recherchées dans la base de données FDA-Medwatch. Treize cas impliquant la berbérine ont été recensés. Il s'agit majoritairement des cas de diarrhées et d'interactions médicamenteuses avec des médicaments majeurs à marge thérapeutique étroite (tacrolimus, ciclosporine). Les interactions médicamenteuses identifiées dans la littérature sont décrites en partie 3.8.

³¹ Effet indésirable retenu par le GT de Nutrivigilance après analyse du cas.

³² L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

³³ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

Aux Etats-Unis, deux patients ont présenté des vomissements, une jaunisse, un prurit, une perte de poids, des confusions, une augmentation des enzymes hépatiques et de bilirubine, après un mois de prise d'un complément alimentaire (Tricycline) multi-ingrédient contenant notamment de la berbérine et de l'artémisinine (FDA 2017).

Aucune imputabilité n'a pu être établie par l'Anses sur les cas transmis par l'ensemble des vigilances étrangères, par manque d'information.

- **Cas rapportés dans la littérature chez l'Homme**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés à l'issue d'études cliniques sont des réactions gastro-intestinales modérées, incluant diarrhées, constipation, douleurs abdominales et nausées. On note, dans de rares cas, des maux de tête et une hypoglycémie. Une méta-analyse montre que les effets secondaires observés sont plus fréquents à partir de la dose de berbérine de 900 mg/jour. Beaucoup de patients tolèrent les effets indésirables sans arrêter le traitement ou en réduisant la dose à 600 mg/jour (Lan *et al.* 2015).

Le cas d'un homme de 53 ans admis aux urgences pour fatigue, dyspnée d'effort, consommant un produit à base de berbérine pour une hypercholestérolémie, et développant une bradycardie au bout de 6 jours de consommation, a été rapporté. Ce cas suggère que la berbérine pourrait dans certains cas conduire à des effets secondaires cardiaques, en particulier chez des personnes qui ont tendance à l'hypervagotonie (Cannillo *et al.* 2013).

3.8. Les interactions médicamenteuses liées à la berbérine

La berbérine est susceptible d'occasionner de nombreuses interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques comme indiqué dans les tableaux ci-après. D'après Gupta *et al.*, le risque d'interactions pharmacologiques a été identifié comme le principal risque sanitaire sur la population générale lors de l'utilisation de la berbérine (Gupta, Prasad, et Aggarwal 2016).

Tableau 4 : Interactions pharmacocinétiques possibles avec la berbérine

Effet	Modèle	Référence
Inhibition de CYP3A4 (19 µM) (a) Diminution de l'expression de CYP3A4 (5 µM, 24 h) (b)	<i>In vitro</i> , microsomes de Rat (a) ; lignée HepG2 (b)	(Feng <i>et al.</i> 2018)
Faible inhibition des CYP3A (CI ₅₀ : 400 µM)	<i>In vitro</i> , microsomes humains	(Chatterjee et Franklin 2003)
Inhibition de CYP2D6, 2E1 ; Pas d'inhibition de CYP3A4, 1A2, 2C19	<i>In vitro</i> , microsomes humains	(Chen <i>et al.</i> 2013)
Faible inhibition de CYP3A4/5 (CI ₅₀ : 473 µM)	<i>In vitro</i> , microsomes humains	(Wang <i>et al.</i> 2015)
Effet inducteur de P-GP / MDR à 32 µM	<i>In vitro</i> , carcinomes hépatiques murin et humain, 24 h	(Lin, Liu, Lui, <i>et al.</i> 1999)
Effet inhibiteur de P-GP / MDR	<i>In vitro</i> , cellules endothéliales (barrière hématoencéphalique bovine)	(Qiu <i>et al.</i> 2009)
Induction de CYP1A1, 2B9, 2B10 ; pas d'induction de CYP1A2	<i>in vitro</i> , hépatocytes de souris, 24 h, 1-10 µM	(Chatuphonprasert <i>et al.</i> 2012)
Induction de CYP1A1, 2B9 chez les souris diabétiques ; de CYP2B10 chez les souris normales et diabétiques	Souris (normales et diabétiques – modèle lésionnel streptozotocine), berbérine 200 mg/kg/j, voie intragastrique, 14 jours	(Chatuphonprasert <i>et al.</i> 2012)
Répression de CYP3A11, CYP3A25 (diminution des taux d'ARNm hépatiques de 68 % et 87 %, respectivement). Induction de CYP1A2 (augmentation de 43 %) Diminution des activités CYP3A11 et CYP2D22 hépatiques (de 68 % et 32 %, respectivement). Pas d'influence sur l'expression et l'activité de CYP2A4, 2B10, 2C29.	Souris, berbérine 300 mg/kg, voie intragastrique, 14 jours	(Guo <i>et al.</i> 2011)

Des données relatives à l'inhibition de CYP par un extrait d'*Hydrastis canadensis* sont rapportées dans des études cliniques :

- inhibition de CYP3A4 et CYP2D6 d'environ 40 % observée chez 6 volontaires sains (évaluation CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5) après 28 jours de supplémentation avec un extrait d'*Hydrastis canadensis* (900 mg, trois fois par jour, contenant de l'hydrastine (65 mg/j) et de la berbérine (77 mg/j)). Une étude avec de la poudre de racines d'*Hydrastis canadensis* (2 g/j pendant 2 semaines) chez 10 patients n'a cependant pas montré d'influence sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg, prise unique) (Gurley *et al.* 2005),
- inhibition de CYP2D6 d'environ 50 % observée chez 9 volontaires sains, avec un suivi de l'excrétion urinaire de débrisoquine (5 mg), suite à l'administration d'*Hydrastis canadensis* (1 g, trois fois par jour, soit 75 mg d'alcaloïdes par jour) pendant 15 jours (Gurley *et al.* 2008).

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique étudiées avec la berbérine

Principe actif	Niveau de preuve	Observation	Mécanisme proposé	Référence
Caféine (93 mg)	Etude clinique : 18 volontaires sains ; berbérine 900 mg/j pendant 14 jours ; comparé à un placebo	Pas d'effets	Pas d'inhibition du CYP1A2	(Guo <i>et al.</i> 2012)
Carbamazépine	<i>In vivo</i> , rat, prétraitement avec la berbérine : 10, 30, 100 mg/kg p.c., voie intragastrique. 2 fois par jour, 2 semaines (témoin négatif : eau) + carbamazépine, intragastrique, 50 mg/kg p.c., 1 h après dernière administration de berbérine à J14	Pas d'influence sur le profil plasmatique de la carbamazépine ou de son métabolite 10,11-époxyde, aux trois doses de berbérine testées.	Pas d'inhibition du CYP3A4	(Qiu <i>et al.</i> 2009)
Ciclosporine A et vérapamil	<i>In vitro</i> , lignée Caco-2 ; berbérine : 1-100 µM	La ciclosporine et le vérapamil inhibent l'extrusion de la berbérine. La berbérine n'inhibe pas les P-gp	La berbérine est un substrat de P-gp	(Zhang <i>et al.</i> 2011)
	<i>In vivo</i> , rat, prétraitement avec la berbérine, 14 jours, voie intragastrique : 10, 30, 100 mg/kg p.c., deux fois par jour (témoin négatif : eau). 1 h après la dernière administration berbérine à J14 : ciclosporine par voie intragastrique, 5 mg/kg p.c.	Augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine à 30 et 100 mg/kg par un facteur 1,62 et 1,96 respectivement, par rapport au groupe témoin.	Inhibition de P-gp intestinale plutôt que de CYP3A ; modification des cinétiques d'absorption et d'excrétion biliaire.	(Qiu <i>et al.</i> 2009)
	a) Étude clinique : 52 patients ayant subi une greffe rénale, traités par la ciclosporine (319±91 mg/j) et administration de 600 mg/j de berbérine pendant 3 mois, comparés à 52 patients sous ciclosporine seule (303±80 mg/j). b) Etude pharmacocinétique : 6 patients ayant subi une greffe rénale traités par la ciclosporine (6 mg/kg/j), avec administration de berbérine (600 mg/j) pendant 12 jours	a) Entre le début et la fin de traitement, augmentation de 88,9 % du taux de ciclosporine circulant chez les patients, recevant de la berbérine (contre 64,5 % dans le groupe témoin). b) La biodisponibilité de la ciclosporine est augmentée de 34,5 % en fin de protocole ; modification de T _{max} et C _{max} .	L'effet est attribué à l'inhibition du CYP3A4 par la berbérine dans le foie et/ou l'intestin grêle (Wu <i>et al.</i> 2005). L'effet inhibiteur de P-gp intestinale n'est pas exclu (Qiu <i>et al.</i> 2009).	(Wu <i>et al.</i> 2005)
Dextrométhorphan (30 mg)	Etude clinique : 18 volontaires sains ; berbérine 900 mg/j pendant 14 jours ; comparé à un placebo	Augmentation du taux circulant de dextrométhorphan ; ratio urinaire dextrométhorphan / détorphane (son métabolite) multiplié par 10.	Diminution d'activité du CYP2D6 (inhibition compétitive suggérée)	(Guo <i>et al.</i> 2012)
Digoxine	<i>In vivo</i> , rat, prétraitement avec la berbérine : administration unique 1 h avant l'administration de digoxine ; comparée à une administration répétée sur 2 semaines, voie intragastrique : berbérine 10, 30, 100 mg/kg p.c., 2 fois par jour (témoin négatif : eau) digoxine, 1 h après la dernière administration de berbérine : voie intragastrique, 0,05 mg/kg, comparée à la voie i.v. 0,03 mg/kg,	Par voie intragastrique, l'AUC ³⁴ de la digoxine était augmentée de 14 %, 33 %, 70 % et de 19 %, 23 %, 69 %, après administration unique ou répétée, aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg de berbérine. Une augmentation du T _{max} de la digoxine est observée après administration unique de berbérine. Une diminution de T _{max} est observée après deux semaines de traitement avec 30 et 100 mg/kg de berbérine.	Les modifications de transit et de la motilité gastro-intestinale pourraient être responsables de ces effets paradoxaux. L'inhibition de P-gp aurait un effet sur la pharmacocinétique de la digoxine.	(Qiu <i>et al.</i> 2009)
	<i>In vivo</i> , rat, voie orale, berbérine (30 ou 100 mg/kg p.c.)	Augmentation de l'AUC de la digoxine de 33 % et 70 %, respectivement.	Augmentation de la biodisponibilité de la digoxine par inhibition de la P-gp intestinale.	(Ju <i>et al.</i> 2011).
Kétoconazole	<i>In vivo</i> , rat, voie orale, co-administration orale de 60 mg/kg p.c. de berbérine avec 10 mg/kg p.c. de kétoconazole	Augmentation de l'AUC du kétoconazole de 215 % par rapport au kétoconazole seul. Augmentation de l'AUC de la berbérine de 173 % par rapport à la berbérine seule.	Inhibition du CYP proposée	(Zhou <i>et al.</i> 2012)

³⁴ AUC : Area under curve, aire sous la courbe, expression de la concentration plasmatique en fonction du temps.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0095 - Berbéline

Losartan	<i>In vivo</i> , rat, voie orale, prétraitement avec la berbérine à 20 mg/kg ; administration de losartan, voie orale, 10 mg/kg à 24h	Augmentation de la C _{max} (155 %) et de l'AUC (153 %) du losartan, par rapport à l'absence de prétraitement.	Inhibition du CYP3A4 et CYP2C9 proposée	(Li <i>et al.</i> 2016)
	Etude clinique : 18 volontaires sains ; berbérine 900 mg/j pendant 14 jours ; comparée à un placebo	Doublement du ratio urinaire losartan/E-3174 (métabolite).	Diminution d'activité du CYP2C9	(Guo <i>et al.</i> 2012)
Metformine	<i>In vivo</i> , rat, voie i.v., coadministration de 10 mg/kg p.c. de berbérine et de 2 mg/kg p.c de metformine	Augmentation de la concentration plasmatique initiale et diminution du volume de distribution et de la clairance systémique de la metformine.	Inhibition de l'activité de transport d'OCT1 et OCT2 (organic cation transporter 1 et 2)	(Kwon <i>et al.</i> 2015)
Midazolam	<i>In vivo</i> , rat, berbérine 20 à 100 mg/kg/j, 10 jours ; midazolam 20 mg/kg à J10 (ou rhodamine 123 à 5 mg/kg à J10)	Augmentation de la C _{max} et de l'AUC du midazolam de 63 % et 62 % à 100 mg/kg de berbérine. C _{max} augmentée de 49 % à 50 mg/kg de berbérine.	Inhibition du CYP3A. D'autre part, les auteurs identifient également une inhibition significative de P-gp avec un co-traitement avec la rhodamine 123.	(Xin <i>et al.</i> 2016)
	Etude clinique : 18 volontaires sains ; berbérine 900 mg/j pendant 14 jours ; comparée à un placebo (mêmes sujets, après 4 semaines d'élimination)	Augmentations de C _{max} , AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₁₂ du midazolam de 38 %, 40 % et 37 %, respectivement. T _{1/2} augmenté de 150 % ; diminution de la clairance de 27 %.	Diminution d'activité du CYP3A4	(Guo <i>et al.</i> 2012)
Oméprazole	Etude clinique : 18 volontaires sains ; berbérine 900 mg/j pendant 14 jours ; comparée à placebo	Pas d'effet	Pas d'inhibition du CYP2C19	(Guo <i>et al.</i> 2012)
Paclitaxel	<i>In vitro</i> , 6 lignées cancéreuses ; berbérine 32 μM, 24 h	Diminution de l'activité cytotoxique du paclitaxel	Modulation de l'expression de la P-gp 170	(Lin, Liu, Wu, <i>et al.</i> 1999)
Statines (simvastatine et atorvastatine)	<i>In vitro</i> , microsomes de rat, lignée HepG2 ; berbérine (10 μM) associée à la simvastatine ou l'atorvastatine (1-5 μM)	Augmentation de la concentration des statines par rapport à l'absence de traitement par la berbérine.	Effets inhibiteurs et répresseurs du CYP3A4 combinés.	(Feng <i>et al.</i> 2018)
Tacrolimus	Cas clinique, un patient adolescent traité par le tacrolimus pour un syndrome néphrotique, 600 mg de berbérine par jour	Augmentation du taux circulant du tacrolimus après l'administration de berbérine, avec accentuation de la toxicité rénale de ce médicament	Inhibition du CYP3A4 probable	(Hou, Han, et Fu 2013).

Des interactions à répercussions cliniques potentielles avec le tamoxifène et le vérapamil sont également rapportées (McKenna et Plotnikoff 2005, Shi *et al.* 2009). D'autre part, un possible déplacement par la berbérine de la warfarine et du thiopental de leurs sites de fixation aux protéines plasmatiques est rapporté chez la souris, avec un risque de toxicité accru (Tan *et al.* 2002).

Si les données expérimentales dans des modèles *in vitro* et *in vivo* sont discordantes, des éléments cliniques indiquent un risque, notamment, d'augmentation de la biodisponibilité et de la toxicité potentielle de médicaments à marge thérapeutique étroite et la perturbation de traitements pouvant avoir des répercussions sévères pour la santé des patients.

Des interactions pharmacodynamiques apparaissent également possibles :

- *In vitro*, des concentrations de berbérine de 1,25 à 5 μM diminuent significativement l'activité anticancéreuse du 5-fluorouracile et du paclitaxel, à la différence de doses élevées (> 10 μM). Ceci est également observé avec la camptothécine. Cet effet serait dû à une réponse au stress activée par la berbérine dans les cellules cancéreuses, lié à l'augmentation de l'activité des voies de signalisation MAPK/ERK1/2 et PI3K/AKT (Bao *et al.* 2015).
- Avec les macrolides (azithromycine, clarithromycine), l'administration de berbérine nécessite une surveillance étroite, en raison d'un risque de potentialisation de leur cardiotoxicité par des effets inhibiteurs cumulatifs des canaux hERG, avec un risque d'allongement du temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules (Zhi *et al.* 2015, Schramm *et al.* 2014). Un cas clinique d'effet cardiaque de la berbérine est rapporté en partie 3.7.
- *In vitro*, l'association de la berbérine et de la simvastatine ou de l'atorvastatine inhibe les canaux hERG de manière synergique, une interaction pharmacocinétique relative au CYP3A4 étant également observée (Feng *et al.* 2018).
- L'association de la berbérine avec des médicaments hypoglycémisants majore leurs effets chez l'Homme, induisant un risque d'hypoglycémie potentiel (Lan *et al.* 2015).

Au regard des nombreuses interactions médicamenteuses identifiées ci-dessus, la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine en association avec un traitement médicamenteux est déconseillée, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, et le cas échéant, elle doit être discutée avec un médecin ou un pharmacien.

3.9. Les plantes à berbérine considérées dans l'alimentation

Les fruits de *Berberis vulgaris*, nommés communément épine-vinette, sont utilisés en France pour la confection de confitures, de boissons rafraîchissantes et de liqueurs. Leur consommation reste cependant anecdotique car elle résulte d'une faible production locale issue de la cueillette (Chauvet 2018).

En Iran et dans les pays voisins, seules les baies mûres de différentes espèces de *Berberis* sont consommées. L'Iran est un important producteur et consommateur de ces baies séchées. Les fruits séchés sont principalement utilisés comme additif alimentaire dans les plats et ajoutés au riz. Les fruits mûrs sont également utilisés pour la production de gelées, sirops, confitures, sauces, jus, concentrés de fruits et boissons gazeuses (Alemardan *et al.* 2013).

La berbérine est présente dans toutes les parties des plantes du genre *Berberis* mais sa teneur dans les fruits reste toutefois inférieure à celle de racines et de tiges et très inférieure à celle des écorces.

Ce sont ces dernières qui sont utilisées pour la préparation de poudre ou d'extrait pour la formulation des compléments alimentaires (Imenshahidi et Hosseinzadeh 2016).

Certains fruits comme ceux de *Rollinia mucosa* (syn. *Annona mucosa*, Annonaceae) en Guyane, et de *Zanthoxylum* spp. (Rutaceae) en Afrique, contenant de la berbérine peuvent aussi être consommés dans les aires de productions (Lim 2016).

3.10. Les plantes à berbérine considérées dans les compléments alimentaires

Les plantes à berbérine actuellement autorisées dans les compléments alimentaires en France, en Belgique et en Italie sont indiquées dans le tableau ci-après. La berbérine est l'alcaloïde majoritaire dans la plante, sauf pour *Tinospora sinensis*. La berbérine est exceptionnellement décrite dans la littérature dans le pavot de Californie (*Eschscholzia californica* Cham.), mais reste généralement absente dans cette plante (European Medicines Agency 2015).

Tableau 6 : Plantes à berbérine autorisées dans les compléments alimentaires en France, Belgique ou Italie.

Nom scientifique	Parties utilisées	France*	Belgique**	Italie	Belfrit***	Monographie OMS	Pharmacopée Française
<i>Berberis aquifolium</i> Pursh.	Racine	X	X	X	X		
<i>Berberis aristata</i> DC.	Racine	X	X	X	X		
<i>Berberis vulgaris</i> L.	Racine	X	X	X	X	X	Liste A ³⁵ (écorce de racine)
<i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino	Racine	X	X	X	X	X	
<i>Coptis teeta</i> Wall.	Racine	X	X	X	X	X	Liste B ³⁶
<i>Coptis trifolia</i> (L.) Salisb.	Rhizome	X	X	X	X	X	
<i>Coscinium fenestratum</i> (Goetgh.) Colebr.	Racine	X	X	X	X		
<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Racine / rhizome	X	X	X		X	Liste A
<i>Jateorhiza palmata</i> (Lam.) Miers syn. <i>Menispermum palmatum</i> Lam.	Racine	X	X		X		Liste B
<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.	Ecorce	X	X	X	X	X	
<i>Thalictrum flavum</i> L.	Racines	X	X	X	X		
<i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr.	Racine, tige, feuille	X	X				

*Seul *Phellodendron amurense* est présent dans la liste de l'arrêté Plantes, les autres plantes sont issues de la nouvelle liste de plantes du site de la DGCCRF parue en janvier 2019.

**La limite de 10 mg de berbérine par jour n'est pas indiquée pour *Tinospora sinensis*.

*** La liste Belfrit précise pour ces plantes que la teneur en alcaloïdes doit être déterminée.

³⁵ Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la pharmacopée française

³⁶ Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu dans la pharmacopée française.

Les compléments alimentaires contenant de la berbérine disponibles sur le marché français sont le plus souvent formulés avec des extraits standardisés de racines d'espèces de *Berberis* (*Berberis vulgaris* L. ou *Berberis aristata* DC.). Une extraction partielle de la base de données Télécicare présentée dans le tableau ci-après a été réalisée à partir du site de la DGCCRF³⁷.

Tableau 7 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la berbérine (source Télécicare, août 2018)

Composition*	Dose journalière recommandée	Informations indiquées par l'opérateur sur l'étiquette	Précautions d'emploi
Extrait sec de <i>Berberis aristata</i> et levure de riz rouge	500 mg/jour de chlorhydrate de berbérine	Maintenir un taux de cholestérol et de triglycérides normal.	Ne pas utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement. Ne pas dépasser la posologie quotidienne recommandée.
Extrait de racine de <i>Berberis aristata</i>	250 mg/jour de chlorhydrate de berbérine	Diabète de type 2 et surpoids	
Extrait de racines de <i>Berberis aristata</i>	1000 mg/jour de berbérine	Maintien d'une glycémie normale	
Extrait de <i>Berberis aristata</i>	500 à 1000 mg/jour de berbérine	Aide à contrôler le taux de triglycérides et la glycémie	Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et chez l'enfant de moins de 6 ans
Extrait de racines de <i>Berberis vulgaris</i> standardisé et concentré à 80 % de berbérine	900 mg/jour de berbérine	Glycémie	Ne pas dépasser la dose journalière recommandée et tenir hors de portée des enfants. Usage déconseillé pendant la grossesse. Prendre un avis médical en cas d'allaitement
Extrait standardisé de racines de <i>Berberis vulgaris</i>	500 mg/jour de berbérine	-	Réservé aux adultes et adolescents.
Berberine 97 % (<i>Berberis aristata</i>)	516 mg/jour de berbérine	-	-
Extrait sec de racines de <i>Berberis vulgaris</i>	1125 mg/jour de berbérine	Maintien glycémie normale et lipides	Déconseillé chez les femmes enceintes en raison de la présence d'alcaloïdes isoquinoléiques. Consulter votre médecin ou votre pharmacien en cas d'usage concomitant de traitement contre le diabète.
Extrait de <i>Berberis vulgaris</i>	1200 mg/jour de berbérine	Soutien du métabolisme glucidique	-

*Le mode d'obtention des extraits et le degré de pureté ne sont pas disponibles.

Les doses journalières de berbérine recommandées par les opérateurs dans les compléments alimentaires sont comprises entre 250 et 1200 mg (sans précision du type de sel). Ces doses sont comparables aux doses testées dans les études cliniques analysées précédemment et pour lesquelles une activité pharmacologique est observée.

En l'absence de données disponibles sur les formulations des compléments alimentaires contenant de la berbérine, il existe une incertitude sur la dose d'exposition à la berbérine et ses potentiels effets pharmacologiques. D'autre part, certains compléments alimentaires contiennent des mélanges de berbérine et de poudre de plante, sans préciser la dose de berbérine totale.

³⁷ <https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr/>

De plus, ces compléments alimentaires sont présentés avec des informations portant sur le « maintien d'une glycémie normale » ou le « contrôle des taux sanguins en cholestérol et en triglycérides ». Il convient de rappeler que les alcaloïdes isoquinoléiques ou les plantes en contenant ne sont pas inscrits sur la liste des substances ou denrées pour lesquelles des allégations de santé sont autorisées dans le Règlement (UE) n°432/2012 de la Commission.

Des restrictions d'utilisation de ces produits sont parfois précisées lors de leur déclaration et concernent principalement les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et adolescents, ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses.

Par ailleurs, en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), *Hydrastis canadensis* est la plante la plus couramment utilisée dans les compléments alimentaires contenant de la berbérine (Barnes, Bloom, et Nahin 2008). Dans ce contexte, il convient de noter que d'autres substances telles que d'autres alcaloïdes isoquinoléiques pour *Hydrastis canadensis* et *Tinospora sinensis*, ou des dérivés terpéniques furaniques pour *Tinospora sinensis*, doivent être prises en compte dans l'évaluation des risques liée à leur consommation.

Des teneurs en berbérine et analogues dans les parties de plantes utilisées dans les compléments alimentaires sont indiquées pour information dans le tableau ci-après.

Tableau 8 : Teneurs en berbérine et en ses analogues dans les parties de plantes rencontrées dans des compléments alimentaires

Nom scientifique	Parties utilisées	Teneur en alcaloïdes	Références
<i>Berberis aquifolium</i> Pursh. syn : <i>Mahonia aquifolium</i> (Pursh) Nutt.	Racine	Berbérine : 0,5 - 6 % Alcaloïdes totaux exprimés en berbérine > 1 % (« Mahonia pour préparations homéopathiques »)	Pharmacopée française en vigueur (Bruneton 2016) (OMS 2009)
<i>Berberis aristata</i> DC.	Racine	Berbérine > 1 %	Herbal Medicines Compendium (https://hmc.usp.org)
<i>Berberis vulgaris</i> L.	Racine	Berbérine (4,5 %), magnoflorine (2,1 %), berbamine (0,6–1,2 %), columbamine (0,3 %), jatrorrhizine (0,4 %) Alcaloïdes totaux exprimés en berbérine > 2 % (« Epine-vinette pour préparations homéopathiques »)	Pharmacopée française (OMS 2009)
<i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino	Racine	Berbérine 7-9 %, palmatine 0,4-0,6 % ; coptisine 0,4-0,6 %	(OMS 1999)
<i>Coptis teeta</i> Wall. (<i>Coptis chinensis</i> Franch.)	Racine	Berbérine : 5-7 %; palmatine : 1-4 % ; coptisine : 0,8-2 %; berbérastine : 1 %	(OMS 1999)
<i>Coptis trifolia</i> (L.) Salisb.	Rhizome	Berbérine : 4-8 %	(OMS 1999)
<i>Coscinium fenestratum</i> (Goetgh.) Colebr.	Racine	Berbérine : 2-3,5 %	(Rojsanga et Gritsanapan 2005)
<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Racine / rhizome	Au minimum : hydrastine : 2,5 % ; berbérine : 3 % Alcaloïdes totaux : 2,5-6 % dont hydrastine (1,5-5 %), berbérine (0,5-4,5 %), canadine (0,5-1 %)	Pharmacopée européenne en vigueur (OMS 2007)
<i>Jateorhiza palmata</i> (Lam.) Miers syn. <i>Menispermum palmatum</i>	Racine	Présence de berbérine, palmatine	(Sturm et Stuppner 1998)
<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.	Ecorce	Berbérine (1,2 à 4,75 %) ; magnoflorine (1,1 %), palmatine (1,2%), jatrorrhizine (0,5 %)	(OMS 2009)
<i>Thalictrum flavum</i> L.	Racines	Berbérine : environ 0,5 %	(Ropivia <i>et al.</i> 2010)
<i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr.	Racine, tige, feuille	Plante entière : palmatine : 0,17 %, jatrorrhizine : 0,15 %, berbérine présente, magnoflorine : 0,05 %, autres alcaloïdes isoquinoléiques	(Bajpai <i>et al.</i> 2016)

3.11. Les plantes à berbérine considérées en médecine traditionnelle

Plusieurs espèces riches en berbérine, notamment des plantes du genre *Berberis* ou du genre *Coptis*, répertoriées dans les compléments alimentaires en Europe, sont d'emploi courant en médecine traditionnelle chinoise et ayurvédique, et inscrites aux pharmacopées chinoise et indienne. Elles sont majoritairement employées sous forme d'extraits aqueux pour traiter la diarrhée, mais également le diabète, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie (Guo *et al.* 2012). Les doses journalières usuelles décrites pour les plantes à berbérine, en médecine traditionnelle chinoise (Hempfen et Fischer 2007) ou par l'OMS (OMS 1999, 2009), sont d'environ 10 g de plantes par jour (ou l'équivalent en extrait de plantes), soit de 500 à 700 mg par jour de berbérine et de ses analogues (tableau 8).

Phellodendron amurense Rupr. fait partie des cinquante plantes fondamentales de la médecine traditionnelle chinoise, pour un usage oral dans le traitement des douleurs abdominales, de la diarrhée, des gastro-entérites et des infections du tractus urinaire. Elle bénéficie d'une monographie OMS (OMS 2009).

Hydrastis canadensis était utilisé par les Indiens d'Amérique du Nord dans de nombreuses indications (tonique amer, troubles gastro-intestinaux, affections cutanées, tumeurs, tuberculose, maux de gorge, inflammation des yeux) et bénéficie d'une monographie Escop (troubles

dyspeptiques, adjuvant des dysménorrhées et des ménorragies, sur la base de la tradition) (ESCOMP 2013). La pharmacopée américaine estime que les racines séchées et les rhizomes d'*Hydrastis canadensis* contiennent au moins 2,5 % de berbérine et 2 % d'hydrastine qui est un alcaloïde phtalyloquinoléique (Pengelly 2012). Pour la pharmacopée européenne, elles contiennent au moins 3 % de berbérine et 2,5 % d'hydrastine. L'*Hydrastis* (poudre de rhizome et extraits) est inscrit dans la liste de l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine³⁸ (JORF 1990).

Un médicament de phytothérapie (Climaxol®) contenant de l'*Hydrastis* (extrait alcoolique) est disponible pour le traitement des troubles de la circulation veineuse.

3.12. Risques liés à la consommation de denrées alimentaires contenant de la berbérine

En raison de nombreuses activités pharmacologiques identifiées et des données des vigilances, la consommation de denrées alimentaires (aliments sous différentes formes et compléments alimentaires) contenant de la berbérine ou des extraits de plantes à berbérine pourrait entraîner des risques pour la santé humaine.

- **Pour la population générale**

Au regard des études cliniques et des effets indésirables observés, un risque d'hypoglycémie lié à la consommation de plantes ou préparations à base de plantes à berbérine a été identifié. De plus, sur la base des données cliniques, un risque d'hypotension n'est pas exclu (Lan *et al.* 2015).

- **Pour les femmes enceintes et allaitantes, et pour les nourrissons**

Des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence un risque d'exacerbation des contractions utérines lié à la consommation de plantes à berbérine (McKenna et Plotnikoff 2005). L'OMS déconseille l'emploi des plantes à berbérine aux femmes enceintes en raison de ces effets (OMS 2009). Par ailleurs, l'ANSM a signalé en 2015 à la DGCCRF que les plantes à berbérine pouvaient augmenter les contractions utérines. Un avertissement à destination des femmes enceintes figure dans l'arrêté « Plantes ».

La berbérine pourrait passer dans le lait maternel, il n'est donc pas recommandé de l'utiliser pendant l'allaitement (Kumar *et al.* 2015). L'Escop déconseille l'usage d'*Hydrastis canadensis* pendant la grossesse et la lactation (ESCOMP 2013). L'OMS déconseille également l'usage de *Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis* et *Hydrastis canadensis* au cours de l'allaitement (OMS 2009, 2007, 1999).

La berbérine pourrait passer la barrière placentaire, des suspicions de toxicité étant suggérées pour l'exposition *in utero* (Kumar *et al.* 2015). En cas d'exposition prénatale, ou chez le nourrisson lors de l'allaitement, la berbérine semble présenter un risque, en raison d'un déplacement de la bilirubine libre (Chan 1993). Des cas de jaunisse au cours de la première semaine de vie et d'atteinte neurologique du nourrisson sont associés à la prise de *Rhizoma coptidis* au cours de la grossesse. Une étude montre une hémolyse de globules rouges isolés chez des patients déficients en G6PD³⁹ lors d'un traitement *in vitro* avec un extrait de *Rhizoma coptidis* (Ho, Goh, et Zhang 2014).

Des préparations à base de plantes contenant de la berbérine, notamment *Rhizoma coptidis* et *Cortex phellodendri*, ont été retirées du marché et interdites d'importation à Singapour de 1978 à 2012, en raison de l'implication supposée de la berbérine dans l'exacerbation d'ictères, d'anémies hémolytiques et de kernictères chez des nouveau-nés présentant un déficit potentiel en G6PD (Linn *et al.* 2012). Une étude réalisée sur plus de mille nourrissons ne montre cependant pas de

³⁸ Quantité maximale de substance remise au public : 20 g de poudre de rhizome, 8 g d'extrait sec.

³⁹ G6PD : glucose-6-phosphate deshydrogénase

différence d'incidence de jaunisse entre l'exposition à des plantes de médecine traditionnelle chinoise, dont des plantes à berbérine, et l'absence d'exposition (Ho, Goh, et Zhang 2014).

D'autre part, des données épidémiologiques suggèrent une embryotoxicité liée aux *Coptis* spp. sur plus de 14500 naissances suivies à Taïwan. Une forte prévalence de malformations du système nerveux est notamment relevée (3 %), potentiellement associée avec la prise de *Rhizoma coptidis* (consommation chez 1,5 % des femmes enceintes) et d'autres plantes au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (Chuang *et al.* 2006). Ces effets ne sont cependant pas formellement associés à la berbérine.

Les données de toxicité pour la reproduction et le développement de la berbérine et des extraits d'*Hydrastis canadensis* ont montré une toxicité maternelle (Jahnke *et al.* 2006), embryo-fœtale et de tératogénèse (National Toxicology Program 2002, 2003).

- **Pour la population présentant des troubles cardiaques (hors interactions médicamenteuses)**

L'OMS déconseille également l'utilisation de berberis, hydrastis et coptis pour les personnes hypertendues et ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires (OMS 2009, 2007, 1999).

Un extrait de *Rhizoma coptidis* montre une cardiotoxicité de manière temps- et dose-dépendante dans un modèle⁴⁰ *in vitro* utilisé par la FDA pour l'évaluation de la cardiotoxicité des médicaments. D'autres alcaloïdes, constituant la préparation, comme la palmatine, ont également montré une cardiotoxicité dans ce modèle (Zhang *et al.* 2018).

La berbérine peut conduire à une cardiotoxicité, avec une bradycardie fonctionnelle. Un accident a été relevé en clinique chez un patient consommant de la berbérine pour le contrôle de sa cholestérolémie (Cannillo *et al.* 2013).

Par sa capacité à inhiber le canal potassique hERG, cible de nombreux médicaments antiarythmiques, la berbérine peut également induire une cardiotoxicité (Yu *et al.* 2017).

Enfin, des risques d'interactions médicamenteuses (Feng *et al.* 2018) sont nombreux (cf. partie 3.8).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GT « PLANTES » ET DU CES « NUTRITION HUMAINE »

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. C'est le cas des plantes à berbérine pour lesquelles l'utilisation dans les compléments alimentaires n'est pas recommandée ou autorisée dans certains pays européens.

Considérant la faible teneur en berbérine dans les fruits d'épine-vinette (*Berberis vulgaris*) et leur très faible niveau de consommation en France, le GT et le CES estiment que cette source d'exposition à la berbérine est actuellement négligeable au regard de la consommation de compléments alimentaires.

Il convient de noter que pour certaines plantes, d'autres substances telles que d'autres alcaloïdes isoquinoléiques (pour *Tinospora sinensis* et *Hydrastis canadensis*) ou des dérivés terpéniques furaniques (pour *Tinospora sinensis*), doivent être prises en compte dans l'évaluation des risques liés à leur consommation.

Au regard des données cliniques et bibliographiques disponibles, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » considèrent que :

⁴⁰ Le modèle RTCA Real-time cellular analysis

- la dose minimale de berbérine de 400 mg/jour utilisée à des fins thérapeutiques ne permet pas d'exclure que des doses inférieures puissent avoir des mêmes effets ;
- des effets indésirables liés à la berbérine sont observés lors d'une administration par voie orale de berbérine à partir d'une dose journalière de 600 mg chez l'adulte.

De plus, les données de composition disponibles sur les formulations des compléments alimentaires contenant de la berbérine étant insuffisantes, il existe une incertitude sur la dose d'exposition à la berbérine et ses potentiels effets liés à l'emploi de compléments alimentaires. Les doses journalières recommandées de berbérine par les opérateurs dans les compléments alimentaires sont néanmoins comparables aux doses testées dans les études cliniques et pour lesquelles une activité pharmacologique a été rapportée.

Concernant la dose journalière en alcaloïdes isoquinoléiques de 10 mg (exprimés en équivalent berbérine) fixée par les autorités belges pour les compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » considèrent qu'aucune étude disponible ne permet d'exclure ces produits du champ du médicament.

Les données toxicologiques disponibles ont permis au CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) de construire et proposer pour la berbérine une valeur toxicologique indicative (VTi) de 1,7 µg/kg p.c./jour. Pour un individu de 60 kg, la dose journalière maximale de berbérine serait de 0,1 mg.

Le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » estiment que la consommation de compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine peut entraîner des risques de troubles gastro-intestinaux, d'hypoglycémie et d'hypotension.

Des données toxicologiques, mécanistiques et cliniques sur la berbérine permettent d'identifier des populations sensibles pour lesquelles le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » estiment qu'il y a un risque plus élevé lié à la consommation des compléments alimentaires et d'autres sources alimentaires contenant de la berbérine ou des extraits de plantes à berbérine. Ces populations sont :

- les femmes enceintes ou allaitantes ;
- les personnes diabétiques ;
- les personnes souffrant de troubles hépatiques ;
- les personnes souffrant de troubles cardiaques.

Malgré l'absence de données spécifiques, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » considèrent que le risque pourrait être aussi plus élevé chez les enfants et les adolescents.

Des interactions pharmacocinétiques sont identifiées entre la berbérine et les molécules suivantes : ciclosporine, dextrométorphane, digoxine, kétoconazole, losartan, metformine, midazolam, paclitaxel, statines (simvastatine et atorvastatine) et tacrolimus. De plus, un risque d'interaction est possible pour d'autres médicaments métabolisés notamment par les CYP2D6 et CYP3A4 ou substrats de P-gp, et pour tout médicament à marge thérapeutique étroite.

Des interactions pharmacodynamiques sont également possibles avec certains anticancéreux (5-fluorouracile, paclitaxel, camptothécine), des macrolides (azithromycine, clarithromycine), des statines et des hypoglycémifiants.

Au regard des larges et nombreuses interactions médicamenteuses identifiées, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » mettent en garde vis-à-vis de la consommation de compléments alimentaires contenant de la berbérine associée avec un traitement médicamenteux.

Par ailleurs, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » rappellent que les alcaloïdes isoquinoléiques et les plantes en contenant ne sont pas présents dans la liste des substances ou

denrées pour lesquelles des allégations de santé sont autorisées dans le Règlement (UE) n°432/2012 de la Commission.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Dans le cadre réglementaire propre aux compléments alimentaires, l'Anses a été saisie par la DGCCRF pour identifier les conditions les plus à même de garantir la sécurité d'emploi des compléments alimentaires à base de plantes ou préparations de plantes contenant de la berbérine.

L'agence endosse les conclusions et recommandations du groupe de travail « Plantes » (2016-2019) et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » (2018-2021).

La berbérine est un alcaloïde isoquinoléique qui est présent dans différentes plantes. Elle est connue pour présenter des actions pharmacologiques. Elles sont confirmées par la littérature pour des doses supérieures ou égales à 400 mg/j, et les experts n'excluent pas que des doses inférieures puissent avoir des telles actions. En particulier, la dose journalière de 10 mg d'alcaloïdes isoquinoléiques (exprimés en équivalent berbérine), fixée par les autorités belges pour séparer le champ des compléments alimentaires de celui des médicaments par fonction, ne trouve pas de justification scientifique. Aussi, l'Anses recommande que soit tout d'abord précisée la situation réglementaire pour les compléments commercialisés dont la consommation conduit à des doses dont il est patent qu'elles génèrent une action pharmacologique.

Par ailleurs et sur un plan réglementaire, l'Anses note qu'en l'absence d'allégation de santé autorisées au niveau européen, l'intérêt de la consommation de berbérine ou de plantes en contenant n'est à ce jour pas reconnu.

De plus, l'agence a constaté la grande hétérogénéité entre différents pays européens de la position réglementaire relative aux compléments alimentaires contenant de la berbérine (interdiction, limitation à 10 mg, restrictions pour certaines populations). Aussi, afin d'identifier les conditions d'emplois sûres, les experts ont procédé à une évaluation des données toxicologiques. La faible qualité des études toxicologiques disponibles ne permet que de proposer une valeur toxicologique indicative (VTi) de 1,7 µg/kg p.c./jour. L'Anses rappelle qu'une VTi est un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une valeur toxicologique de référence (VTR) mais pouvant néanmoins être utilisée à des fins de gestion temporaire des risques, dans l'attente de la détermination d'une VTR fondée sur des études toxicologiques de bonne qualité. Cette VTi correspond à une dose de 0,1 mg/j pour une personne de 60 kg, qui est vraisemblablement dépassée pour un grand nombre de compléments alimentaires sur le marché (cf. tableau n°7).

Aussi, en l'absence de données nouvelles, leur sécurité d'emploi ne peut être garantie. L'Anses recommande que des études toxicologiques suivant les lignes directrices de l'OCDE et menées sur la berbérine lui soient soumises afin qu'elle puisse dériver une VTR.

Indépendamment de la disponibilité de nouvelles données permettant de dériver une valeur sanitaire de référence plus robuste, l'Anses recommande aux femmes enceintes et allaitantes, aux personnes diabétiques et aux personnes présentant des troubles hépatiques ou cardiaques de s'abstenir de consommer des compléments alimentaires contenant de la berbérine, en raison des effets indésirables qu'ils pourraient rencontrer. En l'absence de données spécifiques, cette recommandation s'applique également aux enfants et aux adolescents.

De plus, l'Anses appelle également l'attention des professionnels de santé sur les nombreuses interactions médicamenteuses avec la berbérine, susceptibles de compromettre l'efficacité de certains traitements, notamment anticancéreux.

D'une manière générale, l'Anses recommande aux consommateurs de :

- éviter la consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires ou de compléments incluant de nombreux ingrédients,
- signaler la consommation de compléments alimentaires et des traitements médicamenteux concomitants à son médecin ou son pharmacien, en raison du risque d'interaction.

Enfin, l'Anses rappelle aux professionnels de santé et aux fabricants la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Compléments alimentaires, extraits de plantes, berbérine, diabète et dyslipidémie.

Food supplements, plant extracts, berberine, diabetes and dyslipidemia

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alemardan, A., W. Asadi, M. Rezaei, L. Tabrizi, et S. Mohammadi. 2013. "Cultivation of Iranian seedless barberry (*Berberis integerrima* 'Bidaneh'): A medicinal shrub." *Industrial Crops and Products* 50:276-287.
- Anses. 2017. "Guide d'élaboration de VTR de l'Anses. Rapport du Comité d'experts spécialisés "caractérisation des dangers et valeurs toxicologiques de référence". Anses (2017-SA-0016).
- Bajpai, V., A. Singh, P. Chandra, M. P. Negi, N. Kumar, et B. Kumar. 2016. "Analysis of phytochemical variations in dioecious *Tinospora cordifolia* stems using HPLC/QTOF MS/MS and UPLC/QqQLIT -MS/MS." *Phytochem Anal* 27 (2):92-9. doi: 10.1002/pca.2601.
- Bao, J., B. Huang, L. Zou, S. Chen, C. Zhang, Y. Zhang, M. Chen, J. B. Wan, H. Su, Y. Wang, et C. He. 2015. "Hormetic Effect of Berberine Attenuates the Anticancer Activity of Chemotherapeutic Agents." *PLoS One* 10 (9):e0139298. doi: 10.1371/journal.pone.0139298.
- Barnes, P. M., B. Bloom, et R. L. Nahin. 2008. "Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007." *Natl Health Stat Report* (12):1-23.
- Bruneton, J. 2016. "Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. ." *Lavoisier. Tec & Doc*.
- Budeyri Gokgoz, N., F. G. Avci, K. K. Yoneten, B. Alaybeyoglu, E. Ozkirimli, N. A. Sayar, D. Kazan, et B. Sariyar Akbulut. 2017. "Response of *Escherichia coli* to Prolonged

- Berberine Exposure." *Microb Drug Resist* 23 (5):531-544. doi: 10.1089/mdr.2016.0063.
- Cameron, J., T. Ranheim, M. A. Kulseth, T. P. Leren, et K. E. Berge. 2008. "Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells." *Atherosclerosis* 201 (2):266-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.004.
- Cannillo, M., S. Frea, C. Fornengo, E. Toso, G. Mercurio, S. Battista, et F. Gaita. 2013. "Berberine behind the thriller of marked symptomatic bradycardia." *World J Cardiol* 5 (7):261-4. doi: 10.4330/wjc.v5.i7.261.
- Chan, E. 1993. "Displacement of bilirubin from albumin by berberine." *Biol Neonate* 63 (4):201-8. doi: 10.1159/000243932.
- Chatterjee, P., et M. R. Franklin. 2003. "Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components." *Drug Metab Dispos* 31 (11):1391-7. doi: 10.1124/dmd.31.11.1391.
- Chatuphonprasert, W., N. Nemoto, T. Sakuma, et K. Jarukamjorn. 2012. "Modulations of cytochrome P450 expression in diabetic mice by berberine." *Chem Biol Interact* 196 (1-2):23-9. doi: 10.1016/j.cbi.2012.01.006.
- Chauvet, M. 2018. "Encyclopédie des plantes alimentaires."
- Chen, C. M., et H. C. Chang. 1995. "Determination of berberine in plasma, urine and bile by high-performance liquid chromatography." *J Chromatogr B Biomed Appl* 665 (1):117-23.
- Chen, C., Z. Yu, Y. Li, J. Fichna, et M. Storr. 2014. "Effects of berberine in the gastrointestinal tract - a review of actions and therapeutic implications." *Am J Chin Med* 42 (5):1053-70. doi: 10.1142/S0192415X14500669.
- Chen, S., L. Wan, L. Couch, H. Lin, Y. Li, V. N. Dobrovolsky, N. Mei, et L. Guo. 2013. "Mechanism study of goldenseal-associated DNA damage." *Toxicol Lett* 221 (1):64-72. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.05.641.
- Chen, W., Y. Q. Miao, D. J. Fan, S. S. Yang, X. Lin, L. K. Meng, et X. Tang. 2011. "Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats." *AAPS PharmSciTech* 12 (2):705-11. doi: 10.1208/s12249-011-9632-z.
- Chu, M., R. Ding, Z. Y. Chu, M. B. Zhang, X. Y. Liu, S. H. Xie, Y. J. Zhai, et Y. D. Wang. 2014. "Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor." *BMC Complement Altern Med* 14:89. doi: 10.1186/1472-6882-14-89.
- Chu, M., M. B. Zhang, Y. C. Liu, J. R. Kang, Z. Y. Chu, K. L. Yin, L. Y. Ding, R. Ding, R. X. Xiao, Y. N. Yin, X. Y. Liu, et Y. D. Wang. 2016. "Role of Berberine in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections." *Sci Rep* 6:24748. doi: 10.1038/srep24748.
- Chuang, C. H., P. Doyle, J. D. Wang, P. J. Chang, J. N. Lai, et P. C. Chen. 2006. "Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study." *Drug Saf* 29 (6):537-48. doi: 10.2165/00002018-200629060-00007.
- Dong, H., Y. Zhao, L. Zhao, et F. Lu. 2013. "The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Planta Med* 79 (6):437-46. doi: 10.1055/s-0032-1328321.
- Dunnick, J. K., B. Singh, A. Nyska, J. Peckham, G. E. Kissling, et J. M. Sanders. 2011. "Investigating the potential for toxicity from long-term use of the herbal products, goldenseal and milk thistle." *Toxicol Pathol* 39 (2):398-409. doi: 10.1177/0192623310394211.

- ESCOP, European scientific cooperative on phytotherapy. 2013. "Hydrastis rhizoma (Goldenseal rhizome)."
- European Medicines Agency, EMA. 2015. "Assessment report on *Eschscholzia californica* Cham., herba." *EMA/HMPC/680375/2013*.
- FDA. 2017. "FDA Briefing document. Pharmacy compounding advisory committee (PCAC) meeting (May 8-9, 2017)." (Case 6 : Report #130779 (6/16/2010)):26-27.
- Feng, P., L. Zhao, F. Guo, B. Zhang, L. Fang, G. Zhan, X. Xu, Q. Fang, Z. Liang, et B. Li. 2018. "The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibition of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins." *Chem Biol Interact* 293:115-123. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.022.
- Guo, Y., Y. Chen, Z. R. Tan, C. D. Klaassen, et H. H. Zhou. 2012. "Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans." *Eur J Clin Pharmacol* 68 (2):213-7. doi: 10.1007/s00228-011-1108-2.
- Guo, Y., C. Pope, X. Cheng, H. Zhou, et C. D. Klaassen. 2011. "Dose-response of berberine on hepatic cytochromes P450 mRNA expression and activities in mice." *J Ethnopharmacol* 138 (1):111-8. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.058.
- Gupta, S. C., S. K. Prasad, et B.B. Aggarwal. 2016. "Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 928:27-47.
- Gupte, S. 1975. "Use of berberine in treatment of giardiasis." *Am J Dis Child* 129 (7):866.
- Gurley, B. J., S. F. Gardner, M. A. Hubbard, D. K. Williams, W. B. Gentry, I. A. Khan, et A. Shah. 2005. "In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes." *Clin Pharmacol Ther* 77 (5):415-26. doi: 10.1016/j.clpt.2005.01.009.
- Gurley, B. J., A. Swain, M. A. Hubbard, D. K. Williams, G. Barone, F. Hartsfield, Y. Tong, D. J. Carrier, S. Cheboyina, et S. K. Battu. 2008. "Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea." *Mol Nutr Food Res* 52 (7):755-63. doi: 10.1002/mnfr.200600300.
- Haginiwa, J., et M. Harada. 1962. "[Pharmacological studies on crude drugs. V. Comparison of berberine type alkaloid-containing plants on their components and several pharmacological actions]." *Yakugaku Zasshi* 82:726-31.
- Hempen, C-H., et T. Fischer. 2007. "Leitfaden chinesische Phytotherapie."
- Ho, C. E., Y. L. Goh, et C. Zhang. 2014. "From prejudice to evidence: the case of rhizoma coptidis in singapore." *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:871720. doi: 10.1155/2014/871720.
- Hou, Q., W. Han, et X. Fu. 2013. "Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and berberine in a child with idiopathic nephrotic syndrome." *Eur J Clin Pharmacol* 69 (10):1861-2. doi: 10.1007/s00228-013-1537-1.
- Hunter, P. M., et R. A. Hegele. 2017. "Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia." *Nat Rev Endocrinol* 13 (5):278-288. doi: 10.1038/nrendo.2016.210.
- Imenshahidi, M., et H. Hosseinzadeh. 2016. "Berberis Vulgaris and Berberine: An Update Review." *Phytother Res* 30 (11):1745-1764. doi: 10.1002/ptr.5693.
- International Agency for Cancer Research, IARC. 2016. "Some drugs and herbal products." *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 108:73 - 90.
- Jahnke, G. D., C. J. Price, M. C. Marr, C. B. Myers, et J. D. George. 2006. "Developmental toxicity evaluation of berberine in rats and mice." *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77 (3):195-206. doi: 10.1002/bdrb.20075.

- Jantova, S., S. Letasiova, V. Brezova, L. Cipak, et J. Labaj. 2006. "Photochemical and phototoxic activity of berberine on murine fibroblast NIH-3T3 and Ehrlich ascites carcinoma cells." *J Photochem Photobiol B* 85 (3):163-76. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2006.07.001.
- JORF. 1990. "Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. NOR: SPSM9000503A, JORF n°130 du 7 juin 1990 page 6681."
- Joshi, P. V., A. A. Shirkhedkar, K. Prakash, et V. L. Maheshwari. 2011. "Antidiarrheal activity, chemical and toxicity profile of *Berberis aristata*." *Pharm Biol* 49 (1):94-100. doi: 10.3109/13880209.2010.500295.
- Ju, J., J. Li, Q. Lin, et H. Xu. 2018. "Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *Phytomedicine* 50:25-34. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.212.
- Ju, Y., W. Qiu, X. Jiang, et C. Liu. 2011. "[Effect of berberine on pharmacokinetics of digoxin after oral administration to rats]." *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 36 (7):918-21.
- Khin, M. U., Wai Nyunt Nyunt, Khin Myo, Khin Mu Mu, U. Tin, et Toe Thane. 1985. "Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea." *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (6468):587-9.
- Kong, W., J. Wei, P. Abidi, M. Lin, S. Inaba, C. Li, Y. Wang, Z. Wang, S. Si, H. Pan, S. Wang, J. Wu, Y. Wang, Z. Li, J. Liu, et J. D. Jiang. 2004. "Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins." *Nat Med* 10 (12):1344-51. doi: 10.1038/nm1135.
- Kumar, A., Ekavali, K. Chopra, M. Mukherjee, R. Pottabathini, et D. K. Dhull. 2015. "Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update." *Eur J Pharmacol* 761:288-97. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.068.
- Kwon, M., Y. A. Choi, M. K. Choi, et I. S. Song. 2015. "Organic cation transporter-mediated drug-drug interaction potential between berberine and metformin." *Arch Pharm Res* 38 (5):849-56. doi: 10.1007/s12272-014-0510-6.
- Lan, J., Y. Zhao, F. Dong, Z. Yan, W. Zheng, J. Fan, et G. Sun. 2015. "Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension." *J Ethnopharmacol* 161:69-81. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049.
- Lee, Y. S., W. S. Kim, K. H. Kim, M. J. Yoon, H. J. Cho, Y. Shen, J. M. Ye, C. H. Lee, W. K. Oh, C. T. Kim, C. Hohnen-Behrens, A. Gosby, E. W. Kraegen, D. E. James, et J. B. Kim. 2006. "Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states." *Diabetes* 55 (8):2256-64. doi: 10.2337/db06-0006.
- Li, H., L. Liu, L. Xie, D. Gan, et X. Jiang. 2016. "Effects of berberine on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats and its mechanism." *Pharm Biol* 54 (12):2886-2894. doi: 10.1080/13880209.2016.1190762.
- Li, Y., G. Ren, Y. X. Wang, W. J. Kong, P. Yang, Y. M. Wang, Y. H. Li, H. Yi, Z. R. Li, D. Q. Song, et J. D. Jiang. 2011. "Bioactivities of berberine metabolites after transformation through CYP450 isoenzymes." *J Transl Med* 9:62. doi: 10.1186/1479-5876-9-62.
- Lim, T.K. 2016. "Edible medicinal and non-medicinal plants." Volume 1, Fruits. doi: 10.1007/978-90-481-8661-7.
- Lin, H. L., T. Y. Liu, W. Y. Lui, et C. W. Chi. 1999. "Up-regulation of multidrug resistance transporter expression by berberine in human and murine hepatoma cells." *Cancer* 85 (9):1937-42.

- Lin, H. L., T. Y. Liu, C. W. Wu, et C. W. Chi. 1999. "Berberine modulates expression of mdr1 gene product and the responses of digestive track cancer cells to Paclitaxel." *Br J Cancer* 81 (3):416-22. doi: 10.1038/sj.bjc.6690710.
- Linn, Y. C., J. Lu, L. C. Lim, H. Sun, J. Sun, Y. Zhou, et H. S. Ng. 2012. "Berberine-induced haemolysis revisited: safety of *Rhizoma coptidis* and *Cortex phellodendri* in chronic haematological diseases." *Phytother Res* 26 (5):682-6. doi: 10.1002/ptr.3617.
- Liu, C. S., Y. R. Zheng, Y. F. Zhang, et X. Y. Long. 2016. "Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability." *Fitoterapia* 109:274-82. doi: 10.1016/j.fitote.2016.02.001.
- Liu, Y., H. Hao, H. Xie, H. Lv, C. Liu, et G. Wang. 2009. "Oxidative demethylenation and subsequent glucuronidation are the major metabolic pathways of berberine in rats." *J Pharm Sci* 98 (11):4391-401. doi: 10.1002/jps.21721.
- Liu, Y. T., H. P. Hao, H. G. Xie, L. Lai, Q. Wang, C. X. Liu, et G. J. Wang. 2010. "Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats." *Drug Metab Dispos* 38 (10):1779-84. doi: 10.1124/dmd.110.033936.
- Lu, S. S., Y. L. Yu, H. J. Zhu, X. D. Liu, L. Liu, Y. W. Liu, P. Wang, L. Xie, et G. J. Wang. 2009. "Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats." *J Endocrinol* 200 (2):159-65. doi: 10.1677/JOE-08-0419.
- Ma, J. Y., R. Feng, X. S. Tan, C. Ma, J. W. Shou, J. Fu, M. Huang, C. Y. He, S. N. Chen, Z. X. Zhao, W. Y. He, Y. Wang, et J. D. Jiang. 2013. "Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats." *J Pharm Sci* 102 (11):4181-92. doi: 10.1002/jps.23718.
- Marin-Neto, J. A., B. C. Maciel, A. L. Secches, et L. Gallo Junior. 1988. "Cardiovascular effects of berberine in patients with severe congestive heart failure." *Clin Cardiol* 11 (4):253-60.
- McKenna, D. J., et G. A. Plotnikoff. 2005. "Encyclopedia of dietary supplements." :297-308.
- Morgan, M., K. Bone, S. Mills, et J. McMillan. 2005. "The essential guide to herbal safety." *Elsevier Health Sciences (USA)*. Mills S, Bone K, editors:255-261.
- National Toxicology Program, NTP. 2002. "Final Study Report: Developmental Toxicity Evaluation for Goldenseal Root Powder (*Hydrastis canadensis*) Administered in the Feed to Swiss (CD-1®) Mice on Gestational Days 6 to 17." *RTI International, Research Triangle Park, NC* NTP Study No. TER-99-004.
- National Toxicology Program, NTP. 2003. "Final Study Report: Developmental Toxicity Evaluation for Goldenseal Root Powder (*Hydrastis canadensis*) Administered in the Feed to Sprague-Dawley (CD®) Rats on Gestational Days 6 to 20." *RTI International, Research Triangle Park, NC* NTP Study No. TER-98-008.
- National Toxicology Program, NTP. 2010. "NTP technical report on the toxicity and carcinogenesis studies of goldenseal root powder in F344/N rats and B6C3F1 mice." *National Toxicology Program* NTP TR 562, NIH Publication No 10-5903 (NIH Publication No 10-5903).
- Neag, M. A., A. Mocan, J. Echeverria, R. M. Pop, C. I. Bocsan, G. Crisan, et A. D. Buzoianu. 2018. "Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders." *Front Pharmacol* 9:557. doi: 10.3389/fphar.2018.00557.

- Ning, N., Y. Z. Wang, Z. Y. Zou, D. Z. Zhang, D. Z. Wang, et X. G. Li. 2015. "Pharmacological and safety evaluation of fibrous root of *Rhizoma Coptidis*." *Environ Toxicol Pharmacol* 39 (1):53-69. doi: 10.1016/j.etap.2014.11.006.
- O'Neil, Maryadele J. 1983. "The Merk Index."
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. 1999. "WHO monographs on selected medicinal plants (*Rhizoma coptidis*)."
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. 2007. "WHO monographs on selected medicinal plants (*Rhizoma Hydrastis*)." 3:194.
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. 2009. "WHO monographs on selected medicinal plants (*Berberis vulgaris* L.)." Vol. 4:30.
- Pan, G. Y., G. J. Wang, X. D. Liu, J. P. Fawcett, et Y. Y. Xie. 2002. "The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption." *Pharmacol Toxicol* 91 (4):193-7.
- Pasqual, M. S., C. P. Lauer, P. Moyna, et J. A. Henriques. 1993. "Genotoxicity of the isoquinoline alkaloid berberine in prokaryotic and eukaryotic organisms." *Mutat Res* 286 (2):243-52.
- Pengelly, A. 2012. "An appalachian plant monograph. Goldenseal : *Hydrastis canadensis* L."
- Pirillo, A., et A. L. Catapano. 2015. "Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies." *Atherosclerosis* 243 (2):449-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.032.
- Qiu, W., X. H. Jiang, C. X. Liu, Y. Ju, et J. X. Jin. 2009. "Effect of berberine on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A and P-gp." *Phytother Res* 23 (11):1553-8. doi: 10.1002/ptr.2808.
- Rabbani, G. H., T. Butler, J. Knight, S. C. Sanyal, et K. Alam. 1987. "Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*." *J Infect Dis* 155 (5):979-84.
- Rad, S. Z. K., M. Rameshrad, et H. Hosseinzadeh. 2017. "Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review." *Iran J Basic Med Sci* 20 (5):516-529. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8676.
- Rodriguez-Menchaca, A., T. Ferrer-Villada, J. Lara, D. Fernandez, R. A. Navarro-Polanco, et J. A. Sanchez-Chapula. 2006. "Block of HERG channels by berberine: mechanisms of voltage- and state-dependence probed with site-directed mutant channels." *J Cardiovasc Pharmacol* 47 (1):21-9.
- Rojsanga, P., et W. Gritsanapan. 2005. "Variation of Berberine Content in *Coscinium fenestratum* Stem in Thailand Market." *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences* 32 (3-4):66-70.
- Ropivia, J., S. Derbre, C. Rouger, F. Pagniez, P. Le Pape, et P. Richomme. 2010. "Isoquinolines from the roots of *Thalictrum flavum* L. and their evaluation as antiparasitic compounds." *Molecules* 15 (9):6476-84. doi: 10.3390/molecules15096476.
- Sabir, M., M. H. Akhter, et N. K. Bhide. 1978. "Further studies on pharmacology of berberine." *Indian J Physiol Pharmacol* 22 (1):9-23.
- Sack, R. B., et J. L. Froehlich. 1982. "Berberine inhibits intestinal secretory response of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins." *Infect Immun* 35 (2):471-5.
- Sakagami, H., M. Kobayashi, C. H. Chien, H. Kanegae, et M. Kawase. 2007. "Selective toxicity and type of cell death induced by various natural and synthetic compounds in oral squamous cell carcinoma." *In Vivo* 21 (2):311-20.
- Schramm, A., P. Saxena, J. Chlebik, L. Cahlikova, I. Baburin, S. Hering, et M. Hamburger. 2014. "Natural products as potential human ether-a-go-go-related gene channel

- inhibitors - screening of plant-derived alkaloids." *Planta Med* 80 (8-9):740-6. doi: 10.1055/s-0034-1368590.
- Shi, R., H. Zhou, Z. Liu, Y. Ma, T. Wang, Y. Liu, et C. Wang. 2009. "Influence of coptis Chinensis on pharmacokinetics of flavonoids after oral administration of radix Scutellariae in rats." *Biopharm Drug Dispos* 30 (7):398-410. doi: 10.1002/bdd.674.
- Singh, N., et B. Sharma. 2018. "Toxicological Effects of Berberine and Sanguinarine." *Front Mol Biosci* 5:21. doi: 10.3389/fmolb.2018.00021.
- Singh, S. P., et K. V. Sashidhara. 2017. "Lipid lowering agents of natural origin: An account of some promising chemotypes." *Eur J Med Chem* 140:331-348. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.020.
- Spinozzi, S., C. Colliva, C. Camborata, M. Roberti, C. Ianni, F. Neri, C. Calvarese, A. Lisotti, G. Mazzella, et A. Roda. 2014. "Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects." *J Nat Prod* 77 (4):766-72. doi: 10.1021/np400607k.
- Sturm, S., et H. Stuppner. 1998. "Analysis of isoquinoline alkaloids in medicinal plants by capillary electrophoresis-mass spectrometry." *Electrophoresis* 19 (16-17):3026-32. doi: 10.1002/elps.1150191639.
- Tan, X. S., J. Y. Ma, R. Feng, C. Ma, W. J. Chen, Y. P. Sun, J. Fu, M. Huang, C. Y. He, J. W. Shou, W. Y. He, Y. Wang, et J. D. Jiang. 2013. "Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats." *PLoS One* 8 (10):e77969. doi: 10.1371/journal.pone.0077969.
- Tan, Y., Q. Tang, B. R. Hu, et J. Z. Xiang. 2007. "Antioxidant properties of berberine on cultured rabbit corpus cavernosum smooth muscle cells injured by hydrogen peroxide." *Acta Pharmacol Sin* 28 (12):1914-8. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00705.x.
- Tan, Y. Z., Wu A. C., Tan B. Y., Wu J. H., Tang L. F., Li J. H., Li Y. X., et Zhang D. J. 2002. "Study on the interactions of berberine displace other drug from their plasma proteins binding sites." *Chinese Pharmacological Bulletin*:576-578.
- Tsai, P. L., et T. H. Tsai. 2004. "Hepatobiliary excretion of berberine." *Drug Metab Dispos* 32 (4):405-12. doi: 10.1124/dmd.32.4.405.
- Wang, X., H. J. Zhu, J. Munoz, B. J. Gurley, et J. S. Markowitz. 2015. "An ex vivo approach to botanical-drug interactions: a proof of concept study." *J Ethnopharmacol* 163:149-56. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.021.
- Wong, K. K. 1998. "Mechanism of the aortic relaxation induced by low concentrations of berberine." *Planta Med* 64 (8):756-7. doi: 10.1055/s-2006-957575.
- Wu, X., Q. Li, H. Xin, A. Yu, et M. Zhong. 2005. "Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study." *Eur J Clin Pharmacol* 61 (8):567-72. doi: 10.1007/s00228-005-0952-3.
- Xin, H. W., X. Tang, M. Ouyang, J. X. Zhong, et W. L. Li. 2016. "Effects of berberine on pharmacokinetics of midazolam and rhodamine 123 in rats in vivo." *Springerplus* 5:380. doi: 10.1186/s40064-016-2013-z.
- Yan, M., K. Zhang, Y. Shi, L. Feng, L. Lv, et B. Li. 2015. "Mechanism and pharmacological rescue of berberine-induced hERG channel deficiency." *Drug Des Devel Ther* 9:5737-47. doi: 10.2147/DDDT.S91561.
- Ye, M., S. Fu, R. Pi, et F. He. 2009. "Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research." *J Pharm Pharmacol* 61 (7):831-7. doi: 10.1211/jpp/61.07.0001.

- Yesilada, E., et E. Kupeli. 2002. "Berberis crataegina DC. root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats." *J Ethnopharmacol* 79 (2):237-48.
- Yi, J., X. Ye, D. Wang, K. He, Y. Yang, X. Liu, et X. Li. 2013. "Safety evaluation of main alkaloids from Rhizoma Coptidis." *J Ethnopharmacol* 145 (1):303-10. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.062.
- Yin, J., Z. Gao, D. Liu, Z. Liu, et J. Ye. 2008a. "Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294 (1):E148-56. doi: 10.1152/ajpendo.00211.2007.
- Yin, J., R. Hu, M. Chen, J. Tang, F. Li, Y. Yang, et J. Chen. 2002. "Effects of berberine on glucose metabolism in vitro." *Metabolism* 51 (11):1439-43.
- Yin, J., H. Xing, et J. Ye. 2008b. "Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus." *Metabolism* 57 (5):712-7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.013.
- Yu, D., L. Lv, L. Fang, B. Zhang, J. Wang, G. Zhan, L. Zhao, X. Zhao, et B. Li. 2017. "Inhibitory effects and mechanism of dihydroberberine on hERG channels expressed in HEK293 cells." *PLoS One* 12 (8):e0181823. doi: 10.1371/journal.pone.0181823.
- Zeng, X. H., X. J. Zeng, et Y. Y. Li. 2003. "Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy." *Am J Cardiol* 92 (2):173-6.
- Zhang, K., D. Zhi, T. Huang, Y. Gong, M. Yan, C. Liu, T. Wei, Z. Dong, B. Li, et B. Yang. 2014. "Berberine induces hERG channel deficiency through trafficking inhibition." *Cell Physiol Biochem* 34 (3):691-702. doi: 10.1159/000363034.
- Zhang, M. Y., Y. Y. Yu, S. F. Wang, Q. Zhang, H. W. Wu, J. Y. Wei, W. Yang, S. Y. Li, et H. J. Yang. 2018. "Cardiotoxicity evaluation of nine alkaloids from Rhizoma Coptis." *Hum Exp Toxicol* 37 (2):185-195. doi: 10.1177/0960327117695633.
- Zhang, W., Y. C. Xu, F. J. Guo, Y. Meng, et M. L. Li. 2008b. "Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus." *Chin Med J (Engl)* 121 (21):2124-8.
- Zhang, X., F. Qiu, J. Jiang, C. Gao, et Y. Tan. 2011. "Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jateorhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein." *Xenobiotica* 41 (4):290-6. doi: 10.3109/00498254.2010.529180.
- Zhang, Y., X. Li, D. Zou, W. Liu, J. Yang, N. Zhu, L. Huo, M. Wang, J. Hong, P. Wu, G. Ren, et G. Ning. 2008a. "Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine." *J Clin Endocrinol Metab* 93 (7):2559-65. doi: 10.1210/jc.2007-2404.
- Zhi, D., P. F. Feng, J. L. Sun, F. Guo, R. Zhang, X. Zhao, et B. X. Li. 2015. "The enhancement of cardiac toxicity by concomitant administration of Berberine and macrolides." *Eur J Pharm Sci* 76:149-55. doi: 10.1016/j.ejps.2015.05.009.
- Zhou, J. Y., S. W. Zhou, K. B. Zhang, J. L. Tang, L. X. Guang, Y. Ying, Y. Xu, L. Zhang, et D. D. Li. 2008. "Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats." *Biol Pharm Bull* 31 (6):1169-76.
- Zhou, Y., S. Cao, Y. Wang, P. Xu, J. Yan, W. Bin, F. Qiu, et N. Kang. 2014. "Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells." *Fitoterapia* 92:230-7. doi: 10.1016/j.fitote.2013.11.010.

Zhou, Y., P. He, A. Liu, L. Zhang, Y. Liu, et R. Dai. 2012. "Drug-drug interactions between ketoconazole and berberine in rats: pharmacokinetic effects benefit pharmacodynamic synergism." *Phytother Res* 26 (5):772-7. doi: 10.1002/ptr.3621.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « PLANTES » (2016-2019)

Président

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Hanh DUFAT – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Mohamed HADDAD – CR (IRD, Toulouse - Institut de Recherche et Développement) – Spécialité : pharmacognosie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

M. Serge MICHALET – MCU (Université Claude Bernard, Lyon I) – Spécialité : pharmacognosie

M. Claude MOULIS – Retraité, PUE – Spécialité : pharmacognosie

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Catherine VONTHRON-SENECHEAU – MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

RAPPORTEURS DU GT « PLANTES »

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

RAPPORTEUR TOXICOLOGUE

Mme Anne PLATEL – MCU (Université de Lille – Institut Pasteur) – Spécialité : toxicologie

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « NUTRITION HUMAINE » (2018-2021)

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRA, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Coordination et contribution scientifique auprès du CES VSR

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses

PARTICIPATION ANSES POUR L'UNITE D'EVALUATION DES RISQUES LIES A LA NUTRITION

Coordination scientifique

M. Youssef EL OUADRHIRI – Coordinateur scientifique, unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

M. Youssef EL OUADRHIRI – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif
Mme Virginie SADE – DER

