



Maisons-Alfort, le 13 décembre 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité d'un complément alimentaire à base de rhodiola, ainsi que des allégations relatives au stress et aux performances mentales qui lui sont associées

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 16 avril 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 avril 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation de la sécurité d'un complément alimentaire à base de Rhodiola, ainsi que des allégations relatives au stress et aux performances mentales qui lui sont associées.

Le complément alimentaire (CA) contient un extrait standardisé de *Rhodiola rosea* L. (ou rhodiola), dit SHR-5. Selon le pétitionnaire, ce CA est destiné aux « personnes voulant faire face aux menaces extérieures et au stress quotidien » et son principal effet revendiqué est une action sur le tonus intellectuel et sur la concentration, qualifié d' « adaptogène ». Le pétitionnaire propose les allégations suivantes :

- « Adapto-cébral est idéal en période d'examen ou d'effort intellectuel intense » ;
- « favorise la concentration et le tonus intellectuel grâce à ses extraits de Rhodiola SHR-5 » ;
- « cette plante, qui est l'un des plus puissants adaptogènes améliore la mémoire et les performances mentales » ;
- « Adapto-cébral sera également votre allié pour lutter contre le stress et les soucis du quotidien »
- « efficacité scientifiquement prouvée par de nombreuses études cliniques effectuées pour le compte ou sous la direction de Swedish Herbal Institute ».

La consommation prévue par le pétitionnaire est de 1 à 2 comprimés par jour, soit 185 à 370 mg d'extrait de rhodiola.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 27 septembre 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la plante utilisée

Identification et spécifications

Rhodiola rosea L. (*Crassulaceae*), également connue sous les noms *Sedum Rhodiola* DC. et *Sedum rosea* (L.) Scopoli, ou sous les appellations vulgaires orpin-odorant, sedum-odorant, orpin-rose et rhodiola, fait partie du genre *Rhodiola* et est également liée au genre *Sedum*.

Elle se développe naturellement dans les régions arctiques polaires.

Ses usages traditionnels relèvent de la médecine populaire dans des pays nordiques (Norvège, Suède, Russie, Estonie, Islande), à partir du 18^{ème} siècle. Un usage alimentaire (tiges et feuilles) est rapporté dans des populations Inuits en Alaska et au Canada, sans mention d'effets indésirables.

Le pétitionnaire indique que l'approvisionnement en rhodiola est assuré par une entreprise russe qui récolte la plante sur des sites sauvages dans 3 régions de l'Altaï. Les racines sont arrachées manuellement entre août et septembre puis triées, débarrassées des tiges et lavées. Aucun traitement phytosanitaire n'est appliqué.

Le pétitionnaire fournit la fiche des spécifications contrôlées sur les racines et les rhizomes qui concernent :

- l'aspect et l'odeur de la plante ;

- des critères d'identification macroscopique et microscopique ;
- le profil chimique en chromatographie couche mince (CCM) ;
- les taux en cendres (totales < 10 %, insolubles dans HCl < 5 %), en éléments étrangers (< 2 %) et en eau (< 15 %) ;
- le taux de salidroside : de 0,3 à 1,5 %.

La radioactivité des lots est également contrôlée, elle doit être inférieure à 300 Bq/kg.

Le pétitionnaire fournit des certificats d'analyse pour 3 lots.

L'Afssa estime que l'espèce utilisée par le pétitionnaire est bien identifiée à *Rhodiola rosea* L. Toutefois, le seuil d'humidité fixé à 15 % apparaît trop élevé pour assurer une conservation sans risque.

Sécurité

Les principaux constituants phytochimiques de la rhodiole sont les suivants :

- glycosides dits « rosavines » : rosavine, rosine, rosarine ;
- dérivés de phényléthanol : salidroside, tyrosol ;
- terpènes : rosiridol, rosaridine ;
- acide phénols : acides chlorogénique, hydroxycinnamique et gallique ;
- triterpènes : daucostérol, beta-sitostérol ;
- flavonoïdes.

Les propriétés physiologiques et pharmacologiques de la rhodiole sont attribuées à la présence de salidroside et des rosavines.

Les effets d'extraits titrés en salidroside ont été étudiés chez l'homme, par voie orale à des doses de l'ordre de 10 mg (Wagner *et al.*, 1994). Ce marqueur apparaît non toxique. De plus, étant polaire, ce composé est susceptible d'être extrait par des solutés hydroalcooliques.

Le pétitionnaire indique que la biodisponibilité, le taux d'absorption, la distribution et l'élimination du salidroside, du tyrosol, des rosavines ainsi que de l'extrait SHR-5 auraient été déterminés chez le rat. Le taux sanguin de tyrosol apparaîtrait maximal une heure après l'administration du glucoside pur, et avec l'extrait, la métabolisation serait plus lente. Les effets pharmacologiques du salidroside et du tyrosol seraient similaires à des doses de 20 et 50 mg/kg, qui sont très supérieures aux doses prévues chez l'homme.

L'Afssa note que les références citées par le pétitionnaire sont incomplètes et elles n'apparaissent pas dans des moteurs de recherche bibliographique.

Concernant le CA

Procédé de fabrication

L'extrait est obtenu par extraction hydroéthanolique à chaud, suivie d'une concentration et éventuellement d'une atomisation. L'éthanol est dit conforme à la pharmacopée européenne, il s'agit d'un alcool doublement rectifié, absolu, à 99,9 %. Le procédé de fabrication du comprimé est présenté, les étapes critiques, les instructions de contrôle et les procédures de nettoyage sont indiquées.

L'Afssa estime que les étapes du procédé de fabrication sont clairement présentées.

Composition

Chaque comprimé de 390 mg est composé de 144 mg d'extrait sec standardisé de *Rhodiola rosea* L. et d'excipients.

Les fiches techniques des constituants du CA sont jointes en annexe. Ces constituants sont conformes aux spécifications de la pharmacologie européenne.

Le produit fini est contrôlé sur les critères suivants :

- organoleptiques (odeur, saveur) ;
- cendres totales (< 4 %) ;
- cendres insolubles dans HCl (< 3 %) ;
- perte à la dessiccation (< 7 %) ;
- identification par CCM ;

- contamination microbienne ;
- caractères pharmacotechniques (masse moyenne, épaisseur, diamètre, dureté, durée de désintégration) ;
- teneurs en salidroside (> 2 mg par comprimé) et en extrait (145 mg).

Les résultats d'une étude de stabilité sont fournis.

L'Afssa juge les spécifications du produit fini satisfaisantes mais note qu'à une température de 25°C, la masse des comprimés, la perte à la dessiccation et le délai de désintégration ont tendance à augmenter au cours du temps. Ainsi, une mention concernant la température de conservation inférieure à 25°C devrait apparaître sur le conditionnement, ou un autre conditionnement assurant une meilleure stabilité devra être utilisé. De plus, la présence du méthylparahydrobenzoate, utilisé comme conservateur (E218), est à mentionner sur l'étiquetage.

Evaluation toxicologique des extraits de rhodiola

Le pétitionnaire présente les données de toxicologie suivantes :

- Toxicité aiguë

Une dose létale 50 % (DL₅₀) de 28,6 mL/kg de poids corporel (p.c.) a été déterminée chez le rat après injection sous-cutanée d'un extrait liquide à 2 % de salidroside (Kurkin *et al.*, 1985).

L'Afssa relève toutefois que cette donnée ne peut être extrapolée à l'extrait SHR-5 car le solvant et les conditions d'extraction de l'extrait utilisé ne sont pas décrits.

Le salidroside pur, à la dose de 1 g/kg p.c. par injection cutanée ne montre pas d'effet toxique chez la souris (Saratikov, 1977).

Des données cliniques montrent que des doses comprises entre 1,5 et 2 g d'un extrait de rhodiola à 2 % de rosavine peuvent entraîner par voie orale une augmentation de l'irritabilité et des insomnies sur plusieurs jours (Kelly, 2001).

La toxicité aiguë de l'extrait « SHI » (décrit par le pétitionnaire comme étant équivalent à l'extrait SHR-5 en suspension dans l'eau) a été étudiée chez le rat par voie orale (données non publiées). La DL₅₀ de cet extrait serait de 16,2 ± 0,86 g/kg p.c. chez les mâles et 17 ± 0,84 g/kg p.c. chez les femelles.

- Toxicité sub-aiguë

La toxicité sub-aiguë a été évaluée avec l'extrait SHI :

- sur des rats, avec des doses de 1 g/kg ; 1,7 g/kg (soit 10 % de la DL₅₀) et 3,4 g/kg (soit 20 % de la DL₅₀), aucun effet sur le comportement et l'apparence n'a été observé après 90 jours de traitement (Burgos and Hancke, 1991) ;
- sur des porcelets d'environ 13 kg, avec des doses de 1,142 g/kg ; 0,714 g/kg et 1,43 g/kg pendant 90 jours (Hancke, 1992), aucune modification hématologique, biochimique, de la masse corporelle, de l'apparence et du comportement et aucune altération du cœur, du foie, des poumons, des reins, des intestins et des gonades n'a été observée.

- Génotoxicité

La génotoxicité d'un extrait de rhodiola a été étudiée sur *Salmonella typhimurium* en présence de divers agents mutagènes. Aucun effet mutagénique n'a été observé, et au contraire, un effet anti-mutagénique aurait été décrit (Duhan, 1999).

- Cytotoxicité

Une étude de cytotoxicité a été menée *in vitro* avec un extrait de rhodiola et un extrait de *Panax ginseng* comme référence (Bjellin *et al.*, 1988). Un faible niveau de cytotoxicité a pu être noté, similaire dans les deux types d'extraits. Les données de cette étude sont toutefois approximatives.

- Toxicité sur la reproduction et le développement

L'Afssa relève qu'aucune donnée de tératogénicité n'est apportée par le pétitionnaire.

Concernant la justification des effets et des allégations revendiquées*Concernant l'effet « adaptogène »*

D'après la littérature, la notion d' « adaptogène » est définie à partir de 3 critères (Breckhman, 1980) :

- une action non spécifique, ciblée sur des facteurs perturbateurs dits « stressseurs » de différentes natures (physique, chimique ou biologique) ;
- une action de normalisation qui corrige la perturbation apportée par l'agent « stressseur » ;
- une action inoffensive sur les fonctions physiologique normales de l'organisme.

Cet effet se manifeste chez l'animal sur la résistance au froid, à la chaleur, à la pression atmosphérique, à un rayonnement, à la faim, à l'effort, à un stress physique et émotionnel. Sa quantification peut être faite par la mesure de paramètres biochimiques tels que :

- les teneurs sanguines en oxyde nitrique (NO), en cortisol, en hormone adrénocorticotropique (ACTH) et autres hormones ;
- les effets de donneur de NO, d'inhibiteur de NO synthase ;
- l'évolution d'ulcères induits par un stress ;
- la durée de l'effet d'un anesthésique ;

et d'une manière plus générale, par l'observation du comportement des animaux.

Toutefois, les études chez l'homme concernant l'effet « adaptogène » utilisent des paramètres plus difficiles à quantifier.

La rhodiola est utilisée en tant que stimulant, anti-stress et « adaptogène » depuis une quarantaine d'années. La plupart des travaux sur ces effets a été publié dans l'ex-URSS, et la majorité des études rapportées est ancienne et publiée en langue russe. Une revue de la littérature (Kelly, 2001) conclut à l'impossibilité de vérifier les allégations concernant les effets antidépresseurs, anticancers, cardioprotecteurs, et d'amélioration des propriétés du système nerveux central.

De même, De Bock (2004) rapporte des données de la littérature indiquant l'effet d'extraits de rhodiola sur la fatigue non spécifique et la capacité de travail mental, mais pour lesquelles la reproductibilité et la validité des tests utilisés ne semblent pas garanties.

Concernant les allégations

Pour justifier les allégations revendiquées, le pétitionnaire s'appuie sur plusieurs études cliniques contrôlées utilisant différents extraits de rhodiola :

- Spasov *et al.*, 2000 : étude randomisée en double aveugle, dans deux groupes de 20 candidats à des examens (âgés entre 17 et 19 ans), réalisée avec 50 mg de l'extrait SHR-5 ;
- Darbinyan *et al.*, 2000 : étude en double aveugle et en cross-over (3 fois 14 jours), dans deux groupes de 26 et 30 jeunes médecins en gardes nocturnes ; les doses utilisées sont de 174 mg d'extrait de rhodiola correspondant à 4,5 mg de salidroside ;
- Shevtov *et al.*, 2003 : étude randomisée en double aveugle sur les capacités mentales de 161 sujets âgés de 19 à 21 ans, recevant 185 mg de l'extrait « SHR-5 » ;
- Tusov, 1968 : étude en simple insu contre l'éleuthérocoque sur les capacités musculaires de 52 sujets sains âgés entre 18 et 24 ans recevant 150 mg/j d'un extrait de rhodiola non caractérisé et qu'il n'est pas possible de comparer à l'extrait utilisé par le pétitionnaire ;
- Komar *et al.*, 1981 : étude chez 254 volontaires répartis en 4 groupes (placebo, éleuthérocoque, extrait alcoolique de rhodiola et extrait sec de rhodiola) ;
- Aksenova *et al.*, 1968 : étude chez 46 volontaires sains, en simple insu, sur la stimulation de l'activité mentale (doses de 100 mg d'extrait et de 2,5 mg de salidroside).

Des études cliniques non contrôlées sont également présentées dans le dossier du pétitionnaire :

- Saratikov & Krasnov, 2004 : effet d'un extrait de rhodiola et du salidroside en solution aqueuse sur l'activité mentale de 234 sujets ;
- Metschervakova *et al.*, 1975 : étude chez 25 sujets asthéniques traités par des « gouttes » non caractérisées qu'il n'est pas possible de comparer à l'extrait utilisé par le pétitionnaire ;

- Krasik *et al.*, 1970 : effets chez 12 sujets asthéniques d'un extrait non caractérisé qu'il n'est pas possible de comparer à l'extrait utilisé par le pétitionnaire, sur la concentration et les céphalées.

Parmi ces travaux, seuls 3 (Darbinyan *et al.*, 2000 ; Spasov *et al.*, 2000 ; De Bock *et al.*, 2004) peuvent être retenus pour l'évaluation des allégations revendiquées. Les autres études utilisent des extraits non caractérisés et/ou des outils d'évaluation et de mesure non validés.

Dans l'étude de Darbinyan *et al.* (2000), les effets recherchés concernent l'attention, la vitesse de réaction à des stimuli visuels et auditifs, et la mémoire à court terme. Un index de fatigue (IF) est évalué à partir de la comparaison des performances entre avant et après le traitement.

Un effet bénéfique significatif de l'extrait est observé lors de la première période sur l'IF, mais cet effet ne persiste pas en seconde période de traitement.

Toutefois, plusieurs paramètres de l'étude (techniques statistiques utilisées, calcul de l'IF) manquent de précision pour considérer les résultats comme significatifs. L'effet antifatigue de l'extrait ne peut être considéré comme démontré.

Spasov *et al.* (2000) rapportent un effet significatif de l'extrait sur la variation de la fréquence cardiaque pendant un test physique, la précision des mouvements, l'auto-évaluation du bien-être général et l'évaluation de la fatigue mentale. Les résultats ne sont pas significatifs pour les épreuves relatives au travail intellectuel.

L'Afssa relève toutefois plusieurs imprécisions concernant les tests utilisés (évaluation de la fatigue mentale par un questionnaire non validé et auto-évaluation du bien-être général d'après un questionnaire non précisé), et juge les méthodes statistiques utilisées (test de Student) inappropriées pour ce type d'évaluation.

De Bock *et al.* (2004) montrent que la prise en aigu d'un extrait de rhodiole augmente significativement la performance aérobie (augmentation du VO₂ max, du volume d'expulsion de CO₂ et diminution du temps d'épuisement). En revanche, le traitement en aigu n'a aucun effet sur les performances mentales, et l'administration chronique de l'extrait pendant 4 semaines n'entraîne aucun effet sur les paramètres observés.

Concernant les capacités mentales, les auteurs admettent que cette étude ne permet pas d'affirmer que la consommation de rhodiole améliore la vigilance ou l'attention.

Ainsi, au vu des résultats de ces 3 études, l'Afssa estime que concernant les allégations :

- « Adapto-cébral est idéal en période d'examen ou d'effort intellectuel intense » : le mot « idéal » ne se rapporte à aucune propriété clairement définie. Son rapprochement avec les notions d'examen ou d'effort intellectuel laisse sous-entendre des effets sur les performances mentales ou le stress, mais sans les préciser ;
- « favorise la concentration et le tonus intellectuel grâce à ses extraits de Rhodiole SHR-5 » : la notion de « tonus intellectuel » est vague et celle de concentration peut se référer à différents paramètres (attention, vigilance, etc.) pour lesquels les résultats des études ne sont pas significatifs ;
- « cette plante, qui est l'un des plus puissants adaptogènes améliore la mémoire et les performances mentales » : les données présentées ne permettent pas de soutenir cette affirmation ;
- « Adapto-cébral sera également votre allié pour lutter contre le stress et les soucis du quotidien » : le stress est un phénomène mesuré par des méthodes validées (dosages sanguins standardisés, échelles validées). Les mesures présentées n'utilisent pas ces méthodes et ne permettent pas de soutenir cette affirmation ;
- « efficacité scientifiquement prouvée par de nombreuses études cliniques effectuées pour le compte ou sous la direction de Swedish Herbal Institute » : le terme « efficacité », sans précision du domaine concerné, est trop vague et le nombre d'études fiables réalisées avec l'extrait ne mérite pas le qualificatif de « nombreuses ».

Les 5 allégations proposées ne sont donc pas recevables en l'état.

Conclusion

Concernant la sécurité du produit, l'Afssa estime que l'espèce utilisée par le pétitionnaire est bien identifiée à *Rhodiola rosea* L. à travers le dossier présenté.

Le procédé de fabrication de l'extrait et celui du comprimé sont clairement présentés par le pétitionnaire, les spécifications de l'extrait et du comprimé sont satisfaisantes.

Toutefois, la sécurité du produit concernant sa tératogénicité n'est pas démontrée. Les données de cytotoxicité sont approximatives.

Par ailleurs, l'Afssa juge que le seuil d'humidité maximal fixé pour la rhodiola à 15 % est trop élevé pour assurer une conservation sans risque.

Enfin, il conviendra de mentionner sur l'étiquetage la présence du conservateur E218.

Concernant les allégations, l'Afssa estime que leur fondement scientifique est insuffisant, elles ne peuvent donc pas être acceptées en l'état.

Bibliographie

Aksenova R.A., Zotova M.I., Nekhoda M.F., Cherdyntsev S.G. (1968) Comparative characteristics of the stimulating and adaptogenic effects of *Rhodiola rosea* preparations. In: Stimulants of the central nervous system, Tomsk, Russia, pp 3-12.

Breckhman I.I. (1980) Man and biologically active substances, the effect of drugs, diet and pollution on health. Pergamon press Ltd., Oxford

Burgos and Hancke (1992) Subchronic toxicological study on SHI extract *Sedum rosea* in rats. Universidad Austral de Chile, Faculty of Veterinary Medicine, Institute of Pharmacology, Valdivia, Chile.

Darbinyan V., Kteyan A., Panossian A., Gabrielian E., Wilkman G., Wagner H. (2000) *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue – a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated lowdose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* 7(5):365-71.

De Brock K, Eijnde B.O., Ramaekers M., Hespel P. (2004) Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 14(3):298-307.

Duhan OM, Baryliak IR, Nester TI, Dvornyk AS, Kunakh VA (1999) The antimutagenic activity of biomass extracts from the cultured cells of medicinal plants in the Ames test. *Tsitol Genet* 33(6):19-25.

Hancke J. (1992) Subchronic toxicological study in pigs *Sedum rosea* (linné), Taubor Research.

Kelly (2001) *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. *Alternative medicine reviews* 6(3):293-302.

Kodkin In Saratikov (1974) Golden root (*Rhodiola rosea* L.) Second, revised and enlarged edition. Tomsk State University press, Tomsk, p 94.

Komar V.V., Kit S.M., Sishchuk L.V., Sishchuk V.M. (1981) Effect of *Rhodiola rosea* on the human mental activity. *Pharmaceutical Journal* 4(36):62-64.

Krasik Y.D., Morozova E.S., Petrova K.P., Ragulina G.A., Shemetova L.Y., shuvayeva V.P. (1970) Therapy of asthenic conditions: clinical perspectives of application of *Rhodiola rosea* extract (golden root) Avrutskiy G.Y., Kemerovo city. Siberian branch of Russian academy of sciences, 298-330.

Kurkin VA, Zapesochnaya GG (1986) The chemical composition and pharmacological properties of plants of the genus *Rhodiola*. *Khim Farmakol Z* 20:1231-1244.

Mots clés :

plante, complément alimentaire, extrait, *Rhodiola rosea* L., adaptogène, stress, capacités intellectuelles, performance sportive

Pascale BRIAND