

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 avril 2020

## **AVIS**

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

**relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des plantes pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire associée à l'infection par le SARS-Cov-2**

---

*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 s'est autosaisie le 31 mars 2020 pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des anti-inflammatoires végétaux.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'épidémie actuelle de COVID-19 a conduit le 14 mars 2020 les autorités sanitaires à proscrire l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des patients atteints ou suspects d'être atteints de COVID-19, en raison de la survenue d'« événements indésirables graves » consécutifs à la prise de ces médicaments<sup>1</sup>.

Nonobstant cette mise en garde, des consommateurs pourraient être tentés de recourir à des solutions « naturelles », perçues comme sans danger, telles que les compléments alimentaires contenant des plantes réputées pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Par ailleurs, la méconnaissance de la composition de ces compléments alimentaires peut également conduire des consommateurs à poursuivre les prises de ces anti-inflammatoires végétaux et s'exposer ainsi à un risque de complications infectieuses.

Le présent avis vise à faire le point sur les risques encourus par les consommateurs de tels compléments alimentaires dans un contexte épidémique.

---

<sup>1</sup> <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage>

## 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 collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « anti-inflammatoires végétaux » entre le 24 mars et le 7 avril 2020.

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](http://www.anses.fr)).

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

Il existe deux grandes catégories de substances anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) dont la structure chimique est analogue à celle du cortisol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui possèdent d'autres structures chimiques. Le plus célèbre des AINS est l'acide acétylsalicylique ou aspirine, obtenu par acétylation de l'acide salicylique, extrait du saule (genre *Salix*) dont il tire son nom. L'acide salicylique n'est toutefois pas propre aux saules : il est retrouvé dans d'autres plantes telles que la reine des prés ou le bouleau. Ses propriétés font de lui un anti-inflammatoire végétal (AIV), qui bien que non commercialisé en tant que médicament allopathique peut être retrouvé dans divers produits à base de plantes et notamment dans les compléments alimentaires.

D'autres plantes contiennent d'autres actifs anti-inflammatoires mais également des actifs immunomodulateurs dont la consommation pourrait avoir les mêmes effets indésirables que ceux que l'on retrouve dans les médicaments, effets qui pourraient être délétères dans le contexte infectieux actuel.

Après avoir considéré le problème posé par la prise d'immunomodulateurs et d'anti-inflammatoires dans un contexte infectieux, et particulièrement dans le contexte de l'infection par le SARS-CoV-2, le présent avis a pour objectif d'identifier et de caractériser les risques induits par la consommation de plantes ayant des effets immunomodulateurs ou anti-inflammatoires.

### 3.1 Aspects immunopharmacologiques

#### 3.1.1 Les immunomodulateurs et les anti-inflammatoires en contexte infectieux

##### Immunomodulateurs

De nombreux médicaments dont les principes actifs sont d'origine synthétique, naturelle ou biotechnologique, peuvent interférer avec les différentes étapes de la réponse immunitaire. Ils sont censés favoriser la chaîne d'évènements moléculaires et cellulaires utiles à la lutte contre les agents infectieux. Ils peuvent aussi restaurer ou stimuler ce type de réponse rendue inefficace en cas de cancer, par exemple (Watson et Danb 2019). Nombre de ces « immunostimulants » sont issus du monde bactérien, comme le BCG (Moorlag *et al.* 2019, Rusek *et al.* 2018), ou des plantes, même si les propriétés de ces dernières ne reposent souvent que sur des observations *in vitro* ou *in vivo* et ont rarement été soutenues par des essais cliniques (Tiwari *et al.* 2018). De nombreux compléments alimentaires revendiquent d'ailleurs de telles propriétés, en l'absence d'allégations autorisées.

Certains immunomodulateurs (dont des antipaludiques de synthèse et de nombreux agents biologiques, comme les anti-TNF- $\alpha$ ) sont à l'inverse utilisés à des fins anti-inflammatoires pour lutter contre des processus inflammatoires cellulaires chroniques et leurs conséquences, quand ceux-ci ne peuvent pas être rattachés à un agent infectieux défini (maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, par exemple) (Chapman *et al.* 2020), ou associés à un anti-infectieux, quand la réponse inflammatoire induite par la lutte contre un agent infectieux devient délétère et menace les fonctions d'un organe, voire le pronostic vital (Cisneros et Murray 1996). Des plantes et leurs principes actifs ont été proposés également dans ces indications (Cao *et al.* 2019, Cunha Neto *et al.* 2019).

### Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

L'utilisation des corticoïdes a été préconisée dans les infections compliquées de défaillance d'un ou plusieurs organes ; les résultats obtenus lors de l'épidémie de SRAS en Chine en 2003 (Fang, Karakiulakis et Roth 2020) et les résultats préliminaires dans le COVID-19 (Wu *et al.* 2020) suggèrent une efficacité, qui est cependant débattue. La corticothérapie n'est pas conseillée dans les phases précoces de l'infection, en raison de son interférence avec les processus inflammatoires qui favorisent l'établissement d'une immunité adaptative de bonne qualité ; elle aurait principalement son utilité dans les formes sévères associées à des phénomènes inflammatoires et immunitaires cellulaires agressifs. Cependant les sociétés savantes de pneumologie et d'allergologie conseillent de ne pas arrêter un traitement corticoïde local par inhalation chez les patients asthmatiques, dans le but de ne pas combiner les effets délétères du virus et des allergènes ou autres agresseurs sur la muqueuse nasale, bronchique et les alvéoles pulmonaires<sup>2,3,4</sup>.

### Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Pour lutter contre l'inflammation immédiate, dépendant de facteurs circulants ou générés de façon non-spécifique dans les membranes cellulaires, on utilise le plus souvent des composés de synthèse, tels que les AINS. Ils sont couramment utilisés comme antalgiques ou antipyrétiques (principalement ibuprofène et kétoprofène) et interfèrent avec les voies de l'inflammation immédiate issues de l'acide arachidonique (figure 1), par inhibition des cyclo-oxygénases (COX) et des lipo-oxygénases (LOX).

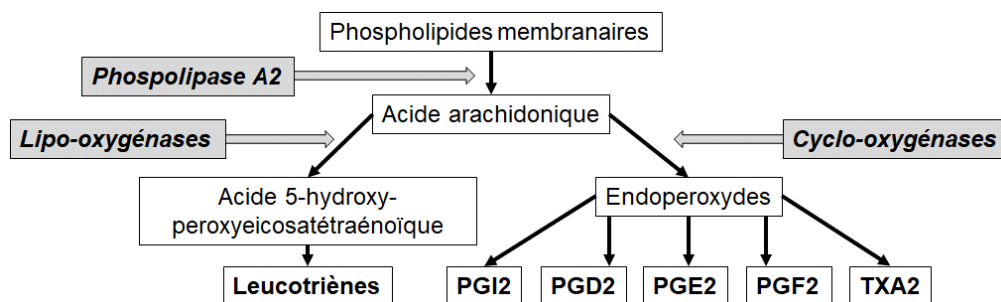


Figure 1. Voies d'activation à partir des phospholipides membranaires pour la production cellulaire des prostaglandines et leucotriènes

Au-delà des effets indésirables bien connus des AINS, tels que les hémorragies digestives, liées aux conséquences de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, les AINS pourraient donc

<sup>2</sup> <http://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/communiquede-presseSPLF-2020-03-15.pdf>

<sup>3</sup> [https://www.dropbox.com/s/zd7y0a4nnszm9xt/G2A%20covid%20et%20asthme\\_CRISALIS.pdf?dl=0](https://www.dropbox.com/s/zd7y0a4nnszm9xt/G2A%20covid%20et%20asthme_CRISALIS.pdf?dl=0)

<sup>4</sup> <https://sfa.lesallergies.fr/position-de-la-sfa-concernant-le-traitement-des-allergies-respiratoires-pendant-lepidemie-de-covid-19/>

entraîner des complications infectieuses lorsque administrés à un patient infecté. Cette hypothèse est fondée à la fois sur des considérations physiopathologiques générales, sur des données de pharmacovigilance française publiées en 2019 et relatives à l'aggravation de maladies infectieuses lors de la prise d'ibuprofène et de kétoprofène<sup>5</sup>, sur des données clinico-épidémiologiques françaises non publiées concernant le COVID-19 et sur des considérations immunovirologiques concernant le SARS-CoV-2 et sa capacité de liaison avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*, ACE2). Ceci a conduit les autorités françaises à proscrire l'utilisation des médicaments AINS, dont l'ibuprofène et le kétoprofène, pour le traitement des symptômes du COVID-19 (Actualisation recommandations COVID19 2020-REC-12)<sup>6</sup>.

Les anti-inflammatoires végétaux (AIV) sont utilisés dans les mêmes indications et selon des mécanismes analogues. Cependant, tous sont susceptibles d'accroître la gravité et/ou la durée de l'infection virale, mais aussi d'augmenter le risque d'infections bactériennes associées (Voirot *et al.* 2018). Ils sont aussi susceptibles d'interagir avec les mécanismes de production ou de résolution des dégâts tissulaires générés par l'infection (Serhan 2014). D'autres mécanismes que ceux impliquant l'inhibition des COX et des LOX sont en jeu dans l'action anti-inflammatoire des plantes ; on ne sait cependant pas dans quelle mesure ils peuvent interférer lors d'une infection virale débutante.

### 3.1.2 La réponse immunitaire lors des infections virales

Lors des infections par les agents pathogènes, et en particulier par les virus, la réponse immunitaire met en jeu en première intention les acteurs de l'immunité innée, par l'intermédiaire de récepteurs de reconnaissance de motifs (*pattern recognition receptors*, PRRs), extra- et intracellulaires, capables de reconnaître de façon non spécifique les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) (Vuitton 2008). Cette reconnaissance déclenche diverses réactions inflammatoires immédiates de type vasoactif impliquant, entre autres, le système des kinines, les cascades de médiateurs issus de l'activation du complément et les cascades de médiateurs issus de l'acide arachidonique des membranes cellulaires, par l'action des COX et des LOX. Responsables de vasodilatation, d'œdème, de sécrétions glandulaires, les différents eicosanoïdes produits sont également cruciaux pour l'activation des polynucléaires et le recrutement des macrophages. La reconnaissance des PAMPs par les PRRs déclenche aussi la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires : l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6. Celles-ci renforcent la réaction inflammatoire humorale non spécifique, par la production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le foie et l'intestin, la fièvre et diverses modifications métaboliques touchant particulièrement le système nerveux central, les muscles et le tissu adipeux. Enfin, par la stimulation des cellules dendritiques et la sécrétion d'autres cytokines (IL-12, Interféron- $\gamma$ , IL-17), cette reconnaissance déclenche également les événements cellulaires qui aboutiront à une réponse immune adaptative, lymphocytaire (Vuitton 2008).

Cette réponse adaptative se manifeste, dans la lutte antivirale, par la sécrétion d'anticorps spécifiques des déterminants antigéniques viraux (utilisés d'ailleurs pour le diagnostic et la vaccination) et par l'activation de lymphocytes T cytotoxiques ciblant les cellules infectées par le virus ainsi qu'une réponse inflammatoire de type cellulaire dépendante des lymphocytes auxiliaires. Cette réponse inflammatoire cellulaire peut dans certains cas évoluer de façon subaiguë ou chronique vers des processus d'œdème et de nécrose cellulaire, et des remaniements tissulaires tels que la fibrose. La sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines peut être déclenchée de façon excessive par l'importance de l'attaque virale associée à des prédispositions génétiques ou acquises des patients (par des pathologies ou des traitements associés). Cette sécrétion excessive de cytokines peut être à l'origine de dégâts tissulaires locaux, induits par un

<sup>5</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

<sup>6</sup> <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage>

afflux de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes) et la réactivation des processus de réaction inflammatoire immédiate. Elle peut aussi être à l'origine de complications systémiques : on désigne parfois par l'expression « orage cytokinique » cette réaction, responsable, entre autres, de chocs toxi-infectieux et de défaillance polyviscérale.

La réponse immunitaire contre les coronavirus, et particulièrement contre le SARS-CoV-2, suit ces règles générales de fonctionnement, avec l'intervention de PRRs et de PAMPs, certes mieux connus pour les coronavirus découverts antérieurement, comme le SARS-CoV-1 et le MERS<sup>7</sup> (Prompetchara, Ketloy et Palaga 2020, Li *et al.* 2020). Les observations cliniques font état, dans les formes sévères, en particulier au niveau pulmonaire, d'une recrudescence secondaire des phénomènes inflammatoires et d'un phénomène d'orage cytokinique qui peut aboutir à un certain degré d'immunosuppression généralisée par « épuisement lymphocytaire ».

### **3.1.3 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et aggravation des infections virales et bactériennes**

Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'ANSM a publié le 18 avril 2019 sur son site<sup>8</sup> un point d'information concernant les complications infectieuses graves associées à la prise d'AINS. Celui-ci se fonde notamment sur un rapport d'expertise des Centres de pharmacovigilance de Tours et de Marseille concernant l'ensemble des cas rapportant une aggravation des pathologies, en particulier respiratoires, lors de la prise concomitante d'ibuprofène (639 cas) ou de kétoprofène (209 cas). Ces cas comprennent :

- 124 cas concernent des pleuropneumopathies graves, pour la moitié chez des enfants ou des adultes jeunes, avec un taux de décès de 3% ;
- 158 cas d'infection grave de la peau et des tissus mous, dont la moitié chez l'enfant présentant une varicelle et l'adulte jeune souffrant de douleurs dentaires ;
- 44 cas de sepsis sévère, dont également la moitié chez l'enfant et l'adulte jeune, dans les mêmes indications ;
- 27 cas d'infections graves du système nerveux central, dont la moitié des cas chez l'enfant (indication : céphalées et otites).

Dans tous les cas, les prises étaient de courte durée, comprises entre 2 et 4 jours.

Ces résultats sont corroborés par des données issues des systèmes de pharmacovigilance d'autres pays et par des études spécifiquement menées, en particulier en milieu pédiatrique pour la varicelle (Dubos *et al.* 2008). Les données du réseau européen Eudravigilance montrent un signal positif entre l'ibuprofène et les infections sévères, y compris pulmonaires ; les données issues des autres réseaux internationaux de pharmacovigilance, comme Vigilize, montrent des signaux positifs pour les autres types d'infections, mais pas spécifiquement pulmonaires. Le tableau 1 résume ces résultats.

<sup>7</sup> *Middle East Respiratory Syndrom*

<sup>8</sup> <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>



	BNPV	Eudravigilance	Vigilyze
pneumonie	+ +		
pleurésie	+ +	+	
Pneumonie à pneumocoque	+	+	
abcès du poumon	+	+	
cellulite	+ +	+ +	
dermohypodermite	+	+ +	+ +
fasciite nécrosante	+ +	+ +	+ +
Sepsis	+ +		
sepsis streptococcique	+	+	
Sd du choc toxique streptococcique		+ +	+
Infection streptococcique	+	+	
Sepsis à pneumocoque	+		
Empyème sous dural	+	+	+
Méningite pneumococcique	+		
Abcès cérébral	+	+ +	+
Sd de Lemierre	+	+	+

Tableau 1. Synthèse de la détection automatisée du signal pour ibuprofène (+) et kétoprofène (+) dans les bases de données nationale et internationales (Source : Rapport d'expertise « Infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre et de douleur non rhumatologique »<sup>9</sup>)

Les auteurs du rapport pour l'ANSM évoquent parmi les causes de ces effets indésirables graves les facteurs suivants :

- 1) une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation, à l'origine d'un retard du diagnostic clinique et de la prise en charge thérapeutique ;
- 2) l'altération par les AINS du recrutement, de la mobilisation et de l'activation des polynucléaires neutrophiles, essentiels dans la lutte contre une infection bactérienne (éventuellement secondaire à une infection virale) et la contribution des AINS à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional, génératrice de maintien prolongé en respiration artificielle, et possiblement du développement d'une fibrose pulmonaire ultérieure ;
- 3) un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) altérant la régénération musculaire et augmentant l'expression de la vimentine, médiateur de l'adhésion des streptocoques.

Les recommandations issues de ce rapport sont de « *contre-indiquer l'utilisation de l'ibuprofène et du kétoprofène dans les situations à risque de pneumonie aigüe communautaire, c'est-à-dire toute manifestation aigüe respiratoire, fébrile ou non* ».

### 3.1.4 Interférence des anti-inflammatoires avec l'ACE2, récepteur pour la fixation et l'entrée cellulaires du virus SARS-CoV-2

L'ACE2 est une enzyme de conversion de l'angiotensine (Ang), qui transforme Ang I en une forme non-vasoconstrictrice, Ang-(1-9) (figure 2), et induit la production de nouveaux dérivés aux propriétés régulatrices de la vasomotricité (vasorelaxants), cardioprotectrices, mais aussi anti-inflammatoires et antifibrosantes, comme l'alamandine et Ang-(1-7), qui peut aussi directement provenir de Ang II par l'action enzymatique de ACE2, et agit par sa fixation au récepteur MAS (Santos *et al.* 2018). ACE2 ne doit pas être confondue avec son homologue ACE1,

<sup>9</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf)

communément appelée « enzyme de conversion », qui active Ang I en Ang II et qui est la cible des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les IEC, prescrits aux patients hypertendus. L'ACE2 existe sous forme membranaire et sous forme libre (ou forme soluble) (Santos *et al.* 2018). La figure 2 résume les voies d'activation et de contrôle de l'angiotensine.

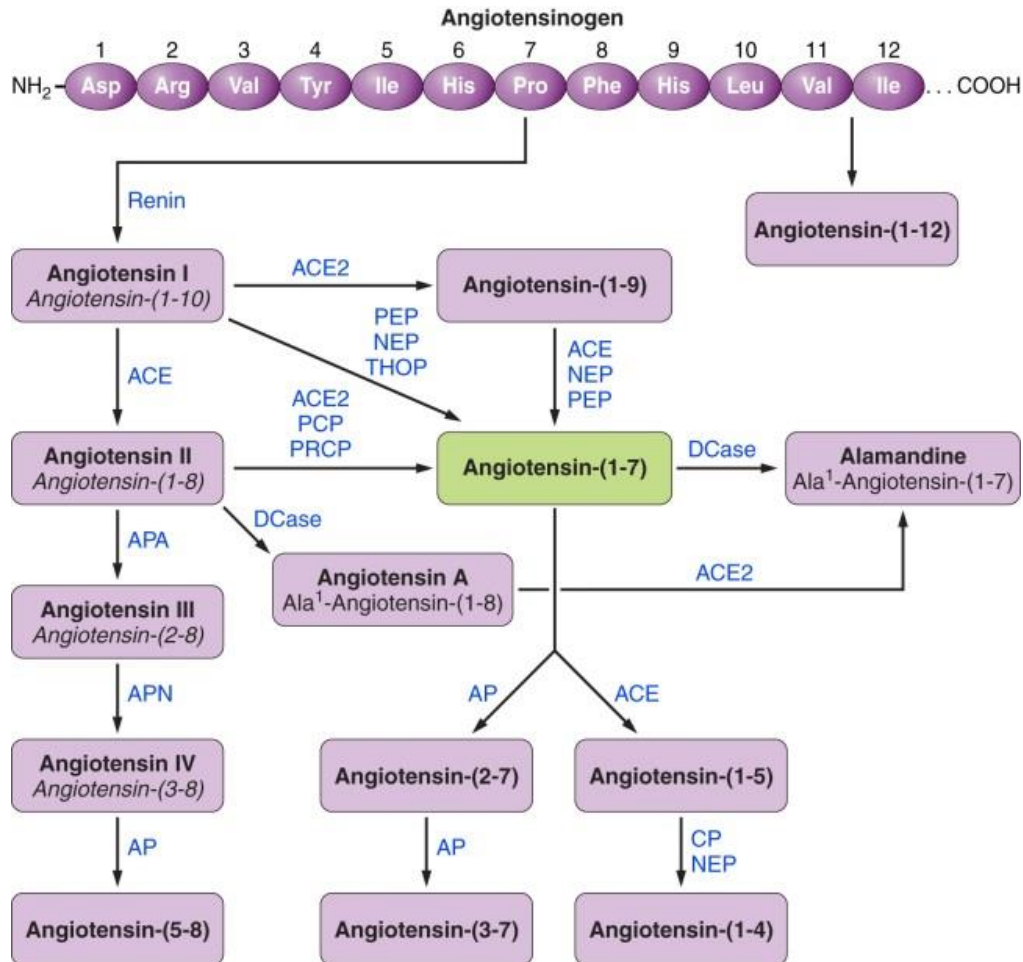


Figure 2. Voies d'activation et de contrôle du système de l'angiotensine (Santos *et al.* 2018).

La protéine S (spike) de SARS-CoV-1 se fixe avec une haute affinité au site carboxypeptidase de l'ACE2 (Li *et al.* 2003, Zhou *et al.* 2020) ; le SARS-CoV-2 possède également une protéine S capable de se lier à l'ACE2 (Wan *et al.* 2020). Les cellules pulmonaires expriment l'ACE2 à leur surface (Wan *et al.* 2020) qui constitue donc une porte d'entrée pour ces virus. Une surexpression de l'ACE2 pourrait donc théoriquement entraîner la fixation accrue des virus, une facilitation de leur entrée et donc une infection massive. Les médicaments inhibiteurs de l'ACE (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) peuvent augmenter l'expression membranaire de l'ACE2 (Jessup *et al.* 2006, Ferrario *et al.* 2005, Huang *et al.* 2010). Cependant, les sociétés savantes de cardiologie, de néphrologie, et d'hypertension artérielle, nationales et internationales<sup>10</sup>, en dépit

<sup>10</sup> European Society of Cardiology, European Society of Hypertension, Hypertension Canada, The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society. The UK Renal Association, International Society of Hypertension, American College of Physicians, Spanish Society of Hypertension, American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America, European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association, HBPRC of Australia, Australian Diabetes Society.

d'une plus grande fréquence de formes sévères et de mortalité due au COVID-19 chez les patients hypertendus et les patients diabétiques (au moins apparente, car non rapportée à la prévalence dans la population générale en fonction des tranches d'âge) (Fang, Karakiulakis et Roth 2020, Lai *et al.* 2020), ont cependant recommandé de ne pas modifier les thérapeutiques antihypertensives chez ces patients (Perico, Benigni et Remuzzi 2020). Cette recommandation est consultable sur le site de la Société Française d'Hypertension Artérielle<sup>11</sup>. Elle est fondée sur les nombreuses inconnues qui persistent sur la relation entre l'augmentation d'expression de l'ACE2 et la prédisposition à l'infection et/ou au développement de formes graves. Elle repose aussi sur des considérations de santé publique en raison des complications qu'induirait la substitution de ces traitements. Une analyse détaillée des références scientifiques sur le sujet est accessible sur le site du groupe de travail international NephJC<sup>12</sup>. Les premiers résultats montrent que l'incidence d'insuffisance rénale aigüe et de mortalité n'est pas plus élevée chez les patients sous antihypertenseurs (IEC et ARAI) atteints de COVID-19 que chez les autres patients (Cheng Y 2020). Une analyse plus fine des patients traités par ces antihypertenseurs et atteints de COVID-19 est nécessaire pour déterminer les interférences avec ces traitements, y compris un éventuel effet protecteur contre les formes graves dans la mesure où l'augmentation de l'expression de l'ACE2 a aussi été associée à un effet anti-inflammatoire et antifibrosant (Fang, Karakiulakis et Roth 2020).

En ce qui concerne les AINS, une publication fait état de la capacité de l'ibuprofène à augmenter l'expression de l'ACE2 dans un modèle de fibrose cardiaque chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (Qiao *et al.* 2015). D'autres études des composés à action anti-inflammatoire et également susceptibles d'augmenter l'expression de l'ACE2 concernent aussi des modèles de fibrose (hépatique, pulmonaire, cardiaque). Ils concernent des composés synthétiques (C. Li *et al.* 2017, Xu, Cai et Yu 2018), biologiques (Chen *et al.* 2018, C. Li *et al.* 2017) ou issus de plantes telles que le magnolia (*Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson (Chang *et al.* 2018)), la sauge rouge ou *dan shen* (*Salvia miltiorrhiza* Bunge (Wang *et al.* 2018)) et la scutellaire du lac Baïkal (*Scutellaria baicalensis* Georgi)(Wei *et al.* 2015)) (voir chapitre 3.4). Les modèles étudiés sont cependant loin de refléter la situation d'un patient infecté par SARS-CoV-2 et traité par AINS ou consommant des préparations à base de plantes. Toutes les études ont montré une expression basse d'ACE2 dans la situation pathologique de fibrose, et une réduction de la fibrose associée à une augmentation de l'expression de l'ACE2 en présence des inducteurs étudiés. Cependant aucune étude n'a porté sur la phase aigüe de l'inflammation, ni sur des modèles d'infection.

Par ailleurs, le lien entre l'expression d'ACE2 et la gravité du COVID-19 est plus complexe qu'une simple corrélation directe dose-effet, où une meilleure disponibilité du récepteur pour l'entrée du virus dans la cellule serait un facteur favorisant l'infection et/ou sa gravité. Quatre publications disponibles en prépublication illustrent cette complexité : l'une montre l'induction d'ACE2 pulmonaire par la fumée de tabac<sup>13</sup> et suggère une susceptibilité plus élevée des fumeurs à l'infection par SARS-CoV-2, ce qui est contredit par une méta-analyse des séries publiées qui montre une moindre susceptibilité des fumeurs au COVID-19 et à ses formes sévères<sup>14</sup>. La relation négative entre l'expression de l'ACE2 et l'évolution vers une forme sévère est également suggérée par des arguments indirects issus d'analyses de séquences et d'expression génique : la sur-représentation masculine parmi les formes sévères de COVID-19 ainsi que celle des diabétiques de type 2 et des personnes très âgées (Wu *et al.* 2020) serait en relation avec une moindre expression d'ACE2 dans

---

Les sociétés françaises font partie des sociétés (ou fédérations) européennes...Elles sont de ce fait signataires.

<sup>11</sup> <http://www.sfhta.eu/?p=6670>

<sup>12</sup> <http://www.nephjc.com/news/covidace2>

<sup>13</sup> Wang et al. 2020. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2  
<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0078/v1>

<sup>14</sup> <https://www.qeios.com/read/article/554>



ces différentes populations<sup>15,16</sup>. L'induction de l'expression d'ACE2 par les hormones sexuelles et particulièrement les œstrogènes pourrait être responsable de la diminution d'expression d'ACE2 avec l'âge, chez les hommes, et de la corrélation négative observée. Il n'existe à ce jour que peu d'études sur le lien entre l'expression d'ACE2 et la gravité ou la durée du COVID-19. Par ailleurs, il n'existe aucune étude sur le lien entre l'équilibre des deux formes d'ACE2 (membranaire et libre) et le niveau d'entrée des virus dans les cellules.

## 3.2 Les plantes immunomodulatrices

### 3.2.1 Echinacées

*Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* DC. et *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. (Asteraceae) sont fréquemment utilisées dans la prévention et le traitement du rhume, de la grippe et des infections des voies respiratoires supérieures. Les alcaloïdes, les polysaccharides, les glycoprotéines et les dérivés de l'acide caféique sont considérés comme les constituants les plus pertinents pour l'activité biologique de ces espèces.

Plusieurs études portant sur des polysaccharides purifiés d'*Echinacea purpurea* ont montré un effet stimulant lorsqu'ils sont appliqués à des cellules immunitaires en culture ou injectés par voie intrapéritonéale à des souris. Ces effets comprennent une augmentation de la phagocytose et de l'expression de TNF- $\alpha$ , d'IL-1, d'IL-6 et d'IL-10 dans les macrophages péritonéaux (Stimpel *et al.* 1984, Burger *et al.* 1997). Des souris, dont l'immunité a été supprimée par un traitement au cyclophosphamide ou à la ciclosporine, présentent une augmentation des fonctions immunitaires après administration de polysaccharides purifiés d'*E. purpurea* (Steinmüller *et al.* 1993).

Les préparations à base d'échinacées activent l'immunité cellulaire et stimulent la phagocytose des neutrophiles *in vitro* et *in vivo*. L'effet stimulant et l'action immunomodulatrice augmentent les paramètres immunitaires cellulaires, notamment le pourcentage de cellules en phagocytose et produisant des radicaux libres de l'oxygène (Truchliński *et al.* 2006). Une étude *in vitro* portant sur les effets des extraits d'*E. purpurea* sur les lymphocytes NK, a montré que ces extraits étaient de puissants activateurs de la cytotoxicité de ces lymphocytes (Gan *et al.* 2003).

La plante entière et les extraits de tige et de feuille ont la capacité d'inhiber la maturation des cellules dendritiques et d'activer de manière significative les macrophages dérivés de la moelle osseuse murine, en augmentant l'expression des molécules CD80, CD86 et CMHII, et en régulant à la hausse la production d'IL-1 $\beta$ , IL-6, de TNF- $\alpha$  et de NO. Les auteurs soulignent que la prudence avec les immunostimulants est de mise, car leur utilisation a été associée au développement ou à l'exacerbation de l'auto-immunité chez des individus génétiquement prédisposés (Catanzaro *et al.* 2018).

Enfin, cinq études cliniques randomisées, contrôlées par placebo, impliquant un total de 134 sujets, ont été résumées par Melchart (Melchart *et al.* 1995). Selon les auteurs, les préparations à base d'échinacées pourraient être bénéfiques pour les personnes souffrant d'un déficit immunitaire mais n'auraient que peu ou pas d'effet sur un système immunitaire sain.

<sup>15</sup> Chen *et al.* 2020 'Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor gene expression and regulation'  
<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1>

<sup>16</sup> Guzzi *et al.* 2020. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human interactome.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.992925v1>

### Conclusion sur les effets immunomodulateurs des échinacées

Les préparations à base d'échinacées ont un effet immunostimulant dû en grande partie à la présence de polysaccharides. Cet effet résulte de différents mécanismes, notamment d'une augmentation de la phagocytose et d'une stimulation de l'activité des lymphocytes NK.

#### 3.2.2 Griffes du chat, liane du Pérou

*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. (Rubiaceae, syn. *Nauclea tomentosa* Willd.; *Ouroouparia tomentosa* (Willd.) K. Schum) est une liane d'Amazonie péruvienne dont l'écorce est utilisée traditionnellement par voie orale comme emménagogue, anti-inflammatoire, immunostimulant, antiviral, ainsi que dans les ulcères gastriques, les diarrhées, l'asthme, les rhumatismes, l'arthrose et le diabète (Catanzaro *et al.* 2018). Introduite à la fin des années 1980 en Europe et en Amérique du Nord, la plante a gagné en popularité notamment comme anti-inflammatoire, antitumoral et immunostimulant.

L'administration d'un extrait hydroalcoolique riche en alcaloïdes pentacyclo-oxindoliques d'*U. tomentosa* (125, 500 ou 1250 mg/kg) à des souris BALB/c mâles induit une augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires et de lymphocytes B. Un effet stimulant important sur la viabilité des lymphocytes et une polarisation immunologique vers un profil de cytokine Th2 a également été observé (Domingues *et al.* 2011).

Un extrait aqueux d'*U. tomentosa*, riche en alcaloïdes pentacyclo-oxindoliques, commercialisé aux Etats-Unis (C-Med-100®), montre des propriétés immunostimulantes en augmentant le nombre de cellules immunitaires telles que les cellules B, T, NK et les granulocytes ainsi qu'en stimulant la phagocytose des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Le même extrait induit l'expression d'IL-1 et d'IL-6 d'une manière dose-dépendante dans les macrophages de rat stimulés par le LPS. La prise de 350 mg, deux fois par jour, du même produit, a eu un effet sur le système immunitaire chez vingt volontaires sains, en renforçant l'efficacité de leur vaccination contre le pneumocoque (Åkesson *et al.* 2003, Lamm, Sheng et Pero 2001).

Un des glucosides de l'acide quinovique d'*U. tomentosa* présent dans l'écorce est actif *in vitro* contre l'infection par le rhinovirus de type 1B et le virus de la stomatite vésiculeuse (Aquino *et al.* 1989).

*In vitro*, l'extrait hydroalcoolique d'écorce, ainsi qu'une fraction enrichie en alcaloïdes, réduisent d'une manière significative le taux de cellules infectées dans des cultures cellulaires de monocytes humains infectés par le virus DENV-2 de la dengue (Reis *et al.* 2008).

### Conclusion sur les effets immunomodulateurs de la griffe du chat

Les extraits d'*Uncaria tomentosa* riches en alcaloïdes, notamment de type pentacyclo-oxindolique ont des effets immunostimulants, en stimulant notamment la phagocytose des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et en induisant l'expression d'IL-1 et d'IL-6.

### 3.3 Les plantes anti-inflammatoires

#### 3.3.1 Les plantes à dérivés analogues aux anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

##### Réglisse

La racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L., *G. uralensis* Fisch. ex DC ; Fabaceae) est utilisée à la fois pour ses propriétés médicinales et à des fins alimentaires. La racine de réglisse est utilisée traditionnellement pour ses propriétés anti-ulcéreuses et pour le traitement symptomatique de la toux, par augmentation de la production de mucus (EMA 2013). D'autres espèces du genre *Glycyrrhiza* sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise, notamment *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC.

La réglisse possède une activité de type corticoïde en raison de la présence de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétique (son aglycone) qui inhibent la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (11 $\beta$ -HSD2), bloquant ainsi la désactivation du cortisol en cortisone et potentialisant donc l'action des stéroïdes endogènes, d'où un effet glucocorticoïde anti-inflammatoire. Les deux composés montrent une activité anti-inflammatoire sur un modèle d'œdème induit.

Cependant l'inhibition de la 11 $\beta$ -HSD2 induit également une stimulation compétitive des récepteurs de type 1 de l'aldostérone par le cortisol, ce qui induit un effet minéralocorticoïde analogue à celui de l'aldostérone (rétention de sodium et d'eau et excrétion de potassium). Ceci peut avoir des répercussions endocriniennes en cas d'exposition systémique prolongée (hyperaldostéronisme secondaire, hypertension, hypokaliémies sévères). L'usage de la réglisse comme aliment, complément alimentaire ou dans des médicaments de phytothérapie doit d'ailleurs être limité chez les personnes hypertendues (Mohs 2013, Zenone et Blanc 2009). Pour la population générale, la consommation doit être limitée à 100 mg/j de glycyrrhizine (incluant les aliments et boissons à base de réglisse) (SCF 2003).

Par ailleurs, la glycyrrhizine est utilisée comme médicament pour le traitement de l'hépatite C chronique au Japon depuis plusieurs décennies, par voie injectable (Neo-Minophagen C, 2 mg/mL). Plusieurs études cliniques menées au Japon et en Europe chez des patients atteints d'hépatite C chronique montrent que la glycyrrhizine diminue les ALAT et ralentit la fibrose hépatique, sans modifier la charge virale (Manns *et al.* 2012, Ito *et al.* 1997). L'activité antifibrotique de la glycyrrhizine a été également observée sur des modèles de fibrose hépatique, *in vitro* (HSC-T6) et *in vivo* sur un modèle de fibrose hépatique induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat (Zhao *et al.* 2012). De plus, la glycyrrhizine inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires induites par le virus H5-N1 sur des cellules MDM et des cellules NK humaines à la concentration de 100  $\mu$ g/mL et notamment l'expression d'IL-6 et des chimiokines CXCL10 et CCL5 (Michaelis *et al.* 2010).

*In vivo*, la glycyrrhizine inhibe la réponse inflammatoire sur un modèle murin de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), par inhibition de la chimiokine CCL2. L'hypothèse mécanistique mise en avant est que la glycyrrhizine mimerait l'action des glucocorticoïdes en inhibant l'activation du gène codant pour CCL2 (Takei *et al.* 2006).

##### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires de la réglisse

La glycyrrhizine présente dans la racine de réglisse possède des propriétés anti-inflammatoires mimant l'action des glucocorticoïdes sur certaines voies. L'utilisation de la glycyrrhizine dans des modèles d'infections virales, comme l'hépatite C, montre que la glycyrrhizine peut exercer des effets anti-inflammatoires sans modifier la charge virale, donc sans interférer avec les capacités de défense chez l'Homme.

Cependant, son utilisation à trop forte dose dans le cadre de la consommation chronique d'aliments ou de compléments alimentaires expose à un risque d'hyperaldostéronisme secondaire,

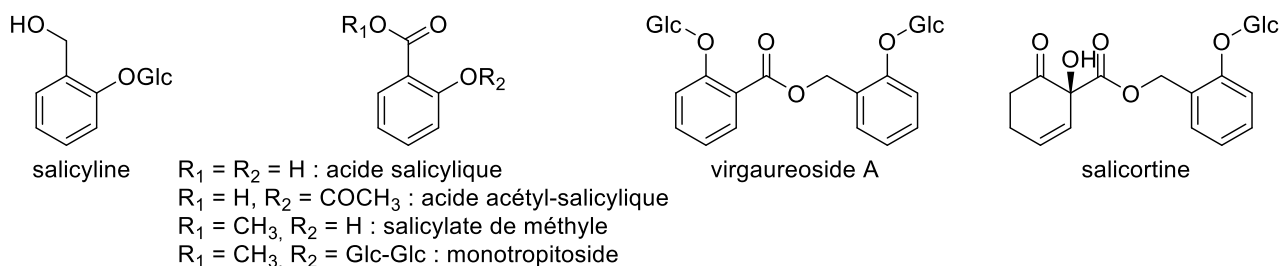
d'hypertension et d'hypokaliémie chez les populations à risque (hypertendus, personnes sous traitement hypokaliémiants...).

### 3.3.2 Les plantes à dérivés analogues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

#### a) Les plantes à dérivés salicylés

L'acide salicylique (AS) ou acide *ortho*-hydroxy benzoïque est un phénol simple très commun chez les plantes étant donné que cette molécule agit comme une hormone de stress permettant de mettre en place une résistance systémique acquise lors de l'infection par un phytopathogène (Horvath et Chua 1994). Cependant, agissant comme une hormone, cette molécule n'est souvent présente qu'à l'état de traces dans la plupart des végétaux. Les apports en dérivés salicylés par l'alimentation sont d'ailleurs estimés à moins de 5 mg par jour, donc considérés comme négligeables (Wood *et al.* 2011).

Certaines plantes accumulent cependant plus particulièrement des dérivés de l'AS et leur teneur peut atteindre parfois plus de 10 % de la masse sèche, notamment dans l'écorce de saule. C'est d'ailleurs à partir de cette écorce que l'AS a été identifié pour la première fois en 1829, puis peu de temps après à partir de la reine des prés (Pierpoint 1994). L'écorce de saule contient principalement de la salicyline (ou salicine, un glucoside de l'alcool salicylique) qui se convertit en AS par hydrolyse et oxydation qui peuvent se produire lors de l'extraction/purification de la salicine ou lors de sa métabolisation/absorption dans le tractus digestif.



**Figure 3** : Principales molécules dérivées de l'acide *ortho*-hydroxy benzoïque

D'autres dérivés de l'AS sont présents dans les plantes (Figure 3) dont les principaux sont le salicylate de méthyle (présent en forte proportion dans l'huile essentielle de gaulthérie, *Gaultheria procumbens*, notamment) et le monotropitoside retrouvé dans la reine des prés et dont l'hydrolyse génère du salicylate de méthyle.

L'AS peut également être retrouvé sous des formes plus substituées, c'est notamment le cas du virgaureoside A présent dans la verge d'or et dont l'hydrolyse et l'oxydation peuvent générer deux molécules d'AS.

L'acide acétylsalicylique (plus connu sous le nom d'aspirine) a été développé synthétiquement afin de limiter les effets irritants sur la muqueuse gastrique que présente l'acide salicylique pur (Pierpoint 1994).

Les principales plantes contenant des dérivés salicylés, retrouvées dans les compléments alimentaires sont (d'après la liste de la DGCCRF de 2019) :

- le bouleau : *Betula pendula* Roth, *B. pubescens* Ehrh., *B. alleghaniensis* Britton, *B. lenta* L.
- le peuplier : *Populus nigra* L., *P. tremula* L., *P. tremuloides* Michx., *P. alba* L., *P. balsamifera* L.
- le polygala : *Polygala sibirica* L., *P. tenuifolia* Willd., *P. vulgaris* L.

- la reine des prés : *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *F. vulgaris* Moench.
- le saule : *Salix alba* L., *S. fragilis* L., *S. purpurea* L., *S. pentandra* L., *S. caprea* L.
- la verge d'or : *Solidago virgaurea* L.

Bien que non autorisée dans les compléments alimentaires, l'huile essentielle de gaulthérie très riche en salicylate de méthyle (> 95 %) est utilisée en usage exclusivement externe et peut à ce titre constituer une voie supplémentaire d'exposition aux dérivés salicylés.

**Bien que le mécanisme d'action des plantes à dérivés salicylés soit assimilé à une inhibition des COX par l'AS, il peut exister d'autres mécanismes conduisant à un effet anti-inflammatoire. Ces mécanismes seront évoqués le cas échéant au cours de la description de chaque plante.**

## Saule

L'écorce et les feuilles de saule (*Salix* spp. Salicaceae) sont traditionnellement utilisées pour soulager les douleurs articulaires mineures, les symptômes associés au rhume ou les maux de tête (EMA 2017). La posologie maximale médicamenteuse est de 240 mg/jour de salicine, qui équivaut à 50-87 mg d'acide acétylsalicylique (Schmid, Kötter et Heide 2001), tandis que pour les compléments alimentaires, cette dose journalière ne pourra pas excéder 96 mg (voir annexe 2). Les études de pharmacocinétique montrent que la salicine est une prodrogue, hydrolysée par le microbiote intestinal en saligénine (ou alcool salicylique), qui est ensuite convertie en AS après absorption. La biodisponibilité de la salicine est très faible, environ 3 % comparée à l'AS.

De nombreuses études réalisées *in vitro* (principalement sur des modèles de macrophages ou de monocytes activés) et *in vivo* (principalement chez le rat) ont eu pour objet le mécanisme d'action anti-inflammatoire des molécules présentes dans le saule, testées soit seules (peu d'études) soit sous forme d'extraits d'écorce plus ou moins concentrés ou purifiés.

Ces études ont globalement permis de montrer quel que soit l'extrait de saule testé (extrait aqueux ou extrait hydroalcoolique) des effets illustrant principalement une inhibition de COX-2 (par inhibition de la libération de prostaglandines) mais également une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  ou l'IL-6 (Chrubasik 2003, Fiebich et Chrubasik 2004, Wagner *et al.* 2003, Drummond *et al.* 2013).

Cependant, il n'est pas évident de savoir si ce mécanisme passe par une inhibition de l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B due à l'inhibition de la phosphorylation et la dégradation de I $\kappa$ B $\alpha$ , comme cela a été démontré par certains auteurs (Shakibaei *et al.* 2012), l'AS ayant lui-même été décrit comme possédant un tel mécanisme d'action (Kopp et Ghosh 1994, Yin, Yamamoto et Gaynor 1998). Des avis divergents sont publiés au sujet de l'inhibition des COX par l'AS : certains auteurs ont montré que l'AS provoquait une inhibition de COX-2 indépendante de NF- $\kappa$ B (Mitchell *et al.* 1997), alors que d'autres n'ont pas retrouvé d'inhibition ni de COX-1 ni de COX-2 par l'AS (Cromlish et Kennedy 1996), ou n'ont mis en évidence cette inhibition que par ses métabolites de phases 1 et 2 (acide gentisique et salicyl-CoA) (Hinz *et al.* 2000). Par ailleurs un extrait hydroalcoolique de saule a également démontré une inhibition dose-dépendante de COX-1 et COX-2 sur le sang total de trois volontaires sains. Cependant, après ingestion de cet extrait par ces mêmes trois volontaires, les effets d'inhibition de COX-1/2 n'ont pas été retrouvés (Wagner *et al.* 2003). Il est possible que les extraits de saule agissent sur toutes ces différentes cibles comme cela été aussi démontré (Bonaterra *et al.* 2010), ainsi qu'il a été démontré que l'AS pouvait interagir avec de nombreuses cibles chez l'Homme (Klessig, Tian et Choi 2016), incluant d'ailleurs également une activité d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1) comme récemment démontré (Ramos *et al.* 2019).

D'autre part, une fraction riche en polyphénols issue d'un extrait aqueux de saule a montré une inhibition des COX et de 5-LOX ainsi que de nombreux gènes médiateurs de l'inflammation. La



contribution des dérivés de l'AS aux effets observés a été jugée mineure (il est cependant à noter qu'aucune activation métabolique n'avait été réalisée) (Nahrstedt *et al.* 2007). Une autre étude *in vivo* a été réalisée avec un extrait aqueux concentré (DER 33 :1) dans deux modèles d'inflammation chez le rat et a montré que l'extrait était aussi actif que l'acide acétylsalicylique à dose similaire pour réduire la libération d'exsudats inflammatoires et inhiber l'infiltration leucocytaire, mais qu'il était plus actif dans l'inhibition de la libération des leucotriènes que dans l'inhibition de la libération des prostaglandines. Là aussi, d'autres constituants que les dérivés de l'AS ont été mis en cause dans l'activité étant donné les teneurs faibles en dérivés salicylés dans l'extrait (Khayyal *et al.* 2005).

Des essais cliniques utilisant le saule ou ses extraits ont été publiés dans le traitement des douleurs lombaires ou du rhumatisme ostéoarthritique avec des degrés de qualité méthodologique variés et certains ont permis de montrer un effet supérieur de l'extrait hydroalcoolique d'écorce de saule (correspondant à 240 mg de salicine par jour) par rapport au placebo dans le traitement des douleurs lombaires dans des essais contrôlés randomisés (Chrubasik *et al.* 2000, Schmid *et al.* 2001, Biegert *et al.* 2004). Une seule étude de cohorte réalisée sur vingt adultes durant 4 semaines et utilisant une combinaison d'extrait d'écorce de saule, de reine des prés et de camomille a étudié les niveaux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  et bien qu'une diminution plus marquée que dans le groupe placebo ait pu être mise en évidence, les résultats n'étaient pas significatifs (Drummond *et al.* 2013).

Même si peu d'études cliniques réalisées chez l'Homme se sont attachées à étudier le mécanisme pharmacologique précis conduisant à l'effet anti-inflammatoire des extraits de saule, il est communément admis que les résultats observés sur l'inflammation et sur l'analgésie en clinique permettent d'étayer les résultats observés *in vitro* ou *in vivo* concernant notamment l'inhibition de COX-2, bien qu'aucune preuve n'existe chez l'Homme à ce jour.

Deux cas sévères associés à la prise de compléments alimentaires contenant du saule ont été rapportés :

- Une femme de 61 ans avec des antécédents d'hypertension et d'arthrose a déclenché un syndrome de détresse respiratoire aigu après avoir pris un complément alimentaire à base d'écorce de saule. Elle a présenté soudainement une difficulté à respirer associée à une toux non-productive (Srivali *et al.* 2013).
- Le décès d'un bébé bien portant de 28 mois a également été rapporté (Dinakaran *et al.* 2017). On lui avait administré du paracétamol (dose non précisée) et un complément alimentaire contenant entre autres, du saule. Les lésions hépatiques caractéristiques à la fois d'un syndrome de Reye (stéatose microvésiculaire) et de l'atteinte hépatique du paracétamol (nécrose centrilobulaire) ont conduit les auteurs à évoquer une synergie toxique entre ces deux molécules à l'origine de l'atteinte hépatique fulminante, bien que les concentrations plasmatiques en paracétamol et en AS étaient toutes deux inférieures à leur niveau toxique respectif.

Il est utile de rappeler ici que l'aspirine a été fréquemment associée à des syndromes de Reye (Selves *et al.* 2013), principalement chez les enfants mais aussi parfois chez l'adolescent ou l'adulte avec des issues parfois fatales.

#### **Conclusion sur les effets anti-inflammatoires du saule**

Les données obtenues *in vitro* et *in vivo* sur le saule et ses extraits mettent en évidence une action anti-inflammatoire d'inhibition des COX et/ou de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  ou l'IL-1 $\beta$  qui pourrait résulter de l'inactivation du facteur NF- $\kappa$ B.

Cependant, il existe des divergences entre études et l'effet d'inhibition des COX n'est pas retrouvé chez l'Homme dans les études cliniques disponibles. De plus, les bioéquivalences en acide

acétylsalicylique sont faibles y compris aux doses d'extrait de saule les plus élevées (< 90 mg donc insuffisantes pour obtenir l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine). Par ailleurs, d'autres molécules participent à l'activité anti-inflammatoire et la pharmacocinétique d'absorption de l'AS est modulée entre autres par le microbiote intestinal. De ce fait, il n'est pas possible de transposer l'inhibition des COX connue pour l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS aux extraits de saule ni de confirmer que le saule agisse par inhibition directe des COX à un niveau pharmacologique chez l'Homme.

En revanche, des activités anti-inflammatoires significatives sont mises en évidence chez l'Homme dans de nombreuses études cliniques. De ce fait, un risque de perturbation de la réponse inflammatoire n'est pas à exclure, notamment dans un cadre infectieux, surtout si le saule est associé à d'autres AINS ou AIV, ainsi qu'au paracétamol avec lequel une synergie hépatotoxique avec les extraits de saule a été mise en évidence dans un cas de décès chez un nourrisson.

### Reine des prés

Les parties aériennes de reine des prés (*Filipendula ulmaria* (L.), Rosaceae) sont traditionnellement utilisées dans le traitement des symptômes associés au rhume et dans le traitement des douleurs articulaires mineures. La posologie recommandée est de 2 à 18 g de substance végétale en infusion ou 250 à 1500 mg de poudre de plante/jour (EMA 2011c).

Différentes données issues d'expérimentations *in vitro* et *in vivo* tendent à démontrer un effet anti-inflammatoire des extraits de reine des prés sans que le mécanisme précis soit documenté et, comme pour le saule, différentes cibles et différents composés pourraient être impliqués.

Un extrait aqueux des feuilles a notamment montré une inhibition de la synthèse de prostaglandines *in vitro* (Tunón, Olavsdotter et Bohlin 1995). Il a également été démontré une inhibition de la prolifération des lymphocytes T ainsi qu'une inhibition de la voie classique du complément, sans que les composés à l'origine de cet effet puissent être identifiés (Halkes *et al.* 1997). Une étude a depuis émis l'hypothèse que des polysaccharides étaient impliqués dans cet effet (Olennikov, Kashchenko et Chirikova 2017).

Une autre étude plus récente réalisée *in vitro* et *in vivo* chez le rat a permis de montrer une inhibition de COX-1 et -2 mais une moins bonne inhibition de l'expression de COX-2. Les extraits de reine des prés ont montré des réductions du score d'inflammation significativement différentes de celles du groupe témoin, tout comme l'indométacine utilisée comme référence (Katanić *et al.* 2016).

Comme citée dans le paragraphe relatif au saule, une seule étude a étudié chez l'Homme une combinaison d'extrait de saule, de reine des prés et de camomille sans noter de diminution significative des concentrations plasmatiques en cytokines pro-inflammatoires (Drummond *et al.* 2013).

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires de la reine des prés

Peu de données sont disponibles concernant la reine des prés. Des essais *in vitro* et *in vivo* semblent confirmer un effet anti-inflammatoire qui pourrait résulter de l'inhibition des COX entre autres, sans que cet effet n'ait pu être démontré chez l'Homme. Par ailleurs les teneurs très faibles en dérivés salicylés comparées à celles du saule peuvent laisser à penser que l'activité anti-inflammatoire de la plante et de ses préparations est liée, au moins en partie, à d'autres substances.

## Bouleau

L'écorce de bouleau (*Betula* spp., Betulaceae) est traditionnellement utilisée en Asie pour traiter l'arthrose (Huh *et al.* 2011).

Évalué par divers tests mettant en jeu la réponse inflammatoire non spécifique, un extrait d'écorce de bouleau avait des activités anti-inflammatoires équivalentes à celles du diclofénac, mais l'extrait n'avait pas d'effet sur la réponse immunitaire cellulaire spécifique (Sur *et al.* 2002). Un extrait butanolique d'écorce de bouleau intégré avec une autre plante (*Aralia cordata* Thunb (AC)) dans une formulation inspirée de la médecine orientale a montré des effets de réduction du relargage de peptidoglycane et de collagène de type 2 sur des explants de tissus de cartilage humain ainsi que sur un modèle d'ostéoartrrose chez le lapin (Huh, Baek, Ryu, *et al.* 2009). Dans une autre étude sur le même modèle, les auteurs ont montré que l'extrait d'écorce présentait des effets anti-inflammatoires dose-dépendants équivalents à ceux du célécoxib utilisé comme référence. Les auteurs ont montré que l'extrait agissait sur les métalloprotéases et sur l'inhibition de COX-2, mais pas de COX-1, à des niveaux comparables à ceux du célécoxib (Huh, Baek, Kim, *et al.* 2009). Les mêmes auteurs ont par la suite démontré une activité de réduction des niveaux d'IL-6, TNF- $\alpha$  et PGE-2 ainsi qu'une inhibition significative des nitrites, de la NO synthase inductible (iNOS) et de l'activation de NF- $\kappa$ B avec cet extrait et à très basse concentration (de l'ordre du  $\mu$ g/mL) sur des synoviocytes stimulés (Huh *et al.* 2011). Dans la même étude, ces effets anti-inflammatoires ont été également démontrés *in vivo* chez le rat sur des modèles arthritiques et de nociception, avec une activité équivalente à celle du célécoxib.

D'autres composés que les dérivés salicylés pourraient être à l'origine de l'activité anti-inflammatoire du bouleau, notamment des dérivés de l'acide bétulinique (Laavola *et al.* 2016). Paradoxalement, un extrait d'écorce de bouleau enrichi en triterpènes a montré une augmentation de l'expression génique et protéique de cytokines pro-inflammatoires et de COX-2 sur des kératinocytes primaires humains, les effets étant attribués à la bétuline, au lupéol et à l'érythrodiol (Ebeling *et al.* 2014). Cet extrait a également montré des propriétés cicatrisantes sur un modèle *ex vivo* de peau porcine (Ebeling *et al.* 2014) et dans un cas clinique concernant un herpès nécrosant (Weckesser *et al.* 2010).

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires du bouleau

Peu de données sont disponibles concernant les écorces ou le bois de bouleau. Cependant les études publiées tendent à montrer un effet anti-inflammatoire qui pourrait résulter de l'inhibition de COX-2 sans que les composés à l'origine de cet effet aient pu être mis en évidence. D'autres travaux mériteraient d'être menés, notamment chez l'Homme, afin d'avoir une meilleure appréciation des mécanismes d'action impliqués.

## Verge d'or

Les sommités fleuries de la verge d'or (*Solidago virgaurea* L., Asteraceae) sont traditionnellement utilisées pour drainer des voies urinaires et comme adjuvant dans le traitement des douleurs urinaires mineures (EMA 2008).

Des études *in vitro* ont été réalisées avec un extrait de *S. virgaurea* inclus dans une préparation commerciale (Phytodolor®) et ont permis de montrer que l'extrait diminuait significativement l'expression de TNF- $\alpha$  et de COX-2 (Schaser *et al.* 2006) mais n'inhibait pas l'activité de la myelopéroxydase libérée par des granulocytes activés (Von Kruedener, Schneider et Elstner 1995). Cette activité d'inhibition de la production de TNF- $\alpha$  ainsi que celle de l'IL-1 $\beta$  a pu être mise en évidence dans une étude *in vivo* chez le rat et a été attribuée aux dérivés de l'acide cafféoyl-quinique (Abdel Motaal *et al.* 2016). Un de ces dérivés a montré une inhibition significative de l'œdème de la patte induit par le carraghénane chez le rat. Cette activité a également été démontrée avec l'extrait de *Solidago virgaurea* inclus dans la préparation commerciale Phytodolor® (El-Ghazaly *et al.* 1992).

Une autre étude *in vitro* a mis en évidence une activité d'inhibition de l'élastase leucocytaire par les polyphénols présents dans l'extrait (flavonoïdes et esters de l'acide quinique principalement) alors que les saponines triterpéniques ont montré une activité d'augmentation de la perméabilité membranaire favorisant ainsi la libération d'ACTH de cellules hypophysaires (Melzig et al. 2000). Ceci laisse penser aux auteurs que cette action pourrait favoriser la synthèse et la libération de glucocorticoïdes *in vivo*, et contribuerait ainsi à l'effet anti-inflammatoire (par un mécanisme stéroïdien). Cette activité anti-inflammatoire des saponines triterpéniques a été démontrée *in vivo* chez un modèle expérimental d'œdème chez le rat (Jacker, Voigt et Hiller 1982).

Il existe une autre espèce de *Solidago* (*S. chilensis*, communément appelée « Arnica du Brésil ») possédant des propriétés anti-inflammatoires (Gastaldi et al. 2018, Mercandeli et al. 2012), pour laquelle de nombreuses études *in vivo* (Goulart et al. 2007, Liz et al. 2008, Tamura et al. 2009) ont montré des effets anti-inflammatoires incluant l'inhibition du TNF- $\alpha$  ou de l'IL- $\beta$  notamment. Un essai randomisé contrôlé par placebo de faible taille (dix patients) utilisant un extrait de *S. chilensis* administré localement pour le traitement des douleurs lombaires a montré un effet significatif de diminution des douleurs (Da Silva et al. 2010). La plante est également riche en flavonoïdes mais se distingue par la présence de diterpènes furaniques dont la solidagénone, qui est utilisée comme marqueur (Mercandeli et al. 2012). Cette plante n'est toutefois pas autorisée dans les compléments alimentaires en Europe.

#### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires de la verge d'or

Peu de données sont disponibles concernant les effets anti-inflammatoires de la verge d'or. Les études *in vivo* permettent néanmoins de confirmer cet effet bien que les dérivés de l'AS ne soient pas impliqués dans l'activité, plutôt due aux polyphénols ou aux saponines. Les mécanismes d'action évoqués dans les études *in vitro* concernent une inhibition du TNF- $\alpha$ , de COX-2, de l'élastase leucocytaire et une libération d'ACTH par les cellules hypophysaires. Ce dernier mécanisme pourrait suggérer un effet anti-inflammatoire de type stéroïdien.

#### Polygala

Les racines des plantes du genre *Polygala* (Polygalaceae) sont plus particulièrement utilisées en Asie, notamment en médecine traditionnelle chinoise, l'espèce principale étant *P. tenuifolia* Willd., plus connue sous le nom de *Polygala radix* (*yuan-zhi*). Leurs rhizomes sont notamment utilisés dans des pathologies inflammatoires (Lacaille-Dubois, Delaude et Mitaine-Offer 2020). Le salicylate de méthyle est le constituant volatile principal des racines de *P. paniculata* L. (Victório, Carriço et Salgueiro Lage 2011).

Différentes études *in vitro* ont permis de montrer un effet anti-inflammatoire des extraits de racine de polygala. Les effets observés incluent l'inhibition de NF- $\kappa$ B (Cheong et al. 2011). Ceci a pu être confirmé *in vivo* sur modèle murin (Arruda-Silva et al. 2014). Une autre étude (Lapa et al. 2009) a montré la diminution de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\alpha/\beta$  sur un modèle murin et a suggéré que les dérivés de flavonoïdes dont la rutine sont à l'origine de l'activité. Celle-ci passerait par l'inhibition de l'activation de NF- $\kappa$ B due à l'inhibition de la phosphorylation de p65 (Villanueva, Esteban et Villanueva 2017). Le tenuifoliside A, un ester d'oligosaccharide pourrait également être en partie responsable de cet effet (Kim et al. 2013). D'autres composés pourraient également y participer (Lacaille-Dubois, Delaude et Mitaine-Offer 2020). De nombreuses autres études *in vivo* sur différents modèles ont permis de confirmer l'activité anti-inflammatoire des extraits d'espèces de *Polygala* et l'inhibition du NF- $\kappa$ B (Lacaille-Dubois, Delaude et Mitaine-Offer 2020).

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires du polygala

Les racines de polygala contiennent du salicylate de méthyle en concentration significative et ont une tradition d'emploi comme anti-inflammatoire. Les études *in vitro* et *in vivo* suggèrent une inhibition de la production de TNF- $\alpha$  et IL-1 $\alpha/\beta$  qui passerait par l'inhibition de la voie du NF- $\kappa$ B.

### Peuplier

Les écorces et les bourgeons de peuplier (*Populus* spp., Salicaceae) sont autorisés dans les compléments alimentaires en France. La Commission E allemande retient un usage des bourgeons de peuplier par voie externe dans le traitement des lésions cutanées superficielles, des hémorroïdes externes, des gerçures ou des coups de soleil ainsi qu'une utilisation en gargarisme en cas de laryngite. Dans les feuilles la trémulacine et la salicortine sont majoritaires ; cependant on note de fortes variations saisonnières et entre individus (de moins de 1 % à 7 % en fonction des saisons et des individus). La salicine serait présente à hauteur de 0,2 à 0,4% (Lindroth, Hsia et Scriber 1987a, b).

Des études *in vitro* ont permis de mettre en évidence un effet anti-inflammatoire d'extraits de peupliers sur différents modèles cellulaires. Ces études montrent notamment un effet de diminution de la libération de TNF- $\alpha$ , d'IL-1- $\beta$  ou d'IL-6 sur des cellules de l'immunité préalablement activées par le LPS ainsi qu'une inhibition de l'activation de NF- $\kappa$ B (Wang *et al.* 2014), effet qui pourrait passer par la voie p38/JNK comme cela a été montré pour *P. deltoides* Marshall (Jeong et Lee 2018). A noter également que l'extrait de *P. deltoides* inhibe la iNOS et la production de NO mais n'inhibe ni COX-2 ni la production de prostaglandines E2 *in vitro* (Jeong et Lee 2018).

Ces effets d'inhibition du TNF- $\alpha$  ou d'interleukines ont pu être confirmés *in vivo* chez la souris (Wang *et al.* 2014) et sur des modèles de souris diabétique avec une combinaison d'extraits de *P. x canadensis* Moench et de propolis (Peng *et al.* 2018). Des effets anti-inflammatoires ont également pu être mis en évidence *in vivo* sur différents modèles (principalement chez le rat) sans que les mécanismes d'action aient été recherchés (Debbache-Benaidia *et al.* 2013, Xu *et al.* 2014).

Les flavonoïdes pourraient être en partie responsables de cet effet puisque des flavonoïdes isolés de *P. davidiana* Dode (*P. tremula* var. *davidiana* (Dode) C.K.Schneid.) ont montré des activités significatives d'inhibition des COX *in vitro* (Zhang *et al.* 2006). Dans une autre étude, la pinocembrine, une flavanone caractéristique du peuplier, a montré un effet significatif d'inhibition de l'expression de COX-2 (Pobłocka-Olech, Inkielewicz-Stepniak et Krauze-Baranowska 2019).

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires du peuplier

Les différentes parties du peuplier contiennent des teneurs significatives en dérivés salicylés (principalement sous des formes glycosylées) avec cependant de fortes variations entre espèces et entre individus. Les activités anti-inflammatoires des extraits de peuplier (principalement de bourgeon) ont pu être mises en évidence dans des études *in vitro* et *in vivo*, cependant aucune étude chez l'Homme n'a été publiée. Les mécanismes d'action évoqués incluent l'inhibition des COX mais aussi l'inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires, vraisemblablement en interférant avec NF- $\kappa$ B.

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires des plantes à dérivés salicylés

Les données disponibles sur les plantes à dérivés salicylés sont principalement issues d'études expérimentales *in vitro* et *in vivo* et mettent toutes en évidence un effet anti-inflammatoire de ces différentes plantes. Cet effet inclut l'inhibition des COX et/ou de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  ou l'IL-1 $\beta$  et pourrait résulter de l'inactivation de NF- $\kappa$ B, avec cependant certaines nuances en fonction des plantes et des études.

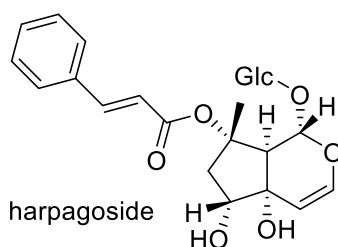


Dans toutes ces plantes, d'autres molécules que les dérivés de l'AS sont mises en évidence dans l'activité anti-inflammatoire (notamment des flavonoïdes et des triterpènes), sans que les cibles de ces molécules soient bien connues ni décrites. Des effets de type glucocorticoïde et/ou d'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires pourraient être associés à ces molécules.

## b) Les plantes à dérivés non salicylés

### Harpagophytum

La racine d'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. et *H. zeyheri* Decne, Pedaliaceae) est traditionnellement utilisée pour traiter les inflammations, fièvres, infections. Elle renferme des glycosides d'iridoïdes, notamment cinnamoylés (dont l'harpagoside), des glycosides de phénylpropanes (dont l'actéoside), des triterpènes, mais également des diterpènes de type abiétane (ferruginol).



De nombreuses études cliniques ont été menées chez des patients arthrosiques ou présentant des lombalgies. L'harpagophytum s'est montré soit supérieur au placebo soit équivalent au traitement de référence. Les produits évalués apportaient des doses de 30 à 60 mg d'harpagoside (certaines jusqu'à 270 mg) (Gagnier, Chrubasik et Manheimer 2004).

Les propriétés anti-inflammatoires de l'harpagophytum ont été montrées sur plusieurs modèles animaux d'inflammation : œdèmes induits par les carraghénanes, modèle d'arthrite induite par l'adjuvant de Freund. Une diminution de la production de cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, PGE2) a été montrée sur de nombreux modèles cellulaires (fibroblastes, monocytes, chondrocytes murins et humains activés par le LPS).

Plusieurs études confirment l'inhibition de l'expression de COX-2 par des extraits d'harpagophytum, et par l'harpagoside pur. *In vitro*, les extraits éthanoliques d'harpagophytum (contenant majoritairement de l'harpagoside, de l'harpagide, de l'actéoside et du 8-O-p-coumaroyl-harpagide) diminuent l'expression de COX-2. Pour les composés isolés, l'harpagoside et l'actéoside diminuent l'expression de COX-2 alors que l'harpagide l'augmente (Abdelouahab et Heard 2008). Un extrait méthanolique inhibe l'expression de COX-2 induite par le 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) sur des cellules épithéliales du sein (MCF10A) et *in vivo* sur la peau de souris en inhibant la liaison du facteur NF- $\kappa$ B sur l'ADN (Na *et al.* 2004). Kundu *et al.* ont montré que l'inhibition de l'expression de COX-2 induite par un extrait méthanolique d'harpagophytum résulte de l'inhibition de l'activité ERK-kinase, inhibant ainsi l'activation d'AP1 et CREB qui sont d'autres facteurs de transcription du gène de COX-2 (Kundu *et al.* 2005).

En ce qui concerne les études chez l'Homme, Moussard *et al.* n'ont pas observé d'effets sur la production d'eicosanoïdes PGE2, TxB2 et LTB4 après l'administration de quatre gélules à 500 mg pendant 21 jours chez l'adulte sain (Moussard *et al.* 1992). A l'inverse, Loew *et al.* ont étudié l'effet de l'harpagophytum sur la production d'eicosanoïdes, à l'aide d'un modèle de stimulation de cette production par la calcimycine (stimulation par le Ca<sup>2+</sup>ionophore A23187) sur sang total prélevé chez cinq volontaires sains non traités. Ils ont montré que l'extrait d'harpagophytum et différentes fractions

(mais surtout l'harpagoside seul) inhibaient la production d'eicosanoïdes, agissant à la fois sur les cystéinyl-leucotriènes et le TxB2 (Loew *et al.* 2001). Ils ont de plus étudié chez trois volontaires ayant reçu 600, 1200 et 1800 mg d'extrait, l'effet inhibiteur sur la production d'eicosanoïdes après prélèvement de sang à plusieurs temps après l'administration (*ex vivo*). Le sang prélevé a été soumis au Ca<sup>2+</sup>ionophore A23187. Ils ont observé une diminution biphasique de la production de cystéinyl-leucotriènes et de PGE2, à 4h (-28 %) puis à 8h (-58 %), quelle que soit la dose prise.

#### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires de l'harpagophytum

La consommation d'harpagophytum entraîne une modification de la production d'eicosanoïdes et de cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire. Les extraits d'harpagophytum inhibent l'expression de COX-2 sur plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo*. Les conséquences observées sur la synthèse d'eicosanoïdes portent essentiellement sur la diminution de la production de cystéinyl-leucotriènes, de TxB2 et de PGE2. Ces effets ont été mis en évidence sur sang total de volontaires sains et ont montré que les fractions riches en harpagoside et l'harpagoside isolé étaient responsables de cet effet.

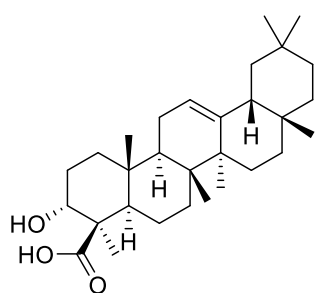
#### Autres espèces contenant de l'harpagoside et iridoïdes apparentés

On retrouve des iridoïdes apparentés à l'harpagoside (dérivés de l'harpagide) à des teneurs variables dans de nombreuses espèces de la famille des Lamiaceae, Verbenaceae et Plantaginaceae. Certaines sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement des douleurs articulaires. Parmi elles, on peut citer les espèces autorisées dans les compléments alimentaires en France : la **scrofulaire chinoise** (*Scrophularia ningpoensis* Helmsl.) et le **bouillon blanc** (*Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol., *V. phlomoides* L.). Des iridoïdes proches, apparentés au catalpol, sont retrouvées dans certaines espèces utilisées traditionnellement pour leurs vertus antirhumatismales telles que les **véroniques** (*Veronica officinalis* L., *V. beccabunga* L., *V. anagallis-aquatica* L., *V. chamaedrys* L.), ou les **bugles** (*Ajuga reptans* L., *A. Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb., *Ajuga iva* (L.) Schreb.).

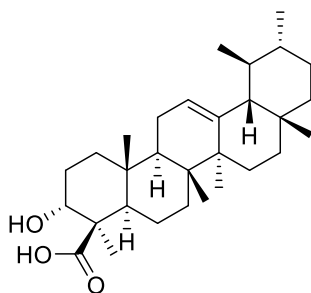
#### **Boswellia spp.**

Les *Boswellia* (Burseraceae) donnent des gommes-oléorésines désignées comme « encens » ou « oliban ». Celle de *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. ("*Gummi Boswellii*") est utilisée comme anti-inflammatoire dans plusieurs indications (OMS 2009). La plante n'est en revanche pas répertoriée par l'EMA pour son emploi dans des médicaments à base de plantes.

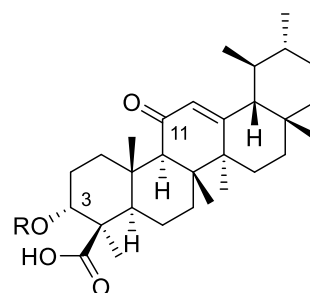
Les composés actifs des encens sont des triterpènes du groupe des acides boswelliques, dont les chefs de file sont les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -boswelliques. L'acide 11-céto- $\beta$ -boswellique et son dérivé 3-acétyl sont les principaux actifs.



acide  $\alpha$ -boswellique



acide  $\beta$ -boswellique



R = H acide 11-céto- $\beta$ -boswellique  
R = COCH<sub>3</sub> : acide acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique

L'activité anti-inflammatoire est principalement attribuée aux acides boswelliques. Elle s'exerce selon les mécanismes suivants :

- inhibition de l'activation de NF- $\kappa$ B et subséquemment du TNF- $\alpha$  ; diminution d'IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  ;
- inhibition de 5-LOX : les encens et les acides boswelliques diminuent la production des leucotriènes mais pas celle des prostaglandines. L'effet inhibiteur direct de LOX, non compétitif, est variable en fonction des acides boswelliques testés (Safayhi *et al.* 1997) et reste discuté dans un cadre clinique compte tenu des résultats contradictoires obtenus par différentes équipes.

La littérature relative aux mécanismes anti-inflammatoires est principalement constituée de données obtenues *in vitro* et *in vivo* ; les effets observés chez l'Homme sont objectivés sur la base de paramètres fonctionnels (Ammon 2006, 2010, Baram *et al.* 2019, Ríos 2010, Roy *et al.* 2019).

L'effet anti-inflammatoire d'extraits de *Boswellia*, principalement de *B. serrata*, a été évalué de manière globalement positive en clinique par rapport au placebo, dans les indications suivantes :

- arthrite / ostéoarthrite (Bannuru *et al.* 2018) ;
- maladie de Crohn (cit. in (Di Lorenzo *et al.* 2013)) ;
- asthme (1 étude, n=40), eczéma (Roy *et al.* 2019)

Néanmoins, ces études portent sur des effectifs réduits, les posologies sont très variées et les résultats sont disparates.

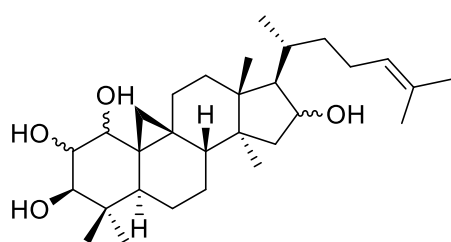
### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires des *Boswellia*

L'effet anti-inflammatoire des *Boswellia* semble assez bien objectivé avec des essais cliniques nombreux mais de faible qualité. Il procède principalement de l'inhibition de NF- $\kappa$ B et des cytokines pro-inflammatoires et d'une inhibition directe de la 5-LOX.

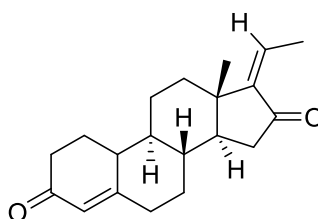
### *Commiphora* spp.

Les *Commiphora* (Burseraceae) donnent des gommes-oléorésines désignées par le terme générique de « myrrhes » (Bruneton 2016). Une espèce indienne (*Commiphora mukul* (Hook. Ex Stocks) Engl., syn. *C. wightii* (Arn.) Bhandari)) donne une gomme-oléorésine appelée « guggul ».

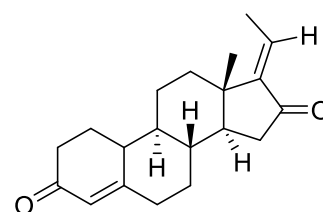
Ces gommes-oléorésines contiennent différentes classes de triterpènes : triterpènes pentacycliques (dammaranes, principalement) ; stérols usuels ; pregnanes : guggulstérols, guggulstérones, spécifiques au guggul (tiré de *C. mukul* / *C. wightii*) (Shen *et al.* 2012, Al-Harrasi *et al.* 2018).



structure type des guggulstéroïdes



E-guggulstérone



Z-guggulstérone

L'activité anti-inflammatoire de la gomme oléorésine de *C. mukul* et de ses extraits est attribuée aux guggulstérone. Leur mécanisme d'action principal est la diminution de l'expression de COX-2, résultant de l'inhibition de l'expression du NF-κB. Cette inhibition procède d'un effet suppresseur de l'activation de la kinase IκBα. Un extrait de cette gomme-oléorésine diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires IFN-γ, IL-12, TNF-α, IL-1β (Shishodia *et al.* 2008) tandis qu'un autre extrait entraîne une inhibition de l'activation du NF-κB (Shen *et al.* 2012). Chez la souris, dans des modèles de colite inflammatoire, les guggulstérone diminuent les taux d'IL-2, IL-4 et IFN-γ et améliorent l'état inflammatoire.

Une diminution d'activité COX-1 et COX-2 a été observée *in vitro* pour un extrait total mais aussi pour des guggulstéroïdes, des lignanes et des diterpènes de la plante (Francis, Raja et Nair 2004, Shen *et al.* 2012).

Les guggulstérone auraient également une affinité pour les récepteurs aux hormones stéroïdiennes (androgènes, glucocorticoïdes, progestérone) mais les effets anti-inflammatoires associées à *C. mukul* ne semblent cependant pas reliés à cette propriété (Kunnumakkara *et al.* 2018, Shishodia *et al.* 2008).

Peu de données cliniques existent pour *C. mukul*. Seule une étude menée sur un petit nombre de patients arthritiques (n = 60) rapporte une amélioration des paramètres fonctionnels (Kunnumakkara *et al.* 2018).

S'agissant des autres *Commiphora*, la littérature est beaucoup moins abondante que pour le guggul (Holleran *et al.* 2020). Des extraits de gommes-oléorésines d'autres espèces du genre montrent également des activités anti-inflammatoires dans des modèles expérimentaux (œdèmes induits chez le rongeur ; traitement topique, voie orale), attribués à leur huile essentielle (*C. myrrha* (T.Nees) Engl., syn. *C. molmol* Engl.), à des diterpènes et à des lignanes. Plus précisément, l'huile essentielle de *C. molmol* inhibe la production d'IL-1β, IL-6, IL-8, *in vitro*, dans des fibroblastes activés par le LPS (Shen *et al.* 2012).

Des composés communs aux espèces du genre, dont des diterpènes analogues du cembrène, ont des effets inhibiteurs de COX *in vitro* (Francis, Raja et Nair 2004, Shen *et al.* 2012).

### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires des *Commiphora*

*Commiphora mukul* (*C. wightii*) a une activité anti-inflammatoire repérée par la tradition, étayée d'un point de vue pharmacologique et suggérée en clinique. Les guggulstérone responsables ont des activités pharmacologiques multiples (inhibition de COX possible, affinité pour les récepteurs aux hormones stéroïdienne *in vitro*) avec un effet inhibiteur de l'expression de NF-κB entraînant notamment une diminution de l'expression de COX-2.

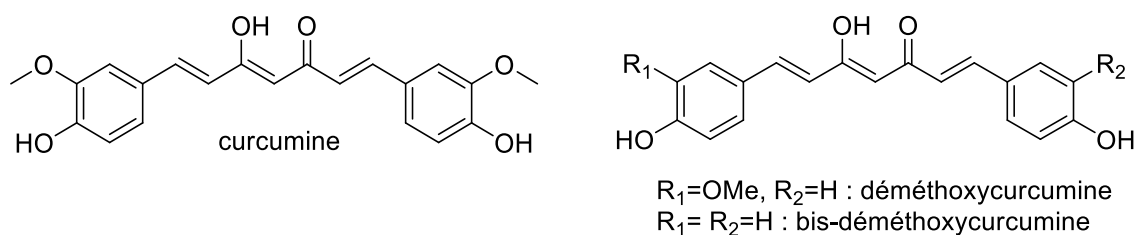
Les autres *Commiphora* (dont *C. myrrha* / *C. molmol*), d'usage généralement externe, ont des activités anti-inflammatoires suggérées dans la tradition. Leur mécanisme anti-inflammatoire demeure insuffisamment documenté.

## Curcuma

Le rhizome de curcumas (Zingiberaceae) est utilisé à la fois pour ses propriétés médicinales (*Curcuma domestica* Vahl [syn. *Curcuma longa* L.], *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. [syn. *C. zanthorrhiza* Roxb. ou temoe-lawack) et alimentaires (*C. longa* L., *C. xanthorrhiza* Roxb. et *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe).

Son usage médicinal est notamment destiné à traiter l'inflammation et les douleurs associées aux arthrites et aux rhumatismes. Le principe actif principal est la curcumine.

La curcumine<sup>17</sup> est commercialisée en mélange avec ses deux analogues déméthoxylé et bisdéméthoxylé naturels.



La curcumine est reconnue comme un additif alimentaire, employé comme colorant (E100 en Europe), inscrite au *Codex Alimentarius*. Des teneurs maximales existent pour les denrées alimentaires (CE 2008). Une dose admissible journalière (*Acceptable Daily Intake*, ADI) de 3 mg/kg de masse corporelle /j chez l'adulte, soit environ 210 mg / jour, a été définie par l'Efsa (Efsa 2010, 2014).

### Données expérimentales in vitro et in vivo

Les curcumas doivent leur effet anti-inflammatoire à la curcumine et à ses analogues. Pour le temoe-Lawacq, l'EMA (EMA 2014) rapporte que l'huile essentielle, et notamment le xanthorrhizol, pourrait contribuer aux effets anti-inflammatoires chez le rongeur (voir (Oon *et al.* 2015)).

Plusieurs mécanismes sont évoqués dans les études *in vitro* ou *in vivo* concernant l'activité anti-inflammatoire des curcumas, de leurs extraits et de la curcumine :

- l'inhibition des LOX, COX, phospholipases et de la production des leucotriènes, des prostaglandines, du thromboxane, de la NO synthase inductible (iNOS) (Bundy *et al.* 2004, Chainani-Wu 2003) ;
- l'inhibition de la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  ; IL-6 et d'IL-12 (Catanzaro *et al.* 2018, Chainani-Wu 2003, Esatbeyoglu *et al.* 2012) ;
- l'inhibition de nombreuses enzymes de type protéases, dont certaines impliquées dans des phénomènes inflammatoires : élastase, hyaluronidase, collagénase, métalloprotéinases (MMP-1, MMP-3) ; du MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) (Xu *et al.* 1997).
- une diminution du niveau d'expression de mTOR, protéine ciblée par plusieurs immunosuppresseurs (Dai *et al.* 2018).

*In vitro*, ces effets sont observés à des concentrations de l'ordre de 20  $\mu$ M en général. *In vivo*, des diminutions de plusieurs interleukines pro-inflammatoires sont observées chez le rongeur exposé par gavage ou par l'alimentation (Catanzaro *et al.* 2018).

L'inhibition de la voie COX-2 est principalement responsable des effets anti-inflammatoires de la curcumine. Elle résulte d'une inhibition de l'activation du NF- $\kappa$ B ; une activation de Nrf2 contribue à

<sup>17</sup> (diféruuloyl-méthane ; (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione ; No CAS : 458-37-7 ; No ECHA : 100.006.619)



l'effet antioxydant de la curcumine. Cette inhibition du NF- $\kappa$ B est attribuée à plusieurs cibles en amont de ce facteur de transcription. Une inhibition des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) est rapportée, responsable de la diminution de l'IL-12 (Catanzaro *et al.* 2018, Esatbeyoglu *et al.* 2012). Une inhibition de JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*) est mentionnée, également impliquée dans une diminution d'expression de COX-2 et de iNOS (Holleran *et al.* 2020).

Plusieurs types cellulaires impliqués dans l'inflammation et l'immunité ont également leur activité modifiée par la curcumine (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et T) (Esatbeyoglu *et al.* 2012).

### Données cliniques

Les évaluations cliniques du curcuma, de la curcumine et de formes de curcumine à biodisponibilité améliorée sont très nombreuses (plus de 200 études (Kunnumakkara *et al.* 2018)), dans des pathologies associées à un stress oxydant ou à des phénomènes inflammatoires ou dans d'autres indications (hypertension artérielle, diabète de type 2, hypercholestérolémie...). Les doses employées sont élevées (ex : jusqu'à 8 g/j pendant 3 mois ; 2,2-3,6 g/j pendant 4 mois)<sup>18</sup>

Une méta-analyse récente des études cliniques randomisées contrôlées, évaluant l'influence de la curcumine sur les marqueurs de l'inflammation dans des maladies inflammatoires chroniques (ostéoarthrite, syndrome métabolique, psoriasis, hyperlipidémies, diabète de type II), conclut à une absence d'effet anti-inflammatoire significatif (curcuma : 5 études (n=356) ; curcumine 60 mg/j à 2 g/j avec ou sans pipérine : 14 études (n=988), testés contre placebo ou intervention alimentaire (fibres) pendant 1 à 4 mois). Le curcuma et la curcumine n'ont pas d'influence sur les taux de CRP, IL-1  $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  (White *et al.* 2019).

Une revue sur les effets de la curcumine fait cependant état de données cliniques (paramètres inflammatoires, paramètres fonctionnels) obtenues pour cette molécule comme adjuvant dans des maladies inflammatoires chroniques : deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, une étude sur le lupus, deux études sur la sclérose en plaques, ont comparé les effets d'une prise de curcumine à une absence d'intervention (Yang, Akbar et Mohan 2019). Une diminution de la CRP et une amélioration clinique ont été observées dans l'une de ces études, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (Chandran et Goel 2012).

Une revue systématique (Thavorn, Mamdani et Straus 2014) des données cliniques randomisées contrôlées de la curcumine dans des maladies inflammatoires intestinales a repris trois études par voie orale (curcumine contre placebo, n > 150, 2-6 mois ; patients sous traitement par mésalazine) : deux ne montrent pas de différence avec le placebo pour la rémission (curcumine : 450 mg/j, 2 g/j) ; l'une d'elles (Lang *et al.* 2015) montre une amélioration des symptômes et une rémission plus fréquente (3 g/j). La méthodologie de ces études est néanmoins jugée faible (Thavorn, Mamdani et Straus 2014, Yang, Akbar et Mohan 2019, Kumar *et al.* 2012).

Une méta-analyse récente (Bannuru *et al.* 2018), consacrée aux inflammations ostéoarticulaires localisées au genou, a identifié cinq études randomisées comparant la curcumine à un placebo (n = 355 ; généralement 500 mg/j ; avec quatre études en association avec un *Boswellia*) et deux études comparant deux extraits de *C. longa* (500 à 1500 mg/j) à l'ibuprofène (n > 460 ; 52-69 ans ; études 4-12 semaines). La curcumine améliore mieux la douleur et les paramètres moteurs que le placebo et l'efficacité de l'extrait de curcuma semble équivalente à celle de l'ibuprofène. D'autres méta-analyses concluent en faveur du curcuma pour la douleur dans cette pathologie (Daily, Yang et Park 2016). Yang *et al.* (Yang, Akbar et Mohan 2019) ont repris les données de 16 études cliniques dans des ostéoarthrites (curcumine : 200-2000 mg/j), 14 étant en faveur de la curcumine (conditions similaires à celles évoquées ci-dessus ; avec quatre études comparant la curcumine à un AINS ; 30 à 160 patients ; n > 1000 patients), dont trois se fondent sur des données biochimiques (dosage de l'IL-1 $\beta$ ...). On notera que beaucoup de ces études font l'objet de conflits d'intérêt.

<sup>18</sup> A 12 g / j, les diarrhées et les maux de tête sont fréquents (30 %, n=24) (Fan *et al.* 2013).

Au vu de l'ensemble de ces données cliniques, il apparaît, malgré des résultats parfois contradictoires, que les extraits de curcuma et la curcumine sont susceptibles d'exercer un effet anti-inflammatoire dans des pathologies variées. L'hétérogénéité de ces études, en termes de méthodologie, de produits évalués, de paramètres mesurés, doit être soulignée.

#### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires du curcuma

La curcumine et *C. longa* ont fait l'objet de très nombreuses études relatives à leur effet anti-inflammatoire. L'activité des curcumas est liée à la curcumine, principalement par inhibition des voies NF- $\kappa$ B et JAK/STAT ainsi que par activation de Nrf2.

Des études cliniques sont en faveur de la curcumine dans certaines indications (ostéoarthrite, en particulier) mais elles mettent rarement en évidence des modifications significatives de paramètres inflammatoires objectifs dans les situations d'inflammation chronique. La curcumine semble bien tolérée, mais au vu des données expérimentales qui montrent qu'elle induit une inhibition des voies métaboliques de COX-2 et des LOX, ainsi qu'une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires, elle est susceptible d'exercer une modification des défenses immunitaires dans un contexte infectieux.

#### Echinacées

En plus de leurs propriétés immunomodulatrices décrites au paragraphe 3.2.1, les échinacées exercent également une activité anti-inflammatoire.

Les alcanides présentent une similarité structurelle avec l'anandamide, un ligand endogène des récepteurs cannabinoïdes. Dans un contexte d'inflammation, ils agissent notamment en induisant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et en réduisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$  (Chicca *et al.* 2009, Woelkart et Bauer 2007). Une inhibition *in vitro* de COX-1 et, dans une moindre mesure, de COX-2 par des alcanides isolées des racines d'*E. purpurea* a été rapportée ainsi que celle *in vitro* de 5-LOX et de COX provenant de microsomes séminaux de mouton par des alcanides polyinsaturées des racines d'*E. angustifolia* (Clifford *et al.* 2002, Muller-Jakic *et al.* 1994). Les alcanides isolés des racines de *E. angustifolia* inhibent la formation de la prostaglandine E2 dépendante de COX-2 mais n'inhibent pas l'expression de COX-2 au niveau transcriptionnel (Merali *et al.* 2003).

#### Conclusion sur les effets anti-inflammatoires des échinacées

Les préparations à base d'échinacées, par la présence d'alcanides, ont *in vitro* des effets anti-inflammatoires par induction de cytokines anti-inflammatoires et par un effet d'inhibition indirect sur les COX.

#### Griffe du chat, liane du Pérou

En plus de ses propriétés immunomodulatrices décrites au paragraphe 3.2.2, la griffe du chat exerce également une activité anti-inflammatoire.

Une étude *in vitro*, utilisant une décoction d'écorce d'*Uncaria tomentosa* a montré un effet inhibiteur significatif sur la production de TNF- $\alpha$  induite par les LPS dans les macrophages murins RAW 264.7, avec une CI<sub>50</sub> de 14,1 ng/mL (Sandoval *et al.* 2002).

Une réduction dose-dépendante de la production de TNF- $\alpha$ , a été observée dans des cellules stimulés par des LPS et prétraitées avec des extraits d'*U. tomentosa* et d'*U. guianensis*. L'inhibition du TNF- $\alpha$  était équivalente pour les deux espèces. Cependant, les extraits n'ont eu aucun effet sur la production non stimulée de PGE2 mais ont réduit de manière significative la production de PGE2

stimulée par des LPS, ce qui suggère une inhibition de l'expression de COX-2 (Valerio et Gonzales 2005).

L'extrait éthanolique d'écorce diminue l'expression immunodépendante du TNF- $\alpha$  ainsi que l'activation des facteurs de transcription *AP1* et NF- $\kappa$ B (Allen-Hall *et al.* 2010).

Après induction par des LPS bactériens, la mitraphylline, alcaloïde pentacyclo-oxindolique présent dans l'écorce, testée *in vivo* chez le rat, inhibe d'environ 50 % de la libération des interleukines IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 ainsi que le TNF- $\alpha$ . Cette activité est du même ordre que celle de la dexaméthasone. Elle réduit aussi de près de 40 % la production d'IL-4 (Rojas-Duran *et al.* 2012).

Un extrait aqueux riche en polyphénols (83 % de l'extrait) induit l'expression de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 et réduit celle d'IL-1 $\beta$  dans des macrophages péritonéaux de souris en culture (Lenzi *et al.*, 2013). Les fractions riches en procyanidines d'un extrait d'écorce inhibent la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6, la PGE2, le monoxyde d'azote, l'activation de COX-1 et -2 et l'expression de iNOS. L'inhibition de NF- $\kappa$ B et l'inhibition de la phosphorylation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) ont été proposées comme mécanismes d'action possibles (Laus 2004).

Par ailleurs, par voie orale chez le rat, l'extrait aqueux réduit l'inflammation gastrique et intestinale induite par l'injection d'indométacine et protège la souris de la pneumonie aiguë induite par l'inhalation d'ozone (Cisneros, Jayo et Niedziela 2005).

#### **Conclusion sur les effets anti-inflammatoires de la griffe du chat**

Les extraits aqueux et éthanoliques d'écorce de tige de la griffe du chat et les extraits riches en procyanidines ont dans l'ensemble des effets anti-inflammatoires, avec notamment une diminution de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires et de l'activation des facteurs de transcription *AP1* et NF- $\kappa$ B.

### **3.4 Plantes susceptibles de modifier l'expression d'ACE2**

#### **3.4.1 Inhibition de la fixation des coronavirus à ACE2 par les plantes**

Une étude chinoise fait état de l'interaction entre la fixation des coronavirus à ACE2 et les plantes médicinales. Après l'épidémie de SRAS associée à l'infection par SARS-CoV-1, le criblage de 312 plantes médicinales chinoises, supervisé par le Comité de la médecine et de la pharmacie chinoises à Taïwan, a montré que trois plantes médicinales chinoises de la famille des Polygonaceae étaient capables d'inhiber l'interaction de la protéine S du SARS-CoV et de ACE2 (Ho *et al.* 2007) :

- *Radix et Rhizoma Rhei* (racine de *Rheum officinale* Baill.),
- *Radix Polygoni multiflori* (racine de *Polygonum multiflorum* Thunb.) et
- *Caulis Polygoni multiflori* (tiges de *P. multiflorum* Thunb.).

Cette étude montre que l'émodine, un composé anthraquinonique présent dans ces drogues végétales, bloque de manière dose-dépendante l'interaction entre la protéine S et ACE2.

#### **3.4.2 Augmentation de l'expression d'ACE2 par les plantes**

Les études des composés à action anti-inflammatoire et également susceptibles d'augmenter l'expression d'ACE2 concernent des modèles de fibrose (hépatique, pulmonaire, et cardiaque). Plusieurs plantes ou principes actifs dérivés de plantes composés issus de plantes ont été étudiés.

La **baïcaline** est le glucuronide d'une flavone, la baïcaléine. On la trouve dans plusieurs espèces du genre *Scutellaria* (Lamiaceae), et en particulier dans la scutellaire américaine (« *skullcap* »,

*Scutellaria lateriflora* L.). Il y a en général un taux de 10 mg/g de baïcaline dans les feuilles de scutellaire à casque (*Scutellaria galericulata* L.). Elle est présente dans la plante médicinale chinoise *huang-chin* (*Scutellaria baicalensis* Georgi), inscrite à la pharmacopée française. La baïcaline a été étudiée dans un modèle de lésions endothéliales induites par l'angiotensine II (Wei *et al.* 2015). Dans cette étude, la baïcaline s'est montrée capable de convertir significativement l'Ang II en Ang-(1-7) en activant ACE2 et l'expression des ARN messagers de Mas ainsi que la protéine Mas.

Les **tanshinones** sont une classe de composés diterpéniques incluant la dihydrotanshinone, la tanshinone I, et la tanshinone IIA. Ces composés sont isolés à partir de la racine de *Salvia miltiorrhiza* Bunge (en médecine traditionnelle chinoise, le *dan shen* ; Lamiaceae), espèce classée sur la liste B des plantes médicinales de la pharmacopée française. La tanshinone IIA est anti-inflammatoire, antioxydante, et cytotoxique vis-à-vis d'une variété de lignées cellulaires. Elle est également capable d'augmenter l'expression d'ACE2. Cela a été montré dans un modèle d'hypertension artérielle chez le rat qui s'accompagne d'une hypertrophie ventriculaire et de fibrose cardiaque (Yu et Shi 2014). Parallèlement, la tanshinone IIA inhibe de façon dose-dépendante l'hypertrophie ventriculaire ; elle diminue l'expression d'ACE, et de Ang I et II sans modifier cependant la pression artérielle. Dans un modèle de lésions de fibrose pulmonaire induites par le paraquat, la tanshinone II augmente l'expression d'ACE2 et de Ang-(1-7) préalablement diminuées après installation de la fibrose induite par le paraquat, tout en réduisant les lésions de fibrose (Wang *et al.* 2018).

Le **magnolol** est un lignane qui constitue le principe actif considéré comme le plus important de l'écorce de *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. (Magnoliaceae), inscrite à la pharmacopée française. Dans un modèle d'hypertension pulmonaire (HTAP) induite par pneumectomie partielle associée à la monocrotaline, le magnolol réduit la fibrose, l'HTAP et l'hypertrophie ventriculaire droite tout en augmentant l'expression d'ACE2 et en diminuant celle d'ACE ainsi que les éléments de la cascade AngI/Ang II et récepteur de Ang II (Chang *et al.* 2018). Ces effets étaient associés à une augmentation de l'expression de la NO synthase endothéliale, et d'une diminution de l'expression de la NO synthase inductible et de la production de radicaux libres de l'oxygène dans les poumons.

La **curcumine**, déjà largement évoquée plus haut, se révèle aussi capable d'augmenter l'expression d'ACE2 (Prompetchara, Ketloy et Palaga 2020, Li *et al.* 2020). Dans un modèle de fibrose myocardique induite par perfusion d'Ang II, une administration de curcumine à la dose de 150 mg/kg/jour par gavage gastrique pendant les perfusions d'Ang II diminue les témoins cellulaires et cytokiniques de la fibrose myocardique (diminution de l'infiltration par les macrophages et les myofibroblastes, diminution du TGF- $\beta$ ). Cette amélioration de la fibrose est associée à une diminution de l'expression des récepteurs à l'Ang I, une augmentation de l'expression des récepteurs à Ang II, et à une augmentation de l'expression d'ACE2.

L'**acide rosmarinique** (acide  $\alpha$ -o-cafféoyl-3,4-dihydroxyphényl-lactique), acide-phénol présent dans de nombreuses plantes, et particulièrement dans le romarin (*Rosmarinus officinalis* L., *Salvia rosmarinus* Schleid., Lamiaceae), a été utilisé dans un modèle de fibrose cardiaque induite par infarctus du myocarde expérimental chez le rat (Liu *et al.* 2016). Comparés à ceux du groupe témoin, les rats des groupes traités avec des doses croissantes d'acide rosmarinique avaient des infarctus de taille plus limitée, des niveaux d'expression des collagènes I, II et IV plus bas, une moindre infiltration par les myofibroblastes et une concentration plus basse d'hydroxyproline. Ces témoins de l'amélioration clinico-pathologique étaient associés à une augmentation de l'expression d'ACE2 et une baisse du récepteur de type 1 pour l'angiotensine. L'exploration des voies métaboliques concernées par l'action de l'acide rosmarinique sur l'expression d'ACE2 suggère une intervention des voies de signalisation des MAP kinases.

### **3.5 Conclusions du GECU**

Dans le cadre de l'épidémie de COVID-19, il convient d'attirer l'attention des consommateurs et des professionnels de santé sur les points suivants :

- Les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments. A ce titre, les compléments alimentaires contenant des immunomodulateurs ou des anti-inflammatoires végétaux ne sont pas destinés à traiter les symptômes d'une infection.
- L'inflammation est un processus naturel de défense et ne nécessite pas d'être combattue lorsqu'elle n'est pas excessive.
- Au vu des données disponibles, il ne peut être exclu que la consommation de plantes ayant des propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulatrices puisse entraver les défenses naturelles de l'organisme.
- Les répercussions des effets de ces plantes sur la production de facteurs associés à l'inflammation ne sont pas connues dans le contexte d'une infection virale. Ces facteurs sont fortement impliqués lors de l'aggravation des symptômes, en particulier au cours de l'« orage cytokinique », observé dans les formes sévères de COVID-19.
- L'expression d'ACE2, récepteur du virus SARS-CoV-2, est augmentée par plusieurs extraits ou principes actifs de plantes. Ces observations ont été faites dans des modèles expérimentaux de fibrose ; elles ne sont pas transposables à la situation rencontrée dans le COVID-19, d'autant que la relation entre l'augmentation de l'expression de l'ACE2 et l'incidence et/ou la sévérité du COVID-19 est actuellement controversée.

Dans ce contexte, le GECU recommande :

- aux personnes consommant dans le contexte de pathologies inflammatoires chroniques des compléments alimentaires contenant des plantes pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire de prendre l'avis d'un professionnel de santé pour poursuivre cette consommation ;
- aux personnes consommant ces compléments alimentaires dans un but préventif, d'arrêter cette consommation en cas d'apparition de symptômes évocateurs du COVID-19 ;
- dans tous les cas, de respecter les précautions d'emploi des plantes contenues dans ces compléments alimentaires ;
- d'éviter de multiplier les sources d'exposition à ces plantes en raison du risque d'apports cumulés et d'addition d'effets susceptibles de conduire à des effets indésirables et d'interférer avec la réponse immunitaire, notamment au regard du risque infectieux ;
- aux instances de recherche de mener des études pour préciser l'effet des plantes contenues dans les compléments alimentaires sur le COVID-19 à ses différents stades d'évolution.

### **CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GECU.

Elle appelle l'attention des consommateurs de compléments alimentaires sur les interférences potentielles générées sur la réponse immunitaire ou inflammatoire par les différentes plantes étudiées dans le présent avis.

Au vu des données disponibles, il ne peut être exclu que la consommation de plantes ayant des propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulatrices puisse entraver les défenses naturelles de l'organisme.



Aussi, elle leur recommande de se référer à leur médecin, en cas d'identification dans la composition d'un complément qu'ils consomment, de plantes que traite cet avis, tout particulièrement s'ils sont suivis pour une pathologie inflammatoire chronique.

Elle recommande également aux personnes qui consommeraient ces compléments alimentaires dans un but préventif d'arrêter immédiatement leur consommation si elles présentent des symptômes qui s'apparenteraient à ceux du COVID-19.

Enfin, elle rappelle aux professionnels de santé l'importance de déclarer au dispositif de nutrivigilance de l'Anses les effets indésirables survenant dans le cadre de la consommation des compléments alimentaires.

Dr Roger Genet

## MOTS-CLES

Anti-inflammatoires, AINS, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, infection virale, complication infectieuse, plantes, dérivés salicylés, saule, reine des prés, bouleau, polygala, peuplier, verge d'or, harpagophytum, encens, Boswellia, myrrhe, Commiphora, Curcuma, curcumine, échinacées griffe du chat, liane du Pérou.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abdel Motaal, A., S. M. Ezzat, M. G. Tadros et H. I. El-Askary. 2016. "In vivo anti-inflammatory activity of caffeoylquinic acid derivatives from *Solidago virgaurea* in rats." *Pharmaceutical Biology* 54 (12):2864-2870. doi: 10.1080/13880209.2016.1190381.
- Abdelouahab, N. et C. Heard. 2008. "Effect of the major glycosides of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) on epidermal cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro." *Journal of Natural Products* 71 (5):746-749. doi: 10.1021/np070204u.
- Åkesson, C., H. Lindgren, R. W. Pero, T. Leanderson et F. Ivars. 2003. "An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF- $\kappa$ B activity without inducing cell death." *International Immunopharmacology* 3 (13-14):1889-1900. doi: 10.1016/j.intimp.2003.07.001.
- Al-Harrasi, A., N. U. Rehman, A. L. Khan, M. Al-Broumi, I. Al-Amri, J. Hussain, H. Hussain et R. Csuk. 2018. "Chemical, molecular and structural studies of *Boswellia* species: B-boswellic aldehyde and 3-epi-11 $\beta$ -dihydroxy ba as precursors in biosynthesis of boswellic acids." *PLoS ONE* 13 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0198666.
- Allen-Hall, L., J. T. Arnason, P. Cano et R. M. Lafrenie. 2010. "*Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF- $\alpha$  inhibitor through NF- $\kappa$ B." *Journal of Ethnopharmacology* 127 (3):685-693. doi: 10.1016/j.jep.2009.12.004.
- Ammon, H. P. T. 2006. "Boswellic acids in chronic inflammatory diseases." *Planta Medica* 72 (12):1100-1116. doi: 10.1055/s-2006-947227.
- Ammon, H. P. T. 2010. "Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids." *Phytomedicine* 17 (11):862-867. doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.003.
- Aquino, R., F. De Simone, C. Pizza, C. Conti et M. L. Stein. 1989. "Plant metabolites. Structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*." *Journal of Natural Products* 52 (4):679-685. doi: 10.1021/np50064a002.
- Arruda-Silva, F., M. V. P. S. Nascimento, A. B. G. Luz, D. Venzke, G. S. Queiroz, T. S. Fröde, M. G. Pizzolatti et E. M. Dalmarco. 2014. "*Polygala molluginifolia* A. St.-Hil. and Moq. prevent inflammation in the mouse pleurisy model by inhibiting NF- $\kappa$ B activation." *International Immunopharmacology* 19 (2):334-341. doi: 10.1016/j.intimp.2014.02.010.
- Bannuru, R. R., M. C. Osani, F. Al-Eid et C. Wang. 2018. "Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 48 (3):416-429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001.
- Baram, S. M., S. Karima, S. Shateri, A. Tafakhori, A. Fotouhi, B. S. Lima, S. Rajaei, M. Mahdavi, H. S. Tehrani, V. Aghamollaii, S. H. Aghamiri, B. Mansouri, S. Gharahje, S. Kabiri, M. Hosseinizadeh, S. Z. Shahamati et A. T. Alborzi. 2019. "Functional improvement and immune-inflammatory cytokines profile of ischaemic stroke patients after treatment with boswellic acids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial." *Inflammopharmacology* 27 (6):1101-1112. doi: 10.1007/s10787-019-00627-z.
- Biegert, C., I. Wagner, R. Lüdtkke, I. Kötter, C. Lohmüller, I. Günaydin, K. Taxis et L. Heide. 2004. "Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Results of 2 randomized double-blind controlled trials." *Journal of Rheumatology* 31 (11):2121-2130.
- Bonaterra, G. A., E. U. Heinrich, O. Kelber, D. Weiser, J. Metz et R. Kinscherf. 2010. "Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv®) in LPS-activated human

- monocytes and differentiated macrophages." *Phytomedicine* 17 (14):1106-1113. doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.022.
- Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales*. Reprint, 5è éd.
- Bundy, R., A. F. Walker, R. W. Middleton et J. Booth. 2004. "Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: A pilot study." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 10 (6):1015-1018. doi: 10.1089/acm.2004.10.1015.
- Burger, R. A., A. R. Torres, R. P. Warren, V. D. Caldwell et B. G. Hughes. 1997. "Echinacea-induced cytokine production by human macrophages." *International Journal of Immunopharmacology* 19 (7):371-379. doi: 10.1016/S0192-0561(97)00061-1.
- Cao, F., J. Liu, B. X. Sha et H. F. Pan. 2019. "Natural products: Experimental efficient agents for inflammatory bowel disease therapy." *Current Pharmaceutical Design* 25 (46):4893-4913. doi: 10.2174/1381612825666191216154224.
- Catanzaro, M., E. Corsini, M. Rosini, M. Racchi et C. Lanni. 2018. "Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea." *Molecules* 23 (11). doi: 10.3390/molecules23112778.
- CE. 2008. "Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December on food additives." ; .
- Chainani-Wu, N. 2003. "Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of tumeric (Curcuma longa)." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 9 (1):161-168. doi: 10.1089/107555303321223035.
- Chandran, B. et A. Goel. 2012. "A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis." *Phytotherapy Research* 26 (11):1719-1725. doi: 10.1002/ptr.4639.
- Chang, H., C. Y. Chang, H. J. Lee, C. Y. Chou et T. C. Chou. 2018. "Magnolol ameliorates pneumonectomy and monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats through inhibition of angiotensin II and endothelin-1 expression." *Phytomedicine* 51:205-213. doi: 10.1016/j.phymed.2018.10.001.
- Chapman, T. P., C. F. Gomes, E. Louis, J. F. Colombel et J. Satsangi. 2020. "De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease." *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 5 (1):63-79. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30186-4.
- Chen, Q. F., X. D. Kuang, Q. F. Yuan, H. Hao, T. Zhang, Y. H. Huang et X. Y. Zhou. 2018. "Lipoxin A4 attenuates LPS-induced acute lung injury via activation of the ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis." *Innate Immunity* 24 (5):285-296. doi: 10.1177/1753425918785008.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G 2020. "Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19." *Kidney International [Internet]* Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/abstract).
- Cheong, M. H., S. R. Lee, H. S. Yoo, J. W. Jeong, G. Y. Kim, W. J. Kim, I. C. Jung et Y. H. Choi. 2011. "Anti-inflammatory effects of *Polygala tenuifolia* root through inhibition of NF-κB activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells." *Journal of Ethnopharmacology* 137 (3):1402-1408. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.008.
- Chicca, A., S. Raduner, F. Pellati, T. Strompen, K. H. Altmann, R. Schoop et J. Gertsch. 2009. "Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts." *International Immunopharmacology* 9 (7-8):850-858. doi: 10.1016/j.intimp.2009.03.006.
- Chrubasik, S. 2003. "Effects of willow bark extract and therapeutic activity." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 74:95; author reply 96-7. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00115-2.
- Chrubasik, S., E. Eisenberg, E. Balan, T. Weinberger, R. Luzzati et C. Conradt. 2000. "Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double-blind study." *American Journal of Medicine* 109 (1):9-14. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00442-3.

- Cisneros, F. J., M. Jayo et L. Niedziela. 2005. "An *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract protects mice against ozone-induced lung inflammation." *Journal of Ethnopharmacology* 96 (3):355-364. doi: 10.1016/j.jep.2004.06.039.
- Cisneros, J. R. et K. M. Murray. 1996. "Corticosteroids in tuberculosis." *Annals of Pharmacotherapy* 30 (11):1298-1303. doi: 10.1177/106002809603001115.
- Clifford, L. J., M. G. Nair, J. Rana et D. L. Dewitt. 2002. "Bioactivity of alkamides isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench." *Phytomedicine* 9 (3):249-253. doi: 10.1078/0944-7113-00105.
- Cromlish, W. A. et B. P. Kennedy. 1996. "Selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 using intact insect cell assays." *Biochemical Pharmacology* 52 (11):1777-1785. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00599-0.
- Cunha Neto, F., L. T. Marton, S. V. de Marqui, T. A. Lima et S. M. Barbalho. 2019. "Curcuminoids from *Curcuma longa*: New adjuvants for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis?" *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (13):2136-2143. doi: 10.1080/10408398.2018.1456403.
- Da Silva, A. G., C. P. G. De Sousa, J. Koehler, J. Fontana, A. G. Christo et R. R. Guedes-Bruni. 2010. "Evaluation of an extract of Brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen, Asteraceae) in treating lumbago." *Phytotherapy Research* 24 (2):283-287. doi: 10.1002/ptr.2934.
- Dai, Q., D. Zhou, L. Xu et X. Song. 2018. "Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats." *Drug Design, Development and Therapy* 12:4095-4105. doi: 10.2147/DDDT.S175763.
- Daily, J. W., M. Yang et S. Park. 2016. "Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Journal of Medicinal Food* 19 (8):717-729. doi: 10.1089/jmf.2016.3705.
- Debbache-Benaida, N., D. Atmani-Kilani, V. B. Schini-Keirth, N. Djebbli et D. Atmani. 2013. "Pharmacological potential of *Populus nigra* extract as antioxidant, anti-inflammatory, cardiovascular and hepatoprotective agent." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 3 (9):697-704. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60141-0.
- Di Lorenzo, C., M. Dell'aghi, M. Badea, L. Dima, E. Colombo, E. Sangiovanni, P. Restani et E. Bosisio. 2013. "Plant Food Supplements with Anti-Inflammatory Properties: A Systematic Review (II)." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 53 (5):507-516. doi: 10.1080/10408398.2012.691916.
- Dinakaran, D., E. Bristow, H. Armanious, D. Garros, J. Yap, M. Noga et C. Sergi. 2017. "Co-ingestion of willow bark tea and acetaminophen associated with fatal infantile fulminant liver failure." *Pediatrics International* 59 (6):743-745. doi: 10.1111/ped.13262.
- Domingues, A., A. Sartori, L. M. M. Valente, M. A. Golim, A. C. Siani et R. M. Viero. 2011. "*Uncaria tomentosa* aqueous-ethanol extract triggers an immunomodulation toward a Th2 cytokine profile." *Phytotherapy Research* 25 (8):1229-1235. doi: 10.1002/ptr.3549.
- Drummond, E.M., N. Harbourne, E. Marete, D. Martyn, J.C. Jacquier, D. O'Riordan et E.R. Gibney. 2013. "Inhibition of pro-inflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark." *Phytotherapy research : PTR* 27:588.
- Dubos, F., V. Hue, B. Grandbastien, B. Catteau, A. Martinot, Akitani, Bajja, Blondiaux, Cixous, Delepouille, Dorkenoo, Dumonceaux, Kohen El, Glowacki, Halna, Racoussot et Segal. 2008. "Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: A possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs?" *Acta Dermato-Venereologica* 88 (1):26-30. doi: 10.2340/00015555-0333.
- Ebeling, S., K. Naumann, S. Pollok, T. Wardecki, S. Vidal-y-Sy, J. M. Nascimento, M. Boerries, G. Schmidt, J. M. Brandner et I. Merfort. 2014. "From a traditional medicinal plant to a rational drug: Understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract." *PLoS ONE* 9 (1). doi: 10.1371/journal.pone.0086147.
- Efsa. 2010. "Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive." *EFSA Journal* 8 (9). doi: 10.2903/j.efsa.2010.1679



- Efsa. 2014. "Refined exposure assessment for curcumin (E 100)." *EFSA Journal* 12 (10).
- El-Ghazaly, M., M. T. Khayyal, S. N. Okpanyi et M. Arens-Corell. 1992. "Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*." *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 42 (3):333-336.
- EMA. 2008. "Assessment report on *Solidago virgaurea* L., herba." ; Contract No.: EMEA/HMPC/285759/2007.
- EMA. 2011c. "Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba." ; Contract No.: EMA/HMPC/434881/2010.
- EMA. 2013. "Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix. ." ; Contract No.: EMA/HMPC/571122/2010 Corr.
- EMA. 2014. "Assessment report on *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (*C. xanthorrhiza* D. Dietrich), rhizoma." Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Rapport N°: EMA/HMPC/604598/2012
- EMA. 2017. "Assessment report on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex." ; Contract No.: EMA/HMPC/80628/2016.
- Esatbeyoglu, T., P. Huebbe, I. M. A. Ernst, D. Chin, A. E. Wagner et G. Rimbach. 2012. "Curcumin-from molecule to biological function." *Angewandte Chemie - International Edition* 51 (22):5308-5332. doi: 10.1002/anie.201107724.
- Fan, X., C. Zhang, D. B. Liu, J. Yan et H. P. Liang. 2013. "The clinical applications of curcumin: Current state and the future." *Current Pharmaceutical Design* 19 (11):2011-2031.
- Fang, L., G. Karakiulakis et M. Roth. 2020. "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?" *The Lancet Respiratory Medicine*. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Ferrario, C. M., J. Jessup, M. C. Chappell, D. B. Averill, K. B. Brosnihan, E. A. Tallant, D. I. Diz et P. E. Gallagher. 2005. "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2." *Circulation* 111 (20):2605-2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Fiebich, B. L. et S. Chrubasik. 2004. "Effects of an ethanolic *Salix* extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro." *Phytomedicine* 11 (2-3):135-138. doi: 10.1078/0944-7113-00338.
- Francis, J. A., S. N. Raja et M. G. Nair. 2004. "Bioactive terpenoids and guggulosteroids from *Commiphora mukul* gum resin of potential anti-inflammatory interest." *Chemistry and Biodiversity* 1 (11):1842-1853. doi: 10.1002/cbdv.200490138.
- Gagnier, J. J., S. Chrubasik et E. Manheimer. 2004. "*Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 4. doi: 10.1186/1472-6882-4-13.
- Gan, X. H., L. Zhang, D. Heber et B. Bonavida. 2003. "Mechanism of activation of human peripheral blood NK cells at the single cell level by *Echinacea* water soluble extracts: Recruitment of lymphocyte-target conjugates and killer cells and activation of programming for lysis." *International Immunopharmacology* 3 (6):811-824. doi: 10.1016/S1567-5769(02)00298-9.
- Gastaldi, B., C. A. N. Catalán, F. M. Silva-Sofrás et S. B. González. 2018. "*Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae), a medicinal plant from South America. a comprehensive review: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and bioactivity." *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas* 17 (1):17-29.
- Goulart, S., M. I. G. Moritz, K. L. Lang, R. Liz, E. P. Schenkel et T. S. Fröde. 2007. "Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy." *Journal of Ethnopharmacology* 113 (2):346-353. doi: 10.1016/j.jep.2007.07.003.
- Halkes, S. B. A., C. J. Beukelman, B. H. Kroes, A. J. J. Van Den Berg, R. P. Labadie et H. Van Dijk. 1997. "In vitro immunomodulatory activity of *Filipendula ulmaria*." *Phytotherapy Research* 11 (7):518-520. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199711)11:7<518::AID-PTR136>3.0.CO;2-9.
- Hinz, B., V. Kraus, A. Pahl et K. Brune. 2000. "Salicylate metabolites inhibit cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 synthesis in murine macrophages." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 274 (1):197-202. doi: 10.1006/bbrc.2000.3123.



- Ho, T. Y., S. L. Wu, J. C. Chen, C. C. Li et C. Y. Hsiang. 2007. "Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction." *Antiviral Research* 74 (2):92-101. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.
- Holleran, G., F. Scaldaferrri, A. Gasbarrini et D. Currò. 2020. "Herbal medicinal products for inflammatory bowel disease: A focus on those assessed in double-blind randomised controlled trials." *Phytotherapy Research* 34 (1):77-93. doi: 10.1002/ptr.6517.
- Horvath, D. M. et N. H. Chua. 1994. "The role of salicylic acid in systemic acquired resistance." *Current Opinion in Biotechnology* 5 (2):131-136. doi: 10.1016/S0958-1669(05)80025-4.
- Huang, M. L., X. Li, Y. Meng, B. Xiao, Q. Ma, S. S. Ying, P. S. Wu et Z. S. Zhang. 2010. "Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 37 (1):e1-e6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x.
- Huh, J. E., Y. H. Baek, Y. J. Kim, J. D. Lee, D. Y. Choi et D. S. Park. 2009. "Protective effects of butanol fraction from *Betula platyphyla* var. *japonica* on cartilage alterations in a rabbit collagenase-induced osteoarthritis." *Journal of Ethnopharmacology* 123 (3):515-521. doi: 10.1016/j.jep.2008.08.028.
- Huh, J. E., Y. H. Baek, S. R. Ryu, J. D. Lee, D. Y. Choi et D. S. Park. 2009. "Efficacy and mechanism of action of KHBj-9B, a new herbal medicine, and its major compound triterpenoids in human cartilage culture and in a rabbit model of collagenase-induced osteoarthritis." *International Immunopharmacology* 9 (2):230-240. doi: 10.1016/j.intimp.2008.11.016.
- Huh, J. E., J. M. Hong, Y. H. Baek, J. D. Lee, D. Y. Choi et D. S. Park. 2011. "Anti-inflammatory and anti-nociceptive effect of *Betula platyphylla* var. *japonica* in human interleukin-1 $\beta$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in experimental animal models." *Journal of Ethnopharmacology* 135 (1):126-134. doi: 10.1016/j.jep.2011.03.005.
- Ito, A., N. Hayashi, K. Katayama, H. Hagiwara, A. Kasahara, T. Kashiwagi, H. Yoshihara, H. Fusamoto et T. Kamada. 1997. "Effect of glycyrrhizin on viral replication and quasispecies in patients with type C chronic hepatitis." *International Hepatology Communications* 6 (5):233-238. doi: 10.1016/S0928-4346(97)00351-4.
- Jacker, H. J., G. Voigt et K. Hiller. 1982. "On the antiexudative behaviour of some triterpene saponins." *Pharmazie* 37 (5):380-382.
- Jeong, Y. E. et M. Y. Lee. 2018. "Anti-inflammatory activity of *Populus deltoides* leaf extract via modulating NF- $\kappa$ B and p38/JNK pathways." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (12). doi: 10.3390/ijms19123746.
- Jessup, J. A., P. E. Gallagher, D. B. Averill, K. B. Brosnihan, E. A. Tallant, M. C. Chappell et C. M. Ferrario. 2006. "Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 291 (5):H2166-H2172. doi: 10.1152/ajpheart.00061.2006.
- Katanić, J., T. Boroja, V. Mihailović, S. Nikles, S. P. Pan, G. Rosić, D. Selaković, J. Joksimović, S. Mitrović et R. Bauer. 2016. "In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent." *Journal of Ethnopharmacology* 193:627-636. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.015.
- Khayyal, M. T., M. A. El-Ghazaly, D. M. Abdallah, S. N. Okpanyi, O. Kelber et D. Weiser. 2005. "Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract." *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 55 (11):677-687.
- Kim, K. S., D. S. Lee, G. S. Bae, S. J. Park, D. G. Kang, H. S. Lee, H. Oh et Y. C. Kim. 2013. "The inhibition of JNK MAPK and NF- $\kappa$ B signaling by tenuifoliside A isolated from *Polygala tenuifolia* in lipopolysaccharide-induced macrophages is associated with its anti-inflammatory effect." *European Journal of Pharmacology* 721 (1-3):267-276. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.026.
- Klessig, D. F., M. Tian et H. W. Choi. 2016. "Multiple targets of salicylic acid and its derivatives in plants and animals." *Frontiers in Immunology* 7 (MAY). doi: 10.3389/fimmu.2016.00206.
- Kopp, E. et S. Ghosh. 1994. "Inhibition of NF- $\kappa$ B by sodium salicylate and aspirin." *Science* 265 (5174):956-959. doi: 10.1126/science.8052854.

- Kumar, S., V. Ahuja, M. J. Sankar, A. Kumar et A. C. Moss. 2012. "Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis." *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 10.
- Kundu, J. K., K. S. Mossanda, H. K. Na et Y. J. Surh. 2005. "Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets." *Cancer Letters* 218 (1):21-31. doi: 10.1016/j.canlet.2004.07.029.
- Kunnumakkara, A. B., K. Banik, D. Bordoloi, C. Harsha, B. L. Sailo, G. Padmavathi, N. K. Roy, S. C. Gupta et B. B. Aggarwal. 2018. "Googling the guggul (*Commiphora* and *Boswellia*) for prevention of chronic diseases." *Frontiers in Pharmacology* 9 (AUG). doi: 10.3389/fphar.2018.00686.
- Laavola, M., R. Haavikko, M. Hämäläinen, T. Leppänen, R. Nieminen, S. Alakurtti, V. M. Moreira, J. Yli-Kauhaluoma et E. Moilanen. 2016. "Betulin Derivatives Effectively Suppress Inflammation in Vitro and in Vivo." *Journal of Natural Products* 79 (2):274-280. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00709.
- Lacaille-Dubois, M. A., C. Delaude et A. C. Mitaine-Offer. 2020. "A review on the phytopharmacological studies of the genus *Polygala*." *Journal of Ethnopharmacology* 249. doi: 10.1016/j.jep.2019.112417.
- Lai, C. C., Y. H. Liu, C. Y. Wang, Y. H. Wang, S. C. Hsueh, M. Y. Yen, W. C. Ko et P. R. Hsueh. 2020. "Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths." *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
- Lamm, S., Y. Sheng et R. W. Pero. 2001. "Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100®." *Phytomedicine* 8 (4):267-274. doi: 10.1078/0944-7113-00046.
- Lang, A., N. Salomon, J. C. Y. Wu, U. Kopylov, A. Lahat, O. Har-Noy, J. Y. L. Ching, P. K. Cheong, B. Avidan, D. Gamus, I. Kaimakliotis, R. Eliakim, S. C. Ng et S. Ben-Horin. 2015. "Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13 (8):1444-1449.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.019.
- Lapa, F. D. R., V. M. Gadotti, F. C. Missau, M. G. Pizzolatti, M. C. A. Marques, A. L. Dafré, M. Farina, A. L. S. Rodrigues et A. R. S. Santos. 2009. "Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in Mice." *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 104 (4):306-315. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00365.x.
- Laus, G. 2004. "Advances in Chemistry and Bioactivity of the Genus *Uncaria*." *Phytotherapy Research* 18 (4):259-274. doi: 10.1002/ptr.1469.
- Li, C., R. Han, L. Kang, J. Wang, Y. Gao, Y. Li, J. He et J. Tian. 2017. "Pirfenidone controls the feedback loop of the AT1R/p38 MAPK/renin-angiotensin system axis by regulating liver X receptor- $\alpha$  in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis." *Scientific Reports* 7. doi: 10.1038/srep40523.
- Li, G., Y. Fan, Y. Lai, T. Han, Z. Li, P. Zhou, P. Pan, W. Wang, D. Hu, X. Liu, Q. Zhang et J. Wu. 2020. "Coronavirus infections and immune responses." *Journal of Medical Virology* 92 (4):424-432. doi: 10.1002/jmv.25685.
- Li, G., C. Simmler, L. Chen, D. Nikolic, S. N. Chen, G. F. Pauli et R. B. van Breemen. 2017. "Cytochrome P450 inhibition by three licorice species and fourteen licorice constituents." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 109:182-190. doi: 10.1016/j.ejps.2017.07.034.
- Li, W., M. J. Moore, N. Vaslieva, J. Sui, S. K. Wong, M. A. Berne, M. Somasundaran, J. L. Sullivan, K. Luzuriaga, T. C. Greeneugh, H. Choe et M. Farzan. 2003. "Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus." *Nature* 426 (6965):450-454. doi: 10.1038/nature02145.

- Lindroth, R. L., M. T. S. Hsia et J. M. Scriber. 1987a. "Characterization of phenolic glycosides from quaking aspen." *Biochemical Systematics and Ecology* 15 (6):677-680. doi: 10.1016/0305-1978(87)90045-7.
- Lindroth, R. L., M. T. S. Hsia et J. M. Scriber. 1987b. "Seasonal patterns in the phytochemistry of three *Populus* species." *Biochemical Systematics and Ecology* 15 (6):681-686. doi: 10.1016/0305-1978(87)90046-9.
- Liu, Q., J. Tian, Y. Xu, C. Li, X. Meng et F. Fu. 2016. "Protective Effect of RA on Myocardial Infarction-Induced Cardiac Fibrosis via AT1R/p38 MAPK Pathway Signaling and Modulation of the ACE2/ACE Ratio." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64 (35):6716-6722. doi: 10.1021/acs.jafc.6b03001.
- Liz, R., S. V. G. Vigil, S. Goulart, M. I. G. Moritz, E. P. Schenkel et T. S. Fröde. 2008. "The anti-inflammatory modulatory role of *Solidago chilensis* Meyen in the murine model of the air pouch." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 60 (4):515-521. doi: 10.1211/jpp.60.4.0015.
- Loew, D., J. Möllerfeld, A. Schrödter, S. Puttkammer et M. Kaszkin. 2001. "Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69 (5):356-364. doi: 10.1067/mcp.2001.115445.
- Manns, M. P., H. Wedemeyer, A. Singer, N. Khomutjanskaja, H. P. Dienes, T. Roskams, R. Goldin, U. Hehnke, H. Inoue, R. Stauber, R. Hubmann, A. Meieron, M. Aua, A. Koldits, B. Margus, P. Koiva, K. Kull, K. Labotkin, H. Remmel, R. Salupere, S. Bourgeois, J. Holvoet, Y. Horsmans, H. Reynaert, G. Robaey, V. Hejda, V. Dostal, J. Kapla, S. Plisek, J. Horak, J. Sperl, J. Spicak, J. Stransky, A. Meieron, H. Messmann, U. Meyer, R. Huber, P. Buggisch, S. Holm, M. Manns, B. Kallinowski, I. Schiefke, W. Böcher, C. Niederau, T. Marquardt, M. Fuchs, M. Abonyi, T. Csak, A. Folhoffer, A. Horvath, G. Lengyel, J. Schuller, O. Szabo, F. Szalay, L. Telegdy, Z. Tulassay, K. Werling, V. Kuse, B. Rozentale, V. Sondore, L. Viksna, W. Halota, W. Pawłowska, E. TopczewskaStaubach, J. Cianciara, J. Jabłońska, J. Kozłowska, T. Mięka, M. Czarnecki, A. Gładysz, P. Piszko, K. Rotter, A. Szymczak, T. M. Morenets, I. E. Baikova, I. G. Bakulin, N. P. Blokhina, P. O. Bogomolov, T. M. Ignatova, M. V. Maevskaya, N. V. Mazurchik, I. G. Nikitin, S. V. Plusnin, G. V. Saponov, E. V. Volochkova, N. V. Voronkova, S. N. Zharov, M. V. Shmakova, V. G. Morozov, N. G. Zakharova, K. V. Zhdanov, N. I. Geyvandova, I. G. Sitnikov, N. Gubergrits, Y. Zagorenko, I. Zaytsev, I. Shargorod, T. Zvyagintseva, T. Chaykovskaya, T. Egorova, N. Kharchenko, I. Korulya, V. Topolnitsky, N. Khomutjanskaja, L. Moroz et Snmc Study Group European. 2012. "Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: Biochemical and histological effects after 52 weeks." *Journal of Viral Hepatitis* 19 (8):537-546. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x.
- Melchart, D., K. Linde, F. Worku, L. Sarkady, M. Holzmann, K. Jurcic et H. Wagner. 1995. "Results of Five Randomized Studies on the Immunomodulatory Activity of Preparations of *Echinacea*." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 1 (2):145-160. doi: 10.1089/acm.1995.1.145.
- Merali, S., S. Binns, M. Paulin-Levasseur, C. Ficker, M. Smith, B. Baum, E. Brovelli et J. T. Arnason. 2003. "Antifungal and Anti-inflammatory Activity of the Genus *Echinacea*." *Pharmaceutical Biology* 41 (6):412-420. doi: 10.1076/phbi.41.6.412.17828.
- Mercandeli, A.A., G.P. Bessa, S.N. Ronchi, P.S. Segato et A.G. da Silva. 2012. "Evidence for the safe use of the extract from the brazilian Arnica, *Solidago chilensis* Meyen, in primary health care." *Chinese Medicine* 3:4-8.
- Michaelis, M., J. Geiler, P. Naczki, P. Sithisarn, H. Ogbomo, B. Altenbrandt, A. Leutz, H. W. Doerr et J. Cinatl Jr. 2010. "Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages." *Medical Microbiology and Immunology* 199 (4):291-297. doi: 10.1007/s00430-010-0155-0.
- Mitchell, J. A., M. Saunders, P. J. Barnes, R. Newton et M. G. Belvisi. 1997. "Sodium salicylate inhibits cyclo-oxygenase-2 activity independently of transcription factor (nuclear factor κB)

- activation: Role of arachidonic acid." *Molecular Pharmacology* 51 (6):907-912. doi: 10.1124/mol.51.6.907.
- Mohs, A. L. 2013. "Major hypokalemia due to glycyrrhizin intoxication." *Annales Francaises de Medecine d'Urgence* 3 (4):261-262. doi: 10.1007/s13341-013-0315-4.
- Moorlag, S. J. C. F. M., R. J. W. Arts, R. van Crevel et M. G. Netea. 2019. "Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections." *Clinical Microbiology and Infection* 25 (12):1473-1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020.
- Moussard, C., D. Alber, M. M. Toubin, N. Thevenon et J. C. Henry. 1992. "A drug used in traditional medicine, *Harpagophytum procumbens*: No evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 46 (4):283-286. doi: 10.1016/0952-3278(92)90036-1.
- Muller-Jakic, B., W. Brey, A. Probstle, K. Redl, H. Greger et R. Bauer. 1994. "In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkaloids from *Echinaceae* and *Achillea* species." *Planta Medica* 60 (1):37-40.
- Na, H. K., K. S. Mossanda, J. Y. Lee et Y. J. Surh. 2004. "Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by some edible African plants." *BioFactors* 21 (1-4):149-153. doi: 10.1002/biof.552210130.
- Nahrstedt, A., M. Schmidt, R. Jäggi, J. Metz et M. T. Khayyal. 2007. "Willow bark extract: The contribution of polyphenols to the overall effect." *Wiener Medizinische Wochenschrift* 157 (13-14):348-351. doi: 10.1007/s10354-007-0437-3.
- Olennikov, D. N., N. I. Kashchenko et N. K. Chirikova. 2017. "Meadowsweet teas as new functional beverages: Comparative analysis of nutrients, phytochemicals and biological effects of four *Filipendula* species." *Molecules* 22 (1). doi: 10.3390/molecules22010016.
- OMS. 2009. "WHO plants monographs (Gummi Boswellii)." ; . 48.
- Oon, S. F., M. Nallappan, T. T. Tee, S. Shohaimi, N. K. Kassim, M. S. F. Sa'ariwijaya et Y. H. Cheah. 2015. "Xanthorrhizol: A review of its pharmacological activities and anticancer properties." *Cancer Cell International* 15 (1). doi: 10.1186/s12935-015-0255-4.
- Peng, S., P. Wei, Q. Lu, R. Liu, Y. Ding et J. Zhang. 2018. "Beneficial effects of poplar buds on hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and inflammation in streptozotocin-induced type-2 diabetes." *Journal of Immunology Research* 2018. doi: 10.1155/2018/7245956.
- Perico, L., A. Benigni et G. Remuzzi. 2020. "Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. ." *Nephron*. 23:1–9.
- Pierpoint, W. S. 1994. Salicylic Acid and its Derivatives in Plants: Medicines, Metabolites and Messenger Molecules. Dans *Advances in Botanical Research*.
- Pobłocka-Olech, L., I. Inkielewicz-Stepniak et M. Krauze-Baranowska. 2019. "Anti-inflammatory and antioxidative effects of the buds from different species of *Populus* in human gingival fibroblast cells: Role of bioflavanones." *Phytomedicine* 56:1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.08.015.
- Prompetchara, E., C. Ketloy et T. Palaga. 2020. "Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic." *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 38 (1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
- Qiao, W., C. Wang, B. Chen, F. Zhang, Y. Liu, Q. Lu, H. Guo, C. Yan, H. Sun, G. Hu et X. Yin. 2015. "Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats." *Cardiology (Switzerland)* 131 (2):97-106. doi: 10.1159/000375362.
- Ramos, P. A. B., C. Moreirinha, S. Silva, E. M. Costa, M. Veiga, E. Coscueta, S. A. O. Santos, A. Almeida, M. M. Pintado, C. S. R. Freire, A. M. S. Silva et A. J. D. Silvestre. 2019. "The health-promoting potential of *Salix* spp. Bark polar extracts: Key insights on phenolic composition and in vitro bioactivity and biocompatibility." *Antioxidants* 8 (12). doi: 10.3390/antiox8120609.
- Reis, S. R. I. N., L. M. M. Valente, A. L. Sampaio, A. C. Siani, M. Gandini, E. L. Azeredo, L. A. D'Avila, J. L. Mazzei, M. d G. M. Henriques et C. F. Kubelka. 2008. "Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2." *International Immunopharmacology* 8 (3):468-476. doi: 10.1016/j.intimp.2007.11.010.



- Ríos, J. L. 2010. "Effects of triterpenes on the immune system." *Journal of Ethnopharmacology* 128 (1):1-14. doi: 10.1016/j.jep.2009.12.045.
- Rojas-Duran, R., G. González-Aspajo, C. Ruiz-Martel, G. Bourdy, V. H. Doroteo-Ortega, J. Alban-Castillo, G. Robert, P. Auberger et E. Deharo. 2012. "Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark." *Journal of Ethnopharmacology* 143 (3):801-804. doi: 10.1016/j.jep.2012.07.015.
- Roy, N. K., D. Parama, K. Banik, D. Bordoloi, A. K. Devi, K. K. Thakur, G. Padmavathi, M. Shakibaei, L. Fan, G. Sethi et A. B. Kunnumakkara. 2019. "An update on pharmacological potential of boswellic acids against chronic diseases." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (17). doi: 10.3390/ijms20174101.
- Rusek, P., M. Wala, M. Druszczyńska et M. Fol. 2018. "Infectious agents as stimuli of trained innate immunity." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (2). doi: 10.3390/ijms19020456.
- Safayhi, H., B. Rall, E. R. Sailer et H. P. T. Ammon. 1997. "Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281 (1):460-463.
- Sandoval, M., N. N. Okuhama, X. J. Zhang, L. A. Condezo, J. Lao, F. M. Angeles, R. A. Musah, P. Bobrowski et M. J. S. Miller. 2002. "Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content." *Phytomedicine* 9 (4):325-337. doi: 10.1078/0944-7113-00117.
- Santos, R. A. S., W. O. Sampaio, A. C. Alzamora, D. Motta-Santos, N. Alenina, M. Bader et M. J. Campagnole-Santo. 2018. "The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7)." *Physiological Reviews* 98 (1):505-553. doi: 10.1152/physrev.00023.2016.
- SCF. 2003. "Opinion of the Scientific Committee on Food on glycyrrhizinic acid and its ammonium salt." ; Contract No.: SCF/CS/ADD/EDUL/225 Final.
- Schaser, J., G.A. Bonaterra, O. Kelber, D. Weiser, R. Kinscherf et J. Metz. 2006. "Untersuchung antiinflammatorischer Effekte des Phytopharmakons Phytodolor® und seiner Einzelkomponenten in einem Monozyten-Testmodell." *Perfusion* 19:76-77.
- Schmid, B., I. Kötter et L. Heide. 2001. "Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract." *European Journal of Clinical Pharmacology* 57 (5):387-391. doi: 10.1007/s002280100325.
- Schmid, B., R. Lütke, H. K. Selbmann, I. Kötter, B. Tschirdewahn, W. Schaffner et L. Heide. 2001. "Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: Randomized placebo-controlled, double blind clinical trial." *Phytotherapy Research* 15 (4):344-350. doi: 10.1002/ptr.981.
- Selves, A., S. Ruiz, L. Crognier, J. M. Conil, F. Bonneville, B. Georges, M. Dupuy, O. Fourcade et T. Geeraerts. 2013. "Aspirin and its danger: Reye syndrome in young adult." *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 32 (11):814-816. doi: 10.1016/j.annfar.2013.08.009.
- Serhan, C. N. 2014. "Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology." *Nature* 510 (7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
- Shakibaei, M., D. Allaway, S. Nebrich et A. Mobasher. 2012. "Botanical extracts from rosehip (*Rosa canina*), willow bark (*Salix alba*), and nettle leaf (*Urtica dioica*) suppress IL-1 $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B activation in canine articular chondrocytes." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012. doi: 10.1155/2012/509383.
- Shen, T., G. H. Li, X. N. Wang et H. X. Lou. 2012. "The genus *Commiphora*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology." *Journal of Ethnopharmacology* 142 (2):319-330. doi: 10.1016/j.jep.2012.05.025.
- Shishodia, S., K. B. Harikumar, S. Dass, K. G. Ramawat et B. B. Aggarwal. 2008. "The guggul for chronic diseases: Ancient medicine, modern targets." *Anticancer Research* 28 (6 A):3647-3664.



- Srivali, N., W. Cheungpasitporn, D. Chongnarungsin et L. C. Edmonds. 2013. "White willow bark induced acute respiratory distress syndrome." *North American Journal of Medical Sciences* 5 (5):330. doi: 10.4103/1947-2714.112483.
- Steinmüller, C., J. Roesler, E. Gröttrup, G. Franke, H. Wagner et M. L. Lohmann-Matthes. 1993. "Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*." *International Journal of Immunopharmacology* 15 (5):605-614. doi: 10.1016/0192-0561(93)90078-D.
- Stimpel, M., A. Proksch, H. Wagner et M. L. Lohmann-Matthes. 1984. "Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*." *Infection and Immunity* 46 (3):845-849.
- Sur, T. K., S. Pandit, D. Battacharyya, C. K. A. Kumar, S. M. Lakshmi, D. Chattopadhyay et S. C. Mandal. 2002. "Studies on the antiinflammatory activity of *Betula alnoides* bark." *Phytotherapy Research* 16 (7):669-671. doi: 10.1002/ptr.942.
- Takei, M., M. Kobayashi, D. N. Herndon, R. B. Pollard et F. Suzuki. 2006. "Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions." *Cytokine* 35 (5-6):295-301. doi: 10.1016/j.cyto.2006.10.002.
- Tamura, E. K., R. S. Jimenez, K. Waisman, L. Gobbo-Neto, N. P. Lopes, E. A. L. Malpezzi-Marinho, E. A. V. Marinho et S. H. P. Farsky. 2009. "Inhibitory effects of *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract on acute inflammation." *Journal of Ethnopharmacology* 122 (3):478-485. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.029.
- Thavorn, K., M. M. Mamdani et S. E. Straus. 2014. "Efficacy of turmeric in the treatment of digestive disorders: A systematic review and meta-analysis protocol." *Systematic Reviews* 3 (1). doi: 10.1186/2046-4053-3-71.
- Tiwari, R., S. K. Latheef, I. Ahmed, H. M. N. Iqbal, M. H. Bule, K. Dhama, H. A. Samad, K. Karthik, M. Alagawany, M. E. Abd El-Hack, M. I. Yattoo et M. R. Farag. 2018. "Herbal immunomodulators - A remedial panacea for designing and developing effective drugs and medicines: Current scenario and future prospects." *Current Drug Metabolism* 19 (3):264-301. doi: 10.2174/1389200219666180129125436.
- Truchliński, J., M. Krauze, M. Cendrowska-Pinkosz et B. Modzelewska-Banachiewicz. 2006. "Influence of garlic, synthetic 1,2,4-triazole derivative and herbal preparation Echinovit C on selected indices of turkey-hens non-specific immunity." *Polish Journal of Veterinary Sciences* 9 (1):51-55.
- Tunón, H., C. Olavsdotter et L. Bohlin. 1995. "Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis." *Journal of Ethnopharmacology* 48 (2):61-76. doi: 10.1016/0378-8741(95)01285-L.
- Valerio, L. G. et G. F. Gonzales. 2005. "Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and maca (*Lepidium meyenii*): A critical synopsis." *Toxicological Reviews* 24 (1):11-35. doi: 10.2165/00139709-200524010-00002.
- Victório, C.P., J.B. Carriço et C.S. Salgueiro Lage. 2011. "*Polygala paniculata*: a source of methyl salicylate produced through plant tissue culture." *Rev. Ceres, Viçosa* 58 (3):269-72.
- Villanueva, J. R., J. M. Esteban et L. R. Villanueva. 2017. "Solving the puzzle: What is behind our forefathers' anti-inflammatory remedies?" *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 6 (1):128-143. doi: 10.5455/jice.20161204021732.
- Voiriot, G., M. Chalumeau, J. Messika, D. Basille, B. Philippe, J. D. Ricard, C. Andrejak, V. Jounieaux, O. Sanchez et M. Fartoukh. 2018. "Risks associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pneumonia." *Revue des Maladies Respiratoires* 35 (4):430-440. doi: 10.1016/j.rmr.2017.12.003.
- Von Kruedener, S., W. Schneider et E.F. Elstner. 1995. "A combination of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* as an anti-inflammatory and antirheumatic drug. A short review." *Arzneimittel Forsch* 45:169-171.

- Vuitton, DA. 2008. *Immunologie. Paris: Pradel; 2008. 209 p.*
- Wagner, I., C. Greim, S. Laufer, L. Heide et C. H. Gleiter. 2003. "Influence of willow bark extract on cyclooxygenase activity and on tumor necrosis factor  $\alpha$  or interleukin  $1\beta$  release in vitro and ex vivo [1]." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 73 (3):272-274. doi: 10.1067/mcp.2003.32.
- Wan, Y., J. Shang, R. Graham, R. S. Baric et F. Li. 2020. "Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus." *Journal of virology* 94 (7). doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Wang, K., J. Zhang, S. Ping, Q. Ma, X. Chen, H. Xuan, J. Shi, C. Zhang et F. Hu. 2014. "Anti-inflammatory effects of ethanol extracts of Chinese propolis and buds from poplar (*Populus canadensis*)." *Journal of Ethnopharmacology* 155 (1):300-311. doi: 10.1016/j.jep.2014.05.037.
- Wang, Y., H. Wu, W. Niu, J. Chen, M. Liu, X. Sun et Z. Li. 2018. "Tanshinone IIA attenuates paraquat-induced acute lung injury by modulating angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7) in rats." *Molecular Medicine Reports* 18 (3):2955-2962. doi: 10.3892/mmr.2018.9281.
- Watson, E. et R. Danb. 2019. "The fight against cancer: Is harnessing the immune system the ultimate strategy?" *British Journal of Hospital Medicine* 80 (10):568-573. doi: 10.12968/hmed.2019.80.10.568.
- Weckesser, S., M. N. Laszczyk, M. L. Müller, C. M. Schempp et H. Schumann. 2010. "Topical treatment of necrotising herpes zoster with betulin from birch bark." *Forschende Komplementarmedizin* 17 (5):271-273. doi: 10.1159/000320592.
- Wei, X., X. Zhu, N. Hu, X. Zhang, T. Sun, J. Xu et X. Bian. 2015. "Baicalin attenuates angiotensin II-induced endothelial dysfunction." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 465 (1):101-107. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.138.
- White, C. M., V. Pasupuleti, Y. M. Roman, Y. Li et A. V. Hernandez. 2019. "Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Pharmacological Research* 146. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104280.
- Woelkart, K. et R. Bauer. 2007. "The role of alkaloids as an active principle of *Echinacea*." *Planta Medica* 73 (7):615-623. doi: 10.1055/s-2007-981531.
- Wood, A., G. Baxter, F. Thies, J. Kyle et G. Duthie. 2011. "A systematic review of salicylates in foods: Estimated daily intake of a Scottish population." *Molecular Nutrition and Food Research* 55 (SUPPL. 1):S7-S14. doi: 10.1002/mnfr.201000408.
- Wu, C., X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, L. Zhang, X. Zhou, C. Du, Y. Zhang, J. Song, S. Wang, Y. Chao, Z. Yang, J. Xu, X. Zhou, D. Chen, W. Xiong, L. Xu, F. Zhou, J. Jiang, C. Bai, J. Zheng et Y. Song. 2020. "Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China." *JAMA Internal Medicine*. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Xu, Q., Y. Wang, S. Guo, Z. Shen, Y. Wang et L. Yang. 2014. "Anti-inflammatory and analgesic activity of aqueous extract of *Flos populi*." *Journal of Ethnopharmacology* 152 (3):540-545. doi: 10.1016/j.jep.2014.01.037.
- Xu, X., Y. Cai et Y. Yu. 2018. "Effects of a novel curcumin derivative on the functions of kidney in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats." *Inflammopharmacology* 26 (5):1257-1264. doi: 10.1007/s10787-018-0449-1.
- Xu, Y. X., K. R. Pindolia, N. Janakiraman, C. J. Noth, R. A. Chapman et S. C. Gautam. 1997. "Curcumin, a compound with anti-inflammatory and anti oxidant properties, down-regulates chemokine expression in bone marrow stromal cells." *Experimental Hematology* 25 (5):413-422.
- Yang, M., U. Akbar et C. Mohan. 2019. "Curcumin in autoimmune and rheumatic diseases." *Nutrients* 11 (5). doi: 10.3390/nu11051004.
- Yin, M. J., Y. Yamamoto et R. B. Gaynor. 1998. "The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I $\kappa$ B kinase- $\beta$ ." *Nature* 396 (6706):77-80. doi: 10.1038/23948.

- Yu, L. Z. et C. R. Shi. 2014. "Effect of tanshinone IIA on expression of different components in renin-angiotensin system of left ventricles of hypertensive rats." *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 39 (8):1468-1472. doi: 10.4268/cjcmm20140821.
- Zenone, T. et Q. Blanc. 2009. "Rhabdomyolysis with major hypokalemia secondary to chronic glycyrrhizic acid ingestion." *Revue de Medecine Interne* 30 (1):78-80. doi: 10.1016/j.revmed.2008.04.002.
- Zhang, X., M. H. Tran, T. P. Phuong, M. N. Tran, B. S. Min, K. S. Song, H. S. Yeon et K. Bae. 2006. "Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Populus davidiana*." *Archives of Pharmacal Research* 29 (12):1102-1108. doi: 10.1007/BF02969299.
- Zhao, J., X. Y. Wan, M. Luo, T. S. Chen et P. He. 2012. "Antifibrotic effects of glycyrrhizin and matrine in vitro and in vivo." *Biomedicine and Preventive Nutrition* 2 (2):132-137. doi: 10.1016/j.bionut.2011.12.006.
- Zhou, P., X. L. Yang, X. G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H. R. Si, Y. Zhu, B. Li, C. L. Huang, H. D. Chen, J. Chen, Y. Luo, H. Guo, R. D. Jiang, M. Q. Liu, Y. Chen, X. R. Shen, X. Wang, X. S. Zheng, K. Zhao, Q. J. Chen, F. Deng, L. L. Liu, B. Yan, F. X. Zhan, Y. Y. Wang, G. F. Xiao et Z. L. Shi. 2020. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin." *Nature* 579 (7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

## ANNEXE 1

**PRÉAMBULE** : 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 D'EXPERTISE COLLECTIVE D'URGENCE

---

### Membres

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

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

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

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraitée, PU-PH émérite (Université Bourgogne Franche-Comté) – Spécialités : immunologie clinique/allergologie, médecine interne/hépto-gastro-entérologie

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

## PARTICIPATION ANSES

---

### Coordination scientifique

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

**Secrétariat administratif**  
Mme Virginie SADE – DER

## ANNEXE 2

**Tableau récapitulatif des plantes dont les propriétés sont développées dans l'avis**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<b>3.2.1. Echinacées (Asteraceae)</b>								
<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	racine	liste A (partie aérienne fleurie, partie souterraine)	<i>Echinaceae angustifoliae radix</i> , monographie, révision 2018 [ <i>Cough and cold</i> ] <sup>i</sup>	<i>Radix Echinaceae</i> (OMS 1999) <sup>ii</sup>	organes souterrains, sans restriction	organes souterrains, plante entière (liste article 15, DGCCRF, 2016), avec restrictions (DGCCRF 2019)	racine, avec restrictions <sup>iii</sup>	<i>flos, herba, radix</i>
<i>Echinacea pallida</i> (Nutt.) Nutt.	racine	liste A (partie aérienne fleurie, partie souterraine)	<i>Echinaceae pallidae radix</i> , monographie, révision 2018 [ <i>Cough and cold</i> ]		organes souterrains, sans restriction		plante entière, avec restrictions <sup>iv</sup>	<i>flos, herba, radix</i>
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	racine	liste A (partie aérienne fleurie, partie souterraine)	<i>Echinaceae purpureae radix</i> , monographie, révision 2017 [ <i>Cough and cold</i> ]		organes souterrains, plante entière, sans restriction		plante entière, avec restrictions <sup>iv</sup>	<i>flos, herba, radix</i>
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	partie aérienne		<i>Echinaceae purpureae herba</i> , monographie, révision 2016 [ <i>Cough and cold</i> ] <sup>v</sup>	<i>Herba Echinaceae Purpureae</i> (OMS, 1999) <sup>vi</sup>	partie aérienne, sans restriction (DGCCRF 2019)			
<b>3.2.2. Griffe de chat (Rubiaceae)</b>								
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC. (syn. <i>Nauclea tomentosa</i> Willd., <i>Ouroparia tomentosa</i> (Willd.) K. Schum)	écorce de tige	liste A (écorce de tige)	pas de monographie ; <i>public statement</i> (2015)	<i>Cortex Uncariae</i> (OMS, 2007) <sup>vii</sup>	racine, écorce, tige, sans restriction	oui, sans restriction	écorce, tige, racine, sans restriction	<i>cortex, radix, truncus</i>
<b>3.3.1. Réglisses (Fabaceae)</b>								



**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	racine	liste A (partie souterraine), hors monopole pharmaceutique en l'état, en poudre, sous forme d'extrait sec aqueux (décret JORF 2008)	<i>Liquiritiae radix</i> , monographie, révision 2013 [ <i>Cough and cold, Gastrointestinal disorders</i> ] <sup>viii</sup>	<i>Radix Glycyrrhizae</i> (OMS, 1999) <sup>ix</sup>	oui, avec restriction <sup>x</sup>		racine, avec restrictions <sup>xi</sup>	<i>radix, rhizoma, stolones</i> , avec restrictions <sup>xii</sup>
<i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	racine	liste A (partie souterraine)		non	non	non	non	non
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	racine	liste A (partie souterraine)		<i>Radix Glycyrrhizae</i> (OMS, 1999)	oui, avec restriction <sup>x</sup>	oui, avec restrictions	racine, avec restrictions <sup>xi</sup>	<i>radix, rhizoma, stolones</i> , avec restrictions <sup>xii</sup>
Rq : glycyrrhizine	<i>additif alimentaire édulcorant, E958</i>	n.a.	n.a. <sup>xiii</sup>	hors liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées par Arrêté au JORF (2016)		hors liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 (DGCCRF, 2016)		
<b>3.3.2.a) – 1. Saules (Salicaceae)</b>								
<i>Salix alba</i> L.	écorce	liste A : " <i>Salix</i> sp." (écorces de tiges, feuilles)	voir monographie <i>Salicis cortex</i>		<i>Cortex Salicis</i> (OMS, 2009) <sup>xiv</sup>	oui, avec restrictions <sup>xv</sup>	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, fleur, feuille, avec restrictions <sup>xvi</sup>
<i>Salix caprea</i> L.	écorce	liste A : " <i>Salix</i> sp." (écorces de tiges, feuilles)	voir monographie <i>Salicis cortex</i>		voir <i>Cortex Salicis</i> : "and other appropriate <i>Salix</i> species"	non	oui, avec restrictions	écorce <sup>xvi</sup>
<i>Salix fragilis</i> L.	écorce	liste A : " <i>Salix</i> sp." (écorces de tiges, feuilles)	<i>Salicis cortex, Salix</i> [various species including <i>S. purpurea</i> L.; <i>S. daphnoides</i> Vill.; <i>S. fragilis</i> L.], monographie, révision 2017 [ <i>Pain and inflammation, Cough and cold</i> ] <sup>xvii</sup>		<i>Cortex Salicis</i> (OMS, 2009)	oui, avec restrictions <sup>xv</sup>	oui, avec restrictions	écorce, feuille <sup>xvi</sup>
<i>Salix pentandra</i> L.	écorce	liste A : " <i>Salix</i> sp." (écorces de tiges, feuilles)	voir monographie <i>Salicis cortex</i>		voir <i>Cortex Salicis</i> : "and other appropriate <i>Salix</i> species"	oui, avec restrictions <sup>xv</sup>	oui, avec restrictions	écorce, feuille <sup>xvi</sup>
<i>Salix purpurea</i> L.	écorce	liste A : " <i>Salix</i> sp." (écorces de tiges, feuilles)	<i>Salicis cortex, Salix</i> [various species including <i>S. purpurea</i> L.; <i>S. daphnoides</i> Vill.; <i>S. fragilis</i> L.], monographie, révision 2017 [ <i>Pain and inflammation, Cough and cold</i> ]		<i>Cortex Salicis</i> (OMS, 2009)	oui, avec restrictions <sup>xv</sup>	oui, avec restrictions	écorce, feuille <sup>xvi</sup>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<b>3.3.2.a) – 2. Reine des prés (Rosaceae)</b>								
<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. F (syn. <i>Spiraea ulmaria</i> L.)	parties aériennes	liste A (parties aériennes), hors monopole pharmaceutique en l'état (décret JORF 2008)	<i>flos, herba</i> : 2 monographies, révision 2018 [ <i>Cough and cold, Pain and inflammation</i> ] <sup>xviii</sup>	non	non	oui, avec restrictions <sup>xv</sup>	oui, avec restrictions	parties aériennes, avec restrictions <sup>xix</sup>
<i>Filipendula vulgaris</i> Moench.	parties aériennes	non	non	non	non	non	oui, avec restrictions	plante entière, avec restrictions <sup>xix</sup>
<b>3.3.2.a) – 3. Bouleaux (Betulaceae)</b>								
<i>Betula alleghaniensis</i> Britton	écorce de tige, feuille	non	non	non	oui, avec restriction <sup>xv</sup>	oui, sans restriction	écorce, feuille, sans restriction	<i>cortex, folium, lymph</i>
<i>Betula lenta</i> L.	écorce de tige, feuille	non	non	non	non	oui, sans restriction	écorce, feuille, sève, sans restriction	<i>cortex, folium, lymph, aetheroleum</i>
<i>Betula pendula</i> Roth (syn. <i>B. alba</i> L., <i>B. verrucosa</i> Ehrh.)	écorce de tige, feuille	liste A (écorce de tige, feuille)	<i>"Betula pendula</i> Roth and/or <i>Betula pubescens</i> Ehrh. as well as hybrids of both species, <i>folium</i> ", monographie [ <i>Urinary tract and genital disorders</i> ] <sup>xx</sup>	non	oui, avec restriction <sup>xv</sup>	oui, sans restriction	bourgeon, écorce, feuille, goudron, sève, sans restriction	<i>cortex, folium, gemma, pix, semen</i>
<i>Betula pubescens</i> Ehrh.	écorce de tige, feuille	liste A (écorce de tige, feuille)		non	oui, avec restriction <sup>xv</sup>	oui, sans restriction	bourgeon, écorce, feuille, sève, sans restriction	<i>cortex, folium, gemma, pix, flos, lymph</i>
<i>Betula vulgaris</i> L.	écorce de tige, feuille	non	non	non	non	non	plante entière, sans restriction	non
<b>3.3.2.a) – 4. Verge d'or (Asteraceae)</b>								
<i>Solidago virgaurea</i> L.	plante entière ou sommités fleuries	liste A (sommité fleurie)	<i>Solidaginis virgaureae herba</i> , monographie, révision 2018 [ <i>Urinary tract and genital disorders</i> ] <sup>xxi</sup>	non	oui, sans restriction	oui, sans restriction	parties aériennes, sans restriction	<i>herba cum floribus</i>
<i>Solidago canadensis</i> L.	plante entière ou sommités fleuries	liste A (sommité fleurie)	non	non	non	non	non	<i>herba cum floribus</i>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<i>Solidago gigantea</i> Aiton	plante entière ou sommités fleuries	liste A (sommité fleurie)	non	non	non	non	non	<i>herba cum floribus</i>
<b>3.3.2.a) – 5. Polygalas (Polygalaceae)</b>								
<i>Polygala amara</i> L.	plante entière, partie souterraine	non	non	voir <i>Radix Senegae</i>	non	non	non	<i>herba cum floribus, radix</i>
<i>Polygala paniculata</i> L. (syn. <i>P. tenella</i> Willd)	plante entière	liste A (plante entière)	non	voir <i>Radix Senegae</i>	non	non	non	non
<i>Polygala senega</i> L.	partie souterraine	liste A (partie souterraine)	non	<i>Radix Senegae</i> , "dried roots and root crowns of <i>Polygala senega</i> L., <i>Polygala senega</i> L. var. <i>latifolia</i> Torrey et Gray, or other closely related <i>Polygala</i> species" (OMS, 2002) <sup>xxii</sup>	oui (rhizome, racine), sans restriction	oui, avec restrictions	racine, rhizome, avec restrictions <sup>xxiii</sup>	non
<i>Polygala sibirica</i> L.	partie souterraine	non	non	voir <i>Radix Senegae</i>	oui (racine), sans restriction	oui, avec restrictions	racine, avec restrictions <sup>xxiii</sup>	non
<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	partie souterraine	non	non	voir <i>Radix Senegae</i>	oui (racine), sans restriction	oui, sans restriction	racine, sans restriction	<i>radix</i>
<i>Polygala vulgaris</i> L. (syn. <i>Polygala comosa</i> Schkuhr)	partie souterraine	non	non	voir <i>Radix Senegae</i>	non	oui, avec restrictions	parties aériennes, avec restriction <sup>xxiii</sup>	<i>herba cum floribus, radix, herba</i>
<b>3.3.2.a) – 6. Peupliers (Salicaceae)</b>								
<i>Populus alba</i> L.	feuille, écorce, bourgeon	non	non	non	non	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, feuille, avec restrictions <sup>xix</sup>	<i>cortex, folium, gemma</i>
<i>Populus balsamifera</i> L.	feuille, écorce, bourgeon	non	non	non	non	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, feuille, avec restrictions <sup>xix</sup>	<i>cortex, folium, gemma</i>
<i>Populus nigra</i> L.	bourgeon, feuille	liste A (bourgeon, feuille)	non	non	oui, sans restrictions	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, avec restrictions <sup>xix</sup>	<i>cortex, folium, gemma, lignum</i>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<i>Populus tremula</i> L.	feuille, écorce, bourgeon	non	non	non	oui, sans restrictions	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, avec restrictions <sup>xix</sup>	<i>cortex, gemma</i>
<i>Populus tremuloides</i> Michx.	feuille, écorce, bourgeon	non	non	non	oui, sans restrictions	oui, avec restrictions	écorce, bourgeon, avec restrictions <sup>xix</sup>	<i>cortex, folium, gemma</i>
<b>3.3.2.b) Harpagophytum (Pedaliaceae)</b>								
<i>Harpagophytum procumbens</i> Decne	racine secondaire	liste A (racine secondaire tubérisée)	<i>Harpagophyti radix</i> , monographie, révision 2016 [ <i>Loss of appetite, Gastrointestinal disorders, Pain and inflammation</i> ] <sup>xxiv</sup>	<i>Radix Harpagophyti</i> (OMS, 2007) <sup>xxv</sup>	oui, sans restriction	oui, avec restrictions	tubercule secondaire, avec restrictions <sup>xxvi</sup>	<i>radix, tuber</i>
<i>Harpagophytum zeyheri</i> Decne	racine secondaire	non (Rq : confondue avec <i>H. procumbens</i> dans : pharmacopée européenne, EMA)			oui, sans restriction	oui, avec restrictions	racine, tubercule, avec restrictions <sup>xxvi</sup>	<i>radix, tuber</i>
<b>3.3.3. Encens et oliban (Burseraceae)</b>								
<i>Boswellia sacra</i>	gomme-oléorésine	non	non	non	non	oui, sans restriction	gomme-oléorésine, sans restriction	<i>cortex, gummi-resina, aetheroleum</i>
<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr. (syn. <i>Boswellia glabra</i> Roxb., <i>Boswellia thurifera</i> Roxb. ex Flem., <i>Libanus thuriferus</i> Colebr.)	gomme-oléorésine	non	non	<i>Gummi Boswellii</i> , (OMS, 2009) <sup>xxvii</sup>	oui, sans restriction	oui, sans restriction	gomme-oléorésine, sans restriction	<i>gummi-resina, aetheroleum</i>
<b>3.3.4. Myrrhes (Burseraceae)</b>								
<i>Commiphora abyssinica</i> Engl. (nom accepté : <i>Commiphora kua</i> (R.Br. ex Royle) Vollesen)	gomme-oléorésine	liste A	<i>Myrrha gummi-resina</i> , monographie, révision 2018 [usage externe]	voir <i>Gummi Myrrha</i>	non	non	non	non
<i>Commiphora africana</i> (A.Rich.) Endl.	gomme-oléorésine	non	non	voir <i>Gummi Myrrha</i>	non	oui, avec restrictions	oui, avec restriction <sup>xxviii</sup>	<i>folium, lignum, gummi</i>
<i>Commiphora gileadensis</i> (L.) C.Chr.	gomme-oléorésine	non	non	voir <i>Gummi Myrrha</i>	non	non	non	<i>fructus, lignum</i>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
(syn. <i>Commiphora opobalsamum</i> (L.) Engl.)								<i>oleum-gummi-resina</i>
<i>Commiphora habessinica</i> (O.Berg) Engl. (nom accepté = <i>Commiphora kua</i> (R.Br. ex Royle) Vollesen)	gomme-oléorésine	non	non	voir <i>Gummi Myrrha</i>	non	oui, avec restrictions	oui, avec restriction <sup>xxviii</sup>	<i>gummi-resina</i>
<i>Commiphora molmol</i> Engl. (nom accepté : <i>Commiphora myrrha</i> (T.Nees) Engl.)	gomme-oléorésine	liste A	<i>Myrrha gummi-resina</i>	<i>Gummi Myrrha</i> (OMS, 2007) <sup>xxix</sup>	non	oui (syn. <i>C. myrrha</i> )	oui (syn. <i>C. myrrha</i> )	oui (syn. <i>C. myrrha</i> )
<i>Commiphora myrrha</i> Engl. (nom accepté : <i>Commiphora myrrha</i> (T.Nees) Engl.)	gomme-oléorésine	liste A	syn. de <i>C. molmol</i>		non	oui, avec restrictions	oui, avec restriction <sup>xxviii</sup>	<i>oleum-gummi-resina</i>
<i>Commiphora schimperi</i> Engl. (nom accepté : <i>Commiphora schimperi</i> (O.Berg) Engl.)	gomme-oléorésine	liste A	<i>Myrrha gummi-resina</i>	voir <i>Gummi Myrrha</i>	non	oui, avec restrictions	oui, avec restriction <sup>xxviii</sup>	<i>cortex, folium, ramus, oleum-gummi-resina</i>
<b>3.3.4. Guggul (Burseraceae)</b>								
<i>Commiphora mukul</i> Engl. (nom accepté : <i>Commiphora mukul</i> (Hook. Ex Stocks) Engl. ; syn. <i>Commiphora wightii</i> (Arn.) Bhandari)	gomme-oléorésine	non	non	<i>Gummi Gugguli</i> , (OMS, 2007) <sup>xxx</sup>	non	oui	oui <sup>xxviii</sup>	<i>oleum-gummi-resina</i>
<b>3.3.5. Curcumas (Zingiberaceae)</b>								
<i>Curcuma domestica</i> Vahl (syn. <i>Curcuma longa</i> L.) (curcuma long)	rhizome	liste A, hors monopole pharmaceutique, en l'état et en poudre (décret JORF 2008)	<i>Curcuma longae rhizoma</i> , monographie [ <i>Gastro intestinal disorders</i> ], révision 2017. <sup>xxxi</sup>	<i>Rhizoma Curcuma Longae</i> (OMS, 1999) <sup>xxxii</sup>	non	oui, sans restriction	oui, avec restrictions <sup>xxxi</sup>	<i>rhizoma, aetheroleum</i> , avec restrictions (2019) <sup>xxxiv</sup>
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb. ( <i>C. zanthorrhiza</i> Roxb.) (temoe-lawack)	rhizome	liste A, hors monopole pharmaceutique, en l'état (décret JORF 2008)	<i>Curcuma xanthorrhizae rhizoma</i> , monographie [ <i>Gastro intestinal disorders</i> ], révision 2014. <sup>xxxv</sup>	non	non	oui, sans restriction	oui, avec restrictions <sup>xxxiii</sup>	<i>rhizoma</i> , avec restrictions (2019) <sup>xxxiv</sup>



**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2020-SA-0045**

Espèce	Drogue végétale	Liste des plantes médicinales, pharmacopée française	EMA	OMS	"Arrêté plantes" (2014)	Enregistrement DGCCRF (2016, 2019)	Liste Belgique (2017)	Liste Italie (2018)
<i>Curcuma zedoaria</i> (Christm.) Roscoe. (zédoaire)	rhizome	non	non	non	non	oui, sans restriction	oui, avec restrictions <small>xxxiii</small>	<i>rhizoma</i> , avec restrictions (2019) <small>xxxiv</small>
Rq : curcumine	Additif alimentaire colorant E100 ; dose journalière admissible ( <i>Acceptable Daily Intake</i> , ADI) : 3 mg/kg de masse corporelle /j	n.a.	n.a.	n.a.	hors liste substances autorisées par Arrêté au JORF (2016)	sur liste des Substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15, sans restriction		

n.a. : non applicable

<sup>i</sup> Recommandations EMA : déconseillé en cas de tuberculose, maladie leucocytaire, sclérose multiple, VIH/SIDA, immunodéficience, autres maladies du système immunitaire ; risque allergique (contre-indication en cas d'allergie aux Asteraceae) ou anaphylactique, notamment chez le patient atopique ; non recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, la femme enceinte et la femme allaitante par manque de données.

<sup>ii</sup> *Radix Echinaceae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 1, p 125, OMS, 1999.

<sup>iii</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion supérieure à la quantité équivalente à 2,4 g de racine séchée.

<sup>iv</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion supérieure à la quantité équivalente à 2 g d'herbe séchée.

<sup>v</sup> Recommandations EMA : déconseillé chez l'enfant de moins de 12 ans par manque de données ; pour la préparation d'usage bien établi : non recommandé en cas de maladie auto-immune, d'immunodéficience, d'immunodépression, de maladie leucocytaire ; manque de données pour grossesse et allaitement ; contre-indication en cas d'hypersensibilité aux Asteraceae.

<sup>vi</sup> *Herba Echinaceae Purpureae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 1, p 136, OMS, 1999.

<sup>vii</sup> *Cortex Uncariae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 3, p 349, OMS, 2007.

<sup>viii</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité ; emploi non recommandé chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), la femme enceinte et la femme allaitante, par manque de données ; les personnes consommant des médicaments à base de réglisse ne doivent pas consommer d'autres produits contenant cette plante en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves (rétention hydrosodée, hypokaliémie, hypertension, trouble du rythme cardiaque) ; non recommandé chez les patients hypertendus, insuffisants rénaux, à troubles hépatiques, cardiovasculaires ou en état d'hypokaliémie, en raison d'une sensibilité accrue aux effets indésirables de la réglisse ; l'association aux diurétiques, hétérosides cardiotoniques (digoxine), laxatifs stimulants, autres médicaments hypokaliémisants n'est pas recommandée. Pour les interactions médicamenteuses de la réglisse, voir (G. Li *et al.* 2017).

<sup>ix</sup> *Radix Glycyrrhizae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 1, p 183, OMS, 1999.

<sup>x</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizique supérieure à 100 mg. L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : "Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical." L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants.

<sup>xi</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizique supérieure à 100 mg. Les résultats d'analyse doivent être disponibles pour chaque lot de produits. L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : Ne pas utiliser plus de 6 semaines sans avis médical.

<sup>xii</sup> Mention : ne pas consommer pendant une période longue sans avis médical, pour des produits apportant une dose journalière de plus de 200 mg d'acide glycyrrhizique.

<sup>xiii</sup> Rq : "In susceptible people prolonged daily intake even of low doses of liquorice, corresponding to 80-100 mg of glycyrrizic acid, may provoke severe hypertension"; tiré de : *Liquiritiae radix* assessment report corr. (EMA, 2013)

<sup>xiv</sup> *Cortex Salicis*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 4, p 309, OMS, 2009.

<sup>xv</sup> L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux personnes souffrant d'allergie aux dérivés salicylés.

<sup>xvi</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion de salicine supérieure à 96 mg. L'étiquetage doit comporter les avertissements suivants : Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'usage concomitant d'anticoagulants. Ne pas administrer aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

<sup>xvii</sup> Recommandations EMA (pour l'usage traditionnel et l'usage bien établi) : contre-indication en cas d'hypersensibilité aux saules, aux dérivés salicylés ou aux autres AINS (dont asthme), en cas d'ulcère gastrique, au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, en cas de déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase), chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans) en raison du risque de syndrome de Reye, en cas de troubles hépatiques ou rénaux sévères, de troubles de la coagulation ; interaction avec les anticoagulants coumariniques ; non recommandé aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse ; les salicylés passent dans le lait maternel.

<sup>xviii</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité à la reine des prés, aux dérivés salicylés ; l'association avec les salicylés et les AINS n'est pas recommandée ; non recommandé chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), la femme enceinte et la femme allaitante par manque de données (*flos, herba* : idem).

<sup>xix</sup> L'étiquetage doit comporter les avertissements suivants : Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'usage concomitant d'anticoagulants. Ne pas utiliser chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

<sup>xx</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité au bouleau ou au pollen de bouleau ; non recommandé dans des situations où un apport hydrique restreint est conseillé (maladies cardiaques ou rénales) ; non recommandé en cas de traitement avec des diurétiques synthétiques ; non recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, la femme enceinte et la femme allaitante par manque de données.

## Avis de l'Anses

### Saisine n° 2020-SA-0045

<sup>xxi</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité à la plante ou aux Asteraceae ; non recommandé dans des situations où un apport hydrique restreint est conseillé (maladies cardiaques ou rénales) ; non recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, la femme enceinte et la femme allaitante, par manque de données

<sup>xxii</sup> *Radix Senegae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 2, p 276, OMS, 2002.

<sup>xxiii</sup> L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : Pas d'utilisation prolongée sans l'avis d'un spécialiste.

<sup>xxiv</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité à la plante, en cas d'ulcère gastroduodéal actif ; consultation médicale nécessaire en cas de gonflement des articulations, d'antécédents de calculs biliaires ; non recommandé chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), la femme enceinte et la femme allaitante, par manque de données.

<sup>xxv</sup> *Radix Harpagophyti*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 3, p 182, OMS, 2007.

<sup>xxvi</sup> La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'iridoïdes totaux (exprimés en harpagoside) supérieure à 40 mg. L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : ne pas utiliser en cas d'ulcère gastrique ou duodéal ou de calculs biliaires.

<sup>xxvii</sup> *Gummi Boswellii*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 4, p 48, OMS, 2009.

<sup>xxviii</sup> Ne pas utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement.

<sup>xxix</sup> *Gummi Myrrha*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 3, p 247, OMS, 2007.

<sup>xxx</sup> *Gummi Gugguli*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 3, p 169, OMS, 2007.

<sup>xxxi</sup> Recommandations EMA : contre-indication en cas d'hypersensibilité ; non recommandé chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), la femme enceinte et la femme allaitante, par manque de données ; non recommandé en cas d'antécédents de calculs biliaires, de cholangite, de maladies biliaires.

L'EMA ne mentionne pas d'interactions médicamenteuses dans la monographie *Curcuma longa* L., *rhizoma*, mais des interactions médicamenteuses nombreuses sont soupçonnées ou documentées pour la curcumine (interactions CYP, Pgp ; voir base de données Hedrine ([hedrine.univ-grenoble-alpes.fr](http://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr)) ; également accessible à : [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)).

<sup>xxxii</sup> *Rhizoma Curcumae Longae*. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol 1, p 247, OMS, 1999.

<sup>xxxiii</sup> Mentions obligatoires : « Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'usage concomitant d'anticoagulants » (Arrêté Belge, 2019) ; depuis octobre 2019, l'étiquette doit aussi indiquer : « Il y a lieu de recueillir l'avis d'un médecin en cas de maladies du foie ou de la vésicule biliaire ou en cas d'usage concomitant de médicaments » ; « Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes ni chez les enfants de moins 18 ans » ; source : Service public fédéral, Belgique, Direction générale Animaux, Végétaux et Alimentation Avis du 24 octobre 2019 rendu par la Commission d'avis des préparations de plantes concernant l'utilisation de compléments alimentaires contenant des curcuminoïdes ; disponible à : [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/2019\\_curcuma\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2019_curcuma_fr.pdf)

<sup>xxxiv</sup> À la suite d'accidents hépatiques en Italie avec des C.A. contenant de la curcumine en 2019, les autorités italiennes ont modifié les restrictions exigibles pour les C.A. contenant ces 3 curcumas : par (décret du 26 juillet 2019), l'étiquette doit mentionner : que le produit est déconseillé en cas d'altération de la fonction hépatique ou biliaire ou de calculs des voies biliaires ; qu'il faut demander l'avis d'un médecin en cas de prise de médicaments ».

<sup>xxxv</sup> Recommandations EMA : identiques à celles de la monographie *Curcuma longa* L., *rhizoma* ; remarque identique.