



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PLANTES LAXATIVES :

ACTUALITÉ SUR LES DÉRIVÉS ANTHRACÉNIQUES

Présenté par Yasemin GOK

Soutenu le 31 mars 2025 devant le jury constitué de

Pr Eric MARCHIONI, Président

Dr Aurélie URBAIN, Directrice de thèse

Dr Laurine ADAM et Dr Sandra BAHLOUL, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et

par le Président de l'Université de Strasbourg

DAVID MILLER/STUDIO
JULIAN JONES
BRYAN KOPPELMAN
EMILY SWAN
LAWRENCE KATZ

1. <http://www.fishbase.org>

professura

[illegible][illegible]

réseaux de confirmation

[illegible][illegible]

Gratias agimus tibi, Domine, inquit, quia tuus es.

Julien	000007	Sciences de la vie / Sciences des plantes
Marie-Madeleine	000008	Sciences
Myrtille	000009	Sciences de la vie / Sciences des plantes
Nathalie	000010	Sciences
Stéphane	000011	Sciences de la vie / Sciences des plantes

Employment Outcomes

Alexandre	CHAMBERLAIN	Pharmacie d'officine
Mathieu	COMES	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAC	Grat et économique pharm.
Philippe	NADEL	ophtalmie pharmacologique
Cécile	WILLER - SAHREZ	Pharmacie d'officine

Adalberto de Jesus Vazquez, presidente, Fundación Adalberto

July	06.04.21	Specialist
July	27.04.2021 10.00	Pharmacist - Pharm. Clinical

And, of course, the regulations were being revised.

Downloaded from ascelibrary.org by University of California, San Diego on 06/01/15. Copyright ASCE, For All Rights Reserved, No part of this document may be reproduced without written permission from ASCE.

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été rendue possible grâce à l'aide, aux conseils et au soutien de nombreuses personnes, que je tiens à saluer tout particulièrement.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le Docteur Aurélie Urbain, ma directrice de thèse, pour son accompagnement précieux, sa disponibilité et sa bienveillance tout au long de la rédaction de ma thèse. Elle a su diriger ma réflexion et s'est investie pleinement dans ce projet. Qu'elle soit également remerciée pour ses conseils avisés et son expertise scientifique qui me seront précieux tout au long de ma carrière.

Par ailleurs, c'est un véritable honneur pour moi d'être accompagnée par le Professeur Eric Marchioni, qui présidera mon jury de thèse lors de ma soutenance. Nos chemins se sont croisés bien avant ce projet, lorsque j'ai eu la chance d'intégrer le Master AM qu'il dirige. Je lui adresse mes plus sincères remerciements pour sa passion communicative et son encouragement dans mes démarches.

Je souhaite également exprimer toute ma reconnaissance aux membres du jury, le Docteur Laurine Adam et le Docteur Sandra Bahloul pour l'honneur qu'elles me font en acceptant d'évaluer mon travail. Leur expertise et leur regard critique seront d'une richesse précieuse lors de ma soutenance. Je les remercie pour le temps et l'attention qu'elles consacreront. Leurs observations et leurs échanges seront d'une grande valeur.

Finalement, je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à ma famille, qui a été mon pilier tout au long de mon parcours universitaire et dont cette thèse représente son achèvement.

A ma chère mère, qui m'a toujours soutenue avec amour et patience, me rappelant que la persévérance et le travail sont les clés de la réussite. Merci d'avoir été mon pilier, je lui dédie cette thèse de tout cœur.

A mon cher fiancé, plus qu'un simple soutien, il a été un véritable partenaire dans ce projet. En tant que futur pharmacien, il a su me challenger, me conseiller et m'encourager avec bienveillance. Partager cette passion commune renforce encore plus le bonheur de le savoir à mes côtés.

A chaque membre de ma famille et de ma belle-famille, leur présence, leur soutien et leur bienveillance ont été ma plus grande force, merci d'avoir été présents lorsque j'en ai eu besoin.

Je tiens à adresser une mention particulière à mes amis, certains compagnons de route depuis le collège et le lycée, d'autres rencontrés durant mes études. Notre amitié, qui a traversé bien des années et nos parcours respectifs, est une vraie richesse. Je leur suis profondément reconnaissante pour leur soutien.

Si ce projet s'achève, il marque en réalité un nouveau chapitre rempli d'opportunités et d'inspirations que j'entame avec reconnaissance et détermination.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	10
I. La constipation	11
1. Les causes et les manifestations cliniques de la constipation	11
2. La physiopathologie de ce trouble	11
II. Les grandes classes de laxatifs	12
1. La classe des laxatifs osmotiques	12
2. La classe des laxatifs émollients	14
3. La classe des laxatifs lubrifiants	14
4. La classe des laxatifs de lest	15
5. La classe des laxatifs stimulants, dit laxatifs de contact	16
III. Les laxatifs stimulants : un regard détaillé sur les dérivés anthracéniques	18
1. Sources naturelles des dérivés anthracéniques	18
a. Le séné : <i>Senna alexandrina</i> ou <i>Cassia angustifolia</i> ou <i>Cassia acutifolia</i>	18
b. Le cascara : <i>Cascara sagrada</i> ou <i>Rhamnus purshiana</i>	19
c. La bourdaine : <i>Frangula alnus</i> ou <i>Rhamnus frangula</i>	21
d. L'aloès : <i>Aloe ferox</i> et <i>Aloe vera</i>	22
e. La rhubarbe de Chine : <i>Rheum palmatum</i> ou <i>Rheum officinale</i>	23
2. Structure des dérivés anthracéniques	24
3. Mécanisme d'action des dérivés anthracéniques	25
4. Applications thérapeutiques	27
a. Médicament à base de séné : Pursennide 20mg, Novartis	27
b. Médicament à base de séné : X-PREP, Viatris	28
c. Médicament à base de bourdaine, séné, boldo et romarin : Boldoflorine mélange plantes pour tisane en sachet dose	29
d. Complément alimentaire : Rhubarbe de Chine 90g, Super Diet	31
5. Toxicité des dérivés anthracéniques	33
6. Décisions réglementaires des autorités de santé	36
7. Retrait de certains produits du marché pharmaceutique	38
a. Transiphyt 90 comprimés dosés à 400 mg	39
b. Infusion contenant du séné, Wandernana	40
c. Jus frais d'Aloe Vera avec pulpe non pasteurisé, Naturaloe	41
d. Idéolaxyl	43
e. Dragées Fuca	44
IV. Conseils pharmaceutiques	46
1. Prise en charge et surveillance thérapeutique	46
2. Education thérapeutique, observance et automédication	47
3. Conseils hygiéno-diététiques	47
4. Alternatives thérapeutiques	49
5. Point sur la pharmacovigilance	50
Conclusion	51
Bibliographie	53

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

CRPV : Centre Régionaux de Pharmacovigilance

CCWG : Coordination Group for Food Additives, Flavourings and Food Contact Materials – Groupe de coordination pour les additifs alimentaires, les arômes et les matériaux en contact avec les aliments

EFSA : European Food Safety Authority - Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : European Medicines Agency - Agence européenne des médicaments

HAD : Hydroxyanthracene Derivatives - Dérivés hydroxyanthracéniques

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

OMS : Organisation mondiale de la santé

OTC : Over the Counter – Médicaments en vente libre

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

UE : Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Magnésie San Pellegrino « Magnésie San Pellegrino Anisée 44,9 Pour Cent Poudre Effervescente - MaPharmaNaturelle », Pharmacie Razimbaud - Bourdin Cros. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://mapharmanaturelle.com/constipation/132606-magnesie-san-pellegrino-anisee-449-pour-cent-poudre-effervescente-3400934458200.html	13
Figure 2 :	Forlax, 10mg, IPSEN et structure du Polyéthylène glycol « FORLAX », VIDAL. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/forlax-3865.html	13
Figure 3 :	Jamylène, 50mg et structure du Docusate de sodium « Jamylène 50mg comprimé enrobé, boîte de 40 comprimés ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pharmashopi.com/jamylene-50mg-comprime-enrobe-boite-de-40-comprimes-xml-704_720_738-3635.html	14
Figure 4 :	Suppositoire à la glycérine, Cooper et structure de la glycérine « Pharmacie des Drakkars : votre pharmacie & parapharmacie en ligne ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pharmaciedesdrakkars.com/	15
Figure 5 :	Psyllium blond « Le [Psyllium blond] ou Ispaghul », Arkopharma. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.arkopharma.com/blogs/plantes/le-psyllium-blond-ou-ispaghul	16
Figure 6 :	Dulcolax, 5mg et structure du Bisacodyl « DULCOLAX Comprimés enrobés- Médicament pour traiter la constipation », Doctoshop. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://doctoshop.com/constipation/7906-dulcolax-comprimes-enrobes.html	16
Figure 7 :	Séné (arbrisseau) « Séné (Senna alexandrina) ». Consulté le: 20 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://zellerag.ch/fr/phytotherapie/lexique-des-plantes-medicinales/sene/	18
Figure 8 :	Feuilles séchées de séné et fruits séchés du séné « Feuilles de séné (sana makki) - Le Petit Herboriste ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lepetitherboriste.com/tisanes-de-plantes-simples/feuilles-de-sene-sana-makki/justine , « Séné - Dr. Ernst ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.drernst.be/portfolio-posts/sene/	19
Figure 9 :	Structure des sennosides A et B	19
Figure 10 :	Cascara (arbuste) et feuilles « Cascara sagrada », Mb med. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mb-med.it/fr/prodotto/cascara-sagrada/ « Cascara (Rhamnus purshiana) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie - Doctissimo ». Consulté le: 20 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/cascara.htm	20

Figure 11 :	Écorce de tiges de cascara « <i>Cascara sagrada</i> en vrac », Herboristerie du Palais Royal. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.herboristerie.com/plantes-en-vrac-michel-pierre/814-cascara-sagrada-en-vrac.html	20
Figure 12 :	Structure des cascarosides A et B	20
Figure 13 :	Bourdaïne (arbuste et feuilles) « Bourdaïne (<i>Rhamnus Frangula</i>) : vente arbre et arbuste Pépinières Naudet ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pepinieres-naudet.com/boutique/arbustes/28-bourdaïne-rhamnus-frangula-3546868965121.html « Arbustes à feuillage persistant (21) ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.plantes-et-nature.fr/1246-arbustes-au-feuillage-persistant?page=21	21
Figure 14 :	Écorces de tiges de bourdaïne « Bourdaïne en vrac », Herboristerie du Palais Royal. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.herboristerie.com/plantes-en-vrac-michel-pierre/801-bourdaïne-en-vrac.html	21
Figure 15 :	Structure de la franguline A et de de la glucofranguline A	21
Figure 16 :	<i>Aloes ferox</i> (plante) « Graines d' <i>Aloe ferox</i> - Aloès du Cap - Boutique Végétale ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.boutique-vegetale.com/p/aloe-ferox-aloes-du-cap-red-aloe-bitter-aloe	22
Figure 17 :	Latex contenu sous l'épiderme de l'aloès « Comment réaliser ton gel d' <i>aloe vera</i> ? », Nappy and Proud. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://nappyandproud.wordpress.com/2021/08/13/comment-realiser-ton-gel-daloe-vera/	22
Figure 18 :	Structure de l'aloïne	22
Figure 19 :	Rhubarbe de Chine (plante) « <i>Rheum palmatum</i> (Chinese Rhubarb) », Gardenia. Consulté le: 20 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.gardenia.net/plant/rheum-palmatum	23
Figure 20 :	Racines de rhubarbe de Chine « La pharmacie rolland : RHUBARBE DE CHINE Racine 100g ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lapharmacierolland.com/art-rhubarbe-de-chine-racine-100g-881.htm	23
Figure 21 :	Structure du 1,8-dihydroxyanthraquinone (danthrone) et numérotation	24
Figure 22 :	Structure de l'émodyne, de l'aloé émodine et du chrysophanol	25
Figure 23 :	Activité des dérivés anthracéniques sur le canal Na ⁺ /K ⁺ ATP-dépendant	26
Figure 24 :	Pursennide 20mg, Novartis	28

« Pursénnide 20mg, traitement laxatif constipation 20 comprimés enrobés - Archange Pharmacie en ligne », Archange Pharma.
 Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.archange-pharma.com/pursennide-20mg-20-cp-enrobes>

Figure 25 :	Figure 25 – X-PREP, Viatris « X-Prep Poudre orale 1 sachet ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pharmaciedesdrakkars.com/x-prep-poudre-orale-1-sachet	29
Figure 26 :	Boldoflorine mélange plantes pour tisane en sachet dose « Boldoflorine constipation passagère - boîte de 24 sachets doses », Pharmashopi.com. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pharmashopi.com/boldoflorine-constipation-passagere-xml-704_720_738-219594.html	31
Figure 27 :	Rhubarbe de Chine 90g, Super Diet « SUPER DIET - RHUBARBE DE CHINE 90 gls », MonBioDiscount. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://monbiodiscount.fr/643--super-diet-rhubarbe-de-chine-90-gls-.html	32
Figure 28 :	Transiphyt 90 comprimés dosés à 400 mg	39
Figure 29 :	Infusion contenant du séné, Wandernana	40
Figure 30 :	Jus frais d’Aloe Vera avec pulpe non pasteurisé, Naturaloe	41
Figure 31 :	Idéolaxyl	43
Figure 32 :	Dragées Fuca	44
Figure 33 :	Huile essentielle de Romarin	48

Introduction

Les laxatifs, utilisés depuis des siècles pour leurs propriétés thérapeutiques, sont des médicaments de première intention dans le traitement de la constipation. Ce trouble, caractérisé par une fréquence de selles insuffisante ou une difficulté d'évacuation, constitue un problème de santé courant qui touche une large part de la population. Le traitement de la constipation repose sur diverses classes de laxatifs, chacune ayant un mécanisme d'action spécifique : il s'agit des laxatifs osmotiques, émollients, lubrifiants, de lest et stimulants.

Parmi ces différentes classes, les laxatifs stimulants, issus en grande partie de la phytothérapie, font l'objet d'une attention particulière. Ces laxatifs naturels, largement utilisés en raison de leurs origines végétales et de leur efficacité, ont suscité un intérêt croissant pour leur étude. La compréhension de leurs sources, structures et mécanismes d'action permet d'éclairer les raisons de leur efficacité, mais aussi de mieux cerner les risques associés à leur utilisation.

Cependant, des préoccupations récentes concernant la sécurité de certains laxatifs stimulants ont émergé. Ces préoccupations ont conduit à des décisions réglementaires strictes et à la réalisation d'études de toxicité, entraînant le retrait de certains produits du marché pharmaceutique. Cette thèse portera un intérêt particulier sur ces questions de sécurité, en explorant les impacts de ces décisions sur les patients et en identifiant les alternatives thérapeutiques disponibles.

I. La constipation

La constipation est un problème de santé publique répandu touchant environ 15% de la population, qui affecte la qualité de vie des patients et peut avoir un impact aussi bien mental que physique.

1. Les causes et les manifestations cliniques de la constipation

Il s'agit d'un trouble courant, touchant jusqu'à la moitié des personnes âgées. Il est difficile d'en évaluer l'ampleur exacte, car beaucoup de personnes choisissent de ne pas consulter un professionnel de santé, optant plutôt pour des solutions disponibles sans ordonnance, parfois associées à des médicaments prescrits [1]. Ce trouble digestif courant et multifacette se manifeste par des difficultés et une faible fréquence d'évacuation des selles. Il est généralement décrit par la présence de moins de trois selles par semaine, des selles dures et sèches, une sensation d'évacuation incomplète, ainsi que des efforts importants lors de la défécation.

La constipation peut être aiguë ou chronique, et sa prise en charge peut varier en complexité. Elle demande une évaluation adéquate et un traitement approprié [2].

- La constipation aiguë est de courte durée. Un changement de régime alimentaire, un manque d'activité physique ou la prise d'un médicament peuvent en être la cause.
- La constipation chronique est plus longue que la constipation aiguë. Elle dure plus de trois mois et peut provenir de troubles fonctionnels intestinaux, d'anomalies anatomiques, de maladies chroniques, de la prise de médicaments ou de facteurs psychologiques.

2. La physiopathologie de ce trouble

La constipation est un trouble fréquent qui requiert une analyse rigoureuse. Il est essentiel d'écarter tout d'abord les causes secondaires, comme des pathologies sous-jacentes, des traitements médicamenteux ou des désordres métaboliques, en s'appuyant sur une anamnèse approfondie et un examen clinique [1].

Lorsque des signes préoccupants, tels que des saignements rectaux, une perte de poids ou des douleurs abdominales, sont présents, un examen structurel du côlon est préconisé. Une fois les causes secondaires éliminées, la constipation primaire peut être suspectée. La prise en charge initiale repose sur des modifications du régime alimentaire et des changements dans le mode de vie [3].

En cas d'échec, l'utilisation de laxatifs peut être considérée pour soulager les symptômes.

II. Les grandes classes de laxatifs

Un laxatif est un « aliment ou un médicament facilitant l'évacuation des selles » [4], principalement utilisé dans le traitement de la constipation. Les laxatifs agissent par le biais de différents mécanismes : en augmentant le volume ou en modifiant la consistance des selles, ou en stimulant la motilité intestinale pour faciliter leur expulsion. Ce mécanisme d'action détermine les différentes classes de laxatifs. On distingue principalement les laxatifs osmotiques, les laxatifs émollients, les laxatifs lubrifiants, les laxatifs de lest et les laxatifs stimulants. Chacun de ces laxatifs influence différemment la motilité intestinale ou la consistance des selles. L'utilisation d'un laxatif doit être occasionnelle et la plus courte possible.

1. La classe des laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques sont une classe de médicaments peu absorbables. Leur mécanisme d'action consiste à retenir l'eau dans la lumière de l'intestin [5]. Ils ne sont ni absorbés ni digérés dans l'intestin grêle. Par ce biais, l'augmentation de la pression osmotique influe sur la pression de l'intestin facilitant la rétention de l'eau et augmentant le volume et la fluidité des selles. Un apport conséquent d'eau est nécessaire pour assurer leur efficacité.

Ils peuvent être divisés en deux grandes catégories : les laxatifs osmotiques salins et les laxatifs osmotiques non salins. Leur mécanisme d'action est globalement similaire mais la nature de leur osmose diffère.

- Les laxatifs osmotiques salins

Les laxatifs osmotiques salins sont composés d'ions, souvent sous forme de sels de magnésium ou de sodium, qui ne sont pas absorbés dans l'intestin. Ils restent ainsi dans la lumière intestinale, influant sur l'osmolarité du contenu intestinal en augmentant la pression osmotique. L'augmentation de la pression osmotique attire l'eau dans l'intestin à partir des tissus environnants et du système circulatoire, ramollissant ainsi les selles et stimulant le péristaltisme intestinal.

Le temps d'action de ces agents est variable mais généralement rapide : de quelques minutes à quelques heures selon la dose et le type de sels minéraux. Parmi les laxatifs osmotiques salins, on compte notamment : l'hydroxyde de magnésium (Magnésie San Pellegrino) (*Figure 1*), le sulfate de magnésium (ou sels d'Epsom), le citrate de magnésium et le phosphate de magnésium [5].

Toutefois, des déséquilibres électrolytiques peuvent survenir, comme une hypermagnésémie, une hyperphosphatémie, en particulier chez les patients souffrants de troubles rénaux ou cardiaques.



Figure 1 - Magnésie San Pellegrino

- Les laxatifs osmotiques non salins

Ils sont généralement prescrits en première intention. À la différence des laxatifs osmotiques salins, les laxatifs osmotiques non salins ne contiennent pas de sels et sont souvent des composés sucrés ou des polymères [6]. Ces agents non absorbés dans l'intestin grêle, atteignent le côlon. Ainsi, la concentration en solutés dans la lumière intestinale est augmentée. Selon les principes de l'osmose, l'eau contenue depuis les tissus environnants s'accumule dans la lumière intestinale pour équilibrer la concentration en solutés. Cette augmentation de l'eau ramollit les selles et augmente leur volume.

Le temps d'action de ces agents est plus lent que les laxatifs salins, et prend généralement 1 à 2 jours pour agir [7]. Parmi les laxatifs osmotiques non salins, on compte notamment le polyéthylène glycol ou macrogol (Forlax, Transipeg) (Figure 2) qui sont des polymères non absorbés. On compte également les polyols tels que le lactulose (Duphalac), le sorbitol et le lactilol.

Certains effets secondaires peuvent survenir à savoir des ballonnements, des flatulences, et des crampes. Les laxatifs osmotiques présentent un risque de troubles électrolytiques et d'inconforts gastro intestinaux [7].

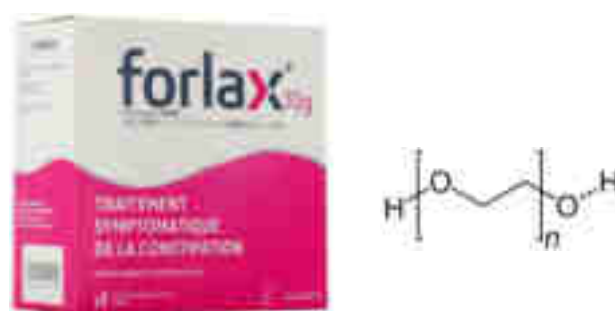


Figure 2 – Forlax, 10 mg, IPSEN et structure du Polyéthylène glycol

2. La classe des laxatifs émoullients

Les laxatifs émoullients agissent en ramollissant les selles pour faciliter leur passage à travers l'intestin.

L'émoullient le plus couramment utilisé est le docusate de sodium (Jamylène ou Norgalax) (*Figure 3*) [8]. Ce laxatif est également un agent tensioactif, et agit en abaissant la tension superficielle entre l'eau et les selles, ce qui favorise la pénétration de l'eau et des lipides dans les selles, les rendant plus molles [9].

Le temps d'action diffère selon la voie d'administration : le délai d'action oral est de l'ordre de 1 à 3 jours tandis que le délai d'action sous forme de lavement rectal est plus rapide, et agit entre 20 à 60 minutes.

Ces laxatifs sont utilisés pour prévenir la constipation ou soulager rapidement plutôt que pour traiter des cas sévères. Ils sont généralement bien tolérés mais peuvent parfois engendrer des diarrhées, des crampes abdominales, une déshydratation ou une irritation anale.

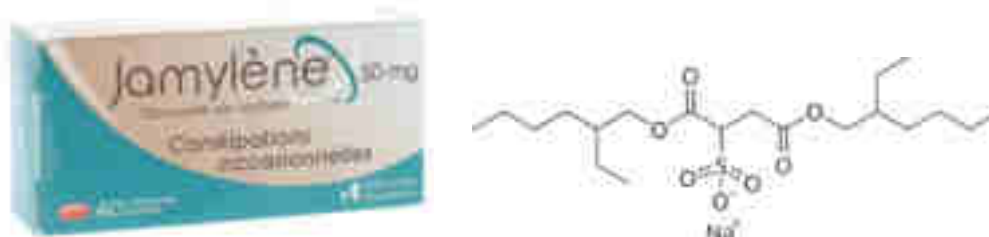


Figure 3 – Jamylène, 50 mg et structure du docusate de sodium

3. La classe des laxatifs lubrifiants

Les lubrifiants intestinaux facilitent l'évacuation des selles en recouvrant les parois intestinales d'une couche de lubrification [5]. Ils enrobent également les selles, ce qui permet de réduire la friction et faciliter le glissement le long du côlon. Par ailleurs, les lubrifiants empêchent la réabsorption d'eau au niveau du côlon.

Ils se présentent sous forme d'huiles minérales, comme l'huile de paraffine et la glycérine.

L'huile de paraffine peut être utilisée par voie orale ou rectale sous forme de lavement, tandis que la glycérine se présente sous forme de suppositoires (*Figure 4*). Le délai d'action représente quelques heures à quelques jours [7].

Ces huiles minérales peuvent interférer avec l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) [5]. En cas d'utilisation prolongée cela peut induire des risques de carences. L'apparition de pneumonie

lipidique peut également survenir accidentellement en cas d'inhalation. Plus couramment, une lubrification continue peut engendrer des fuites huileuses au niveau anal.



Figure 4 – Suppositoires à la glycérine, Cooper et structure de la glycérine

4. La classe des laxatifs de lest

Les laxatifs de lest sont des substances augmentant le volume des selles en absorbant l'eau, ce qui stimule le péristaltisme et facilite leur passage [7].

La consistance des selles est modifiée, grâce à l'augmentation de la teneur en fibres et autres constituants non digestibles. En consommant suffisamment de liquide, ces fibres gonflent et augmentent de volume dans l'intestin. Ce phénomène se produit dans le côlon : la masse créée est appelée ballast [5].

Le ballast formé stimule mécaniquement les parois de l'intestin, et active les mouvements péristaltiques. Les contractions de l'intestin déplacent ainsi les matières fécales. Une quantité insuffisante d'eau peut entraîner une obstruction intestinale [9]. Ce sont des agents généralement sous forme de poudre, mélangés à des liquides tels que l'eau ou le jus.

Les laxatifs de lest procurent un effet généralement 48 heures après leur prise. Ils sont principalement d'origine végétale et sont constitués de deux types de substances comprenant les mucilages et les fibres alimentaires majoritairement issus de l'alimentation. Les fibres alimentaires regroupent une large variété de substances incluant les fibres insolubles (comme la cellulose et la lignine) et solubles (comme les pectines et les gommes). Les mucilages vont former un gel visqueux au contact de l'eau. Ils sont extraits de certaines graines comme du psyllium (*Figure 5*), des graines de lin et des graines de chia [5].

Par ailleurs, certains aliments tels que le pruneau et le tamarin contiennent ces deux types de fibres : principalement des fibres insolubles comme la cellulose, la lignine et l'hémicellulose, et des fibres solubles telles que la pectine et des mucilages.

Lorsqu'aucune selle ne se produit de manière spontanée après 48 heures ou 72 heures, les laxatifs stimulants peuvent être prescrits associés à des laxatifs de lest ou osmotiques en quantité suffisante pour ramollir les selles, ou peuvent être utilisés seuls suivant les circonstances cliniques.



Figure 5 – *Psyllium blond*

5. La classe des laxatifs stimulants, dits laxatifs de contact

Le groupe des laxatifs stimulants fait partie des plus consommés. Le terme « laxatif de contact » fait référence à leur mécanisme d'action. Les laxatifs stimulants entrent en contact direct avec la muqueuse intestinale, provoquant une irritation douce et une stimulation de la contraction des muscles intestinaux [5].

On distingue trois groupes : les diphénylméthanes, l'huile de ricin et les dérivés anthracéniques.

Dans le groupe des diphénylméthanes, on retrouve notamment le Bisacodyl, connu sous le nom de marque Dulcolax (Figure 6), disponible sous forme de comprimés entériques oraux, ou sous forme de suppositoires [9]. La phénolphthaléine fait également partie de ce groupe mais est interdite sur le marché en France depuis 1988 du fait de son potentiel cancérigène [10].

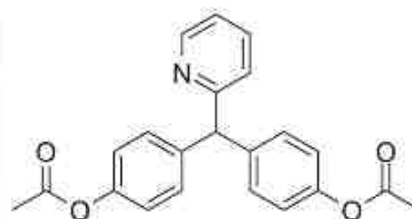


Figure 6 – Dulcolax, 5mg et structure du Bisacodyl

L'huile de ricin constitue un groupe à elle seule. Son composant actif est l'acide ricinoléique, agissant comme un purgatif drastique et dangereux, rarement utilisé en raison des crampes excessives et de selles diarrhéiques. Ce type de laxatif n'est pas recommandé par les professionnels de santé.

Les dérivés anthracéniques constituent le groupe sur lequel portera cette thèse. Ils agissent exclusivement sur le côlon pour modifier le transport des électrolytes et des fluides et/ou la motilité du côlon. Certaines formes sont glycosylées, d'autres non, entraînant des différences pharmacocinétiques.

Il n'est pas recommandé d'utiliser de manière prolongée les laxatifs stimulants sans avis médical. En effet, un usage prolongé peut entraîner une tolérance et une situation de « dépendance », avec une nécessité d'augmenter les doses, des troubles gastro intestinaux graves, et un désordre électrolytique pouvant être à l'origine de troubles cardiaques. L'abus de laxatifs stimulants se manifeste cliniquement par une colite réactionnelle avec diarrhée aqueuse abondante, souvent accompagnée de crampes abdominales, de perte de poids, et peut entraîner une malnutrition et une déshydratation. C'est ce qu'on appelle « maladie des laxatifs » [68]. Il est nécessaire d'interrompre le traitement en cas d'apparition de ces symptômes [7].

Des symptômes comme la léthargie et la faiblesse musculaire sont fréquents en raison de déséquilibres électrolytiques, notamment une hypokaliémie, une déplétion volémique et une alcalose métabolique, contrastant avec l'acidose habituellement observée dans les diarrhées sévères. Ces perturbations peuvent affecter gravement la santé, impliquant les systèmes rénal et cardiovasculaire [11].

Pour ce qui est de l'abus des dérivés anthracéniques, une mélanose colique peut apparaître. Il s'agit d'une pigmentation brune réversible de la muqueuse du côlon due à l'accumulation de lipofuscine, pigment intracellulaire marqueur de vieillissement cellulaire. Cette pigmentation, bien que visible à l'endoscopie, est bénigne et disparaît environ un an après l'arrêt des laxatifs. Le diagnostic repose sur une endoscopie confirmée par des tests de laboratoire (osmolarité, pH, électrolytes fécaux) [12].

III. Les laxatifs stimulants : un regard détaillé sur les dérivés anthracéniques

Certaines plantes médicinales sont utilisées depuis des siècles pour leur effet laxatif. Ces vertus sont présentes dans une partie spécifique ou plus rarement la plante entière portant les propriétés thérapeutiques, désignée par le terme de drogue végétale.

Certaines drogues à dérivés anthracéniques, utilisées comme laxatifs depuis des siècles, répondent à la définition d'usage traditionnel selon la directive 2004/24/CE, ayant été employées médicalement pendant au moins 30 ans, dont 15 ans dans l'Union Européenne.

1. Source naturelle des dérivés anthracéniques

Les dérivés anthracéniques ont une distribution botanique restreinte. Elles se retrouvent principalement dans les familles de plantes suivantes : les Rhamnacées, les Fabacées, les Polygonacées et les Asphodelacées. Les plantes citées ci-après sont utilisées en nature ou sous forme de préparations galéniques, et ne sont pas à utiliser en première intention [68].

a. Le séné : *Senna alexandrina* ou *Cassia angustifolia* ou *Cassia acutifolia*

De la famille des Fabacées, le séné est un arbrisseau originaire d'Asie ou d'Afrique subsaharienne (*Figure 7*). L'usage de cette plante a été découvert par le monde arabe, qui l'ont propagé en Occident. De nos jours, le séné est principalement cultivé en Inde [13].



Figure 7 – Séné (arbrisseau)

Le séné est inscrit sur la liste des Médicaments essentiels de l'OMS et à la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) via différentes monographies.

La drogue végétale du séné, composée des folioles et du fruit qui se présente sous forme de gousse (*Figure 8*), est riche en dérivés anthracéniques. Il s'agit principalement des sennosides A, B, C et D, représentant environ 2 à 5% du séné [68].



Figure 8 – Feuilles séchées de séné et fruits séchés du séné

Les feuilles sont séchées à une température inférieure à 40°C pendant 1 an (à température ambiante, dans un endroit sec et ventilé), puis réduites en poudre. C'est par ce processus que la rhéine-8-glucoside contenue dans la plante fraîche est dimérisée en dianthrone (sennosides A et B), (*Figure 9*) aux propriétés laxatives. Cette étape est nécessaire pour assurer les propriétés pharmacologiques.

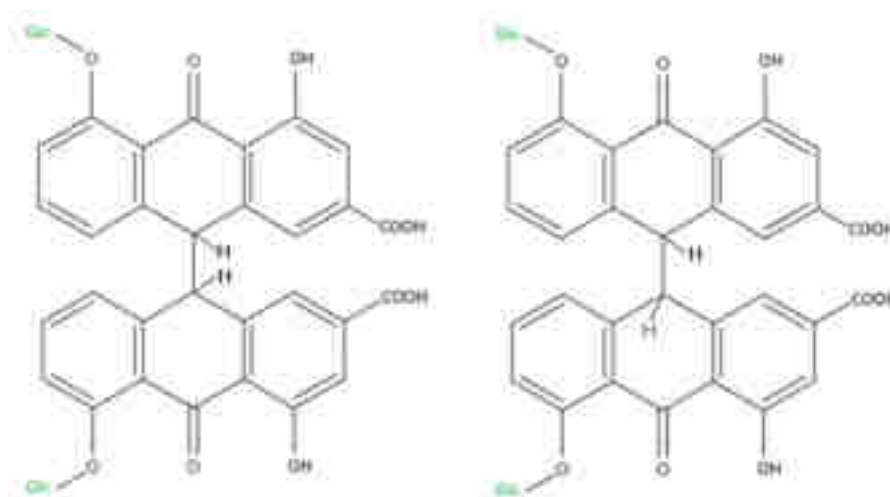


Figure 9 – Structure des sennosides A et B

b. Le cascara : *Rhamnus purshiana*

De la famille des Rhamnacées, le cascara est un arbuste originaire de l'Ouest américain, cultivé également en Afrique de l'Est (*Figure 10*).



Figure 10 – Cascara (arbuste et feuilles)

Les dérivés anthracéniques sont présents dans les écorces de tiges du cascara (*Figure 11*) une proportion d'environ 6 à 9 %. Ils sont majoritairement constitués de cascarosides (*Figure 12*). Les écorces sont prélevées sous forme de fines lanières et mises à sécher pendant une année (à température ambiante, dans un endroit sec et ventilé), ou cuites à 100°C pendant 1 heure. Les écorces fraîches ou immatures sont toxiques. Ces écorces séchées sont broyées en poudre et utilisées telle quelle ou par obtention d'un extrait liquide [14].



Figure 11 – Écorce de tiges de cascara

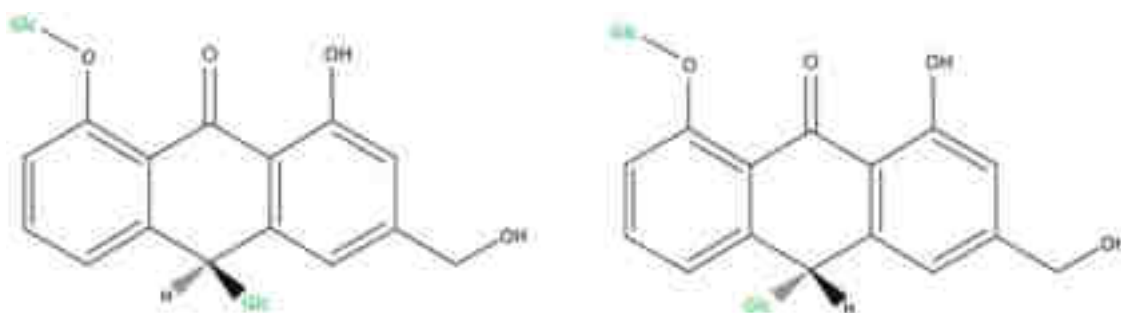


Figure 12 – Structure des cascarosides A et B

c. La bourdaine : *Frangula alnus* ou *Rhamnus frangula*

De la famille des Rhamnacées, la bourdaine est un petit arbuste originaire d'Europe ou d'Asie centrale (*Figure 13*) commune dans les bois humides. La bourdaine est également connu sous le nom d'aulne noir, frangule, bourgène ou bois de poudre [15].



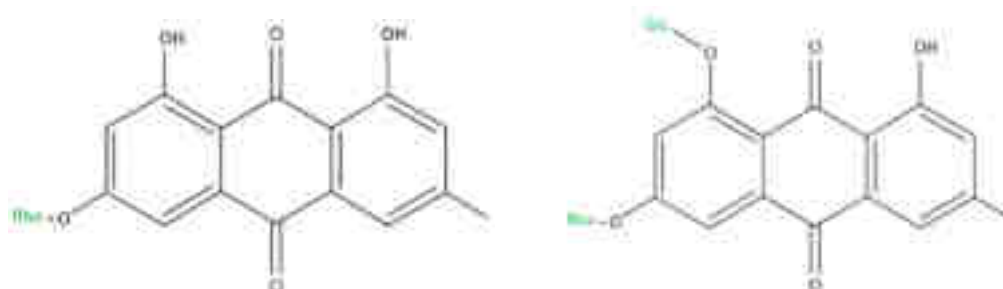
Figure 13 – Bourdaine (arbuste et feuilles)

Tout comme le cascara, l'écorce de tiges constitue la drogue végétale (*Figure 14*) et nécessite le même processus de séchage ou cuisson. En moyenne, 3 à 8% de dérivés anthracéniques sont contenus dans cette drogue végétale [68].



Figure 14 – Écorces de tiges de bourdaine

Les principaux dérivés anthracéniques contenus sont les frangulines et les glucofrangulines A et B (*Figure 15*).



d. L'aloès : *Aloe ferox* et *Aloe vera*

De la famille des Asphodelacées, l'aloès est une plante originaire d'Afrique (Figure 16) à port plus ou moins arborescent, à feuilles épaisses et charnues. Elle est notamment utilisée pour son latex, et pour son gel translucide présent au cœur des feuilles [16].



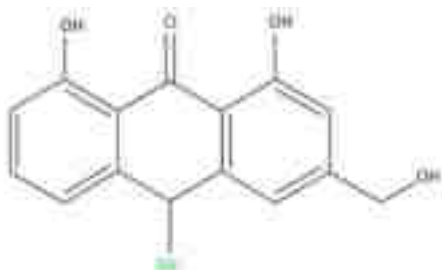
Figure 16 – *Aloes ferox* (plante)

La drogue végétale utilisée comme puissant laxatif est le latex de couleur jaunâtre (Figure 17) en périphérie dans la feuille sous forme concentré et séché. Une incision est ainsi effectuée très près de l'épiderme pour récupérer le latex qui est ensuite séché puis réduit en poudre. Les principes actifs du latex séché sont des C-glucosides de l'aloïne (Figure 18). Ils sont présents à une proportion de 15 à 40% dans le latex de la plante, toutefois la plante ne possède pas une grande proportion de latex [68].



Figure 17 – Latex contenu sous l'épiderme de l'aloès

L'aloïne contenue dans l'aloès est métabolisée en émodyne et en aloe émodyne sous forme d'anthraquinone libres. Il s'agit de métabolites actifs potentiellement cancérogènes. Ce point sera détaillé dans le sous chapitre suivant.



e. La rhubarbe de Chine : *Rheum officinale* et *Rheum palmatum*

De la famille des Polygonacées, la rhubarbe de Chine (Figure 19) est une plante utilisée depuis plus de quatre siècles par la médecine chinoise. Il s'agit d'une plante importée de Chine, du Tibet et d'Asie, et ne doit pas être confondue avec la rhubarbe des jardins [17].



Figure 19 – Rhubarbe de Chine (plante)

Les parties souterraines de la rhubarbe de Chine, c'est-à-dire les rhizomes et les racines, contiennent des dérivés anthracéniques et sont toutes deux utilisés en phytothérapie. La drogue végétale utilisée est constituée par les parties souterraines séchées, composées de sennosides, de rhéine et d'émodyne. Traditionnellement, la médecine chinoise utilise les rhizomes de rhubarbe. Les rhizomes de rhubarbe de Chine (Figure 20) sont récoltés après 6 à 8 ans de croissance, nettoyés, puis découpés en morceaux. Ils sont séchés à l'air libre ou dans un séchoir à 40-60°C pour préserver leurs anthracénosides. Ainsi les principes actifs représentent 2 à 5% de la drogue.



Figure 20 – Racines de rhubarbe de Chine

2. Structure des dérivés anthracéniques

Les dérivés anthracéniques sont des composés issus de l'anthracène et modifiés par ajout de groupements fonctionnels.

L'anthracène (de formule chimique $C_{14}H_{10}$) est un hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP) composé de trois noyaux benzéniques fusionnés en alignement. Il est utilisé comme précurseur dans la synthèse d'autres composés mais ne possède pas lui-même d'effet laxatif. Il s'agit du motif de base de tous les dérivés anthracéniques.

Une anthraquinone se compose d'un noyau anthracène et de deux groupes carbonyles (deux fonctions cétones $C=O$) en position 9 et 10.

Les dérivés hydroxyanthracéniques (HAD) sont des anthraquinones portant deux groupes hydroxyles en position 1 et 8. La forme active des HAD est le 1,8-dihydroxyanthraquinone (*Figure 22*) connu sous le nom de danthron. La danthron est une anthraquinone substituée de formule chimique $C_{14}H_8O_4$. C'est l'association de ces groupements hydroxyles en position 1 et 8 entourant la fonction cétone en position 9 qui procure l'activité de laxatif stimulant (*Figure 21 : indiqué en rouge*).

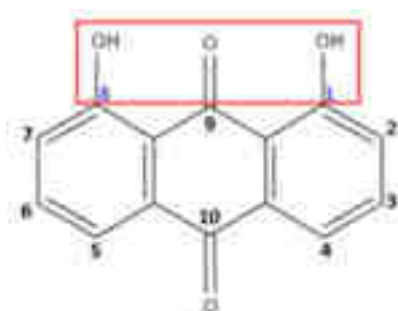


Figure 21 – Structure du 1,8-dihydroxyanthraquinone (danthron) et numérotation

Les HAD sont présents à l'état naturel chez un certain nombre de plantes. Dans cet état, les HAD exercent leur effet laxatif via deux principales formes :

D'une part, les anthraquinones libres : il s'agit d'une forme active qui ne nécessite pas de métabolisation pour exercer d'effet laxatif. Elles sont dépourvues de liaisons glycosidiques et sont plus rapidement absorbées que les glycosides. Elles entraînent un effet laxatif plus fort et immédiat car elles sont souvent plus puissantes. Toutefois, elles peuvent entraîner une irritation plus rapide et intense du tractus intestinal. Parmi ces molécules, on compte notamment la danthron, l'émodyne, l'aloé émodine et le chrysophanol (*Figure 22*).

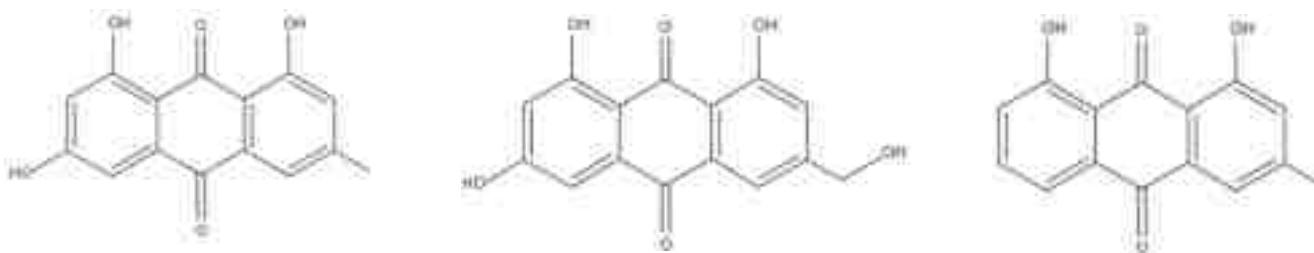


Figure 22 : Structure de l'émodyne, de l'aloë émodine, et du chrysophanol

D'autre part, les glycosides anthracéniques, dits anthracénosides, sont des formes glycosylées anthracéniques. Ces hétérosides se composent d'une partie non sucrée, dite aglycone ou génine. C'est la génine qui confère la spécificité à l'hétéroside. Les génines peuvent être de deux types : les anthraquinones et les dianthrone (sous forme d'homo ou hétéro dimères).

L'autre partie est liée à la génine. Il s'agit d'une partie sucrée, dite glycone. Les groupes sucrés indiqués par le suffixe « oside » peuvent inclure divers types de monosaccharides (comme le glucose, le rhamnose, ou l'apiose) liés à l'anthraquinone via une liaison glycosidique.

3. Mécanisme d'action des dérivés anthracéniques

Les dérivés anthracéniques exercent leur mécanisme d'action principalement à travers deux voies : la stimulation directe de la muqueuse intestinale et l'effet sur la réabsorption d'eau. Ces mécanismes pharmacologiques s'appliquent à tous les HAD [9].

Certains sont des composés inactifs sous leur forme native. Ils doivent être hydrolysés par des bactéries coliques pour libérer la forme active laxative, les anthrones et anthranols. Les anthrones sont responsables de l'activité pharmacologique laxative grâce à leur groupement caractéristique. Elles exercent une inhibition des canaux Na^+/K^+ ATP-dépendants situés au niveau de l'épithélium des entérocytes (Figure 23). Ce processus se manifestant en plusieurs heures (6 à 12 heures) s'explique ainsi par le fait que la métabolisation s'opère dans le côlon. Parmi ces molécules, on compte notamment les sennosides, l'aloïne, la franguline, les cascariosides, la rhéine [68].

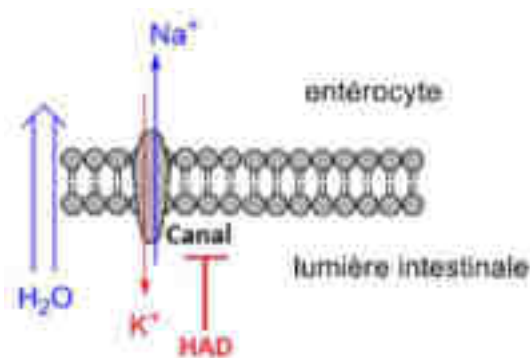


Figure 23 – Activité des dérivés anthracéniques sur le canal Na^+/K^+ ATP-dépendant

Cette inhibition de l'activité Na^+/K^+ ATPasique des entérocytes entraîne une diminution de l'absorption, d'eau, de sodium et de chlore dans les entérocytes. La pression osmotique dans le côlon est ainsi augmentée, entraînant une augmentation de la teneur en eau des selles. Les HAD modifient ainsi le transport des fluides réduisant l'absorption de l'eau à partir de la lumière intestinale [9]. Cet effet augmente le volume des selles, et les rend plus molles, facilitant leur passage.

D'autre part, cette inhibition entraîne une augmentation indirecte de la sécrétion d'ions K^+ et une modification du flux du calcium intracellulaire. Ces actions contribuent en une augmentation du péristaltisme intestinal par augmentation des contractions des cellules musculaires lisses. Ainsi, les dérivés anthracéniques stimulent directement la muqueuse intestinale. Ce péristaltisme renforcé accélère le transit des matières fécales à travers l'intestin. Ce mécanisme est principalement dû à l'activation du plexus myentérique, qui régule les mouvements musculaires de l'intestin. L'effet de cette stimulation résulte en une évacuation plus rapide des selles [68].

Toutefois, l'usage prolongé des HAD peut entraîner des effets secondaires notables. L'irritation répétée de la paroi intestinale peut causer une inflammation ou des dommages à long terme sur la muqueuse intestinale. De plus, en perturbant l'équilibre hydrique et électrolytique, ces substances peuvent induire une perte importante d'électrolytes, notamment du potassium, menant à une hypokaliémie. Cela peut affecter la régulation des fonctions musculaires, y compris cardiaque.

Enfin, un usage prolongé ou abusif des HAD peut conduire à une dépendance. Le côlon peut devenir incapable de fonctionner normalement sans la stimulation fournie par ces substances, rendant le patient dépendant des laxatifs pour évacuer ses selles. Cette situation peut aggraver la constipation lorsque le laxatif est interrompu, créant un cercle vicieux.

4. Applications thérapeutiques

Selon l'EMA, la dose maximale journalière est de 30 mg de dérivés anthracéniques pour la prise d'un médicament à base de plante [13]. Ce sous chapitre présentera les médicaments et compléments alimentaires à base de dérivés anthracéniques présents sur le marché.

a. Médicament à base de séné : Pursennide 20 mg, Novartis

Le Pursennide 20 mg de Novartis est un médicament couramment utilisé pour le traitement symptomatique de courte durée de la constipation occasionnelle. Ce produit est formulé à base de sennosides calciques. Il s'adresse aux adultes et aux enfants de plus de 12 ans, efficace pour soulager les inconforts intestinaux transitoires [18].

Forme galénique, administration et posologie

Le Pursennide se présente sous forme de comprimés enrobés, reconnaissables à leur couleur rose caractéristique (*Figure 24*). Ces comprimés sont destinés à une administration *per os*. La posologie usuelle consiste à prendre 1 à 2 comprimés par jour. Cette prise s'accompagne d'un grand verre d'eau, de préférence le soir avant le coucher. Ce mode d'administration permet une action laxative efficace, généralement observable dans un délai de 6 à 12 heures après la prise [19].

Principe actif et origine botanique

Les principes actifs, les sennosides, sont extraits de plantes du genre *Cassia*, notamment *Cassia angustifolia* et *Cassia acutifolia*.

Conditionnement et disponibilité

Le médicament est disponible en boîtes de 20 ou 40 comprimés. Il est vendu sans ordonnance, et n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. Son prix est librement fixé par les officines [20].

Conseils et durée d'utilisation

La prise du Pursennide est réservée à un usage ponctuel, limité à une période maximale de 7 jours. Une utilisation prolongée ou un surdosage est fortement déconseillé en raison des risques potentiels pour la santé. Il est essentiel d'adopter la dose minimale efficace pour obtenir un soulagement. Si les symptômes persistent ou si l'effet du traitement s'avère insuffisant, il est impératif de consulter un professionnel de santé [20].

Effets indésirables et précautions

Bien que le Pursennide soit efficace, il peut provoquer des effets indésirables, notamment des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées entraînant une perte importante d'eau et d'électrolytes. Ces symptômes nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale. Plus rarement, des réactions allergiques graves, telles que des difficultés respiratoires, un gonflement du visage ou des éruptions cutanées, peuvent survenir et nécessitent une intervention médicale urgente [19].



Figure 24 – Pursennide 20mg, Novartis

b. Médicament à base de séné : X-PREP, Viatris

Le X-Prep de Viatris est un médicament également à base de séné, est indiqué spécifiquement pour la préparation du côlon avant des examens médicaux tels que des lavements ou coloscopies. Son action rapide permet de vider efficacement le tube digestif, facilitant ainsi les interventions diagnostiques ou thérapeutiques [21].

Forme galénique, administration et posologie

Le X-Prep se présente sous forme de poudre orale conditionnée en sachets de 5 g. Le contenu doit être dilué dans un demi-verre d'eau avant pour une administration *per os*. Ce médicament est destiné à des patients adultes pesant au moins 60 kg. La dose recommandée est d'un sachet. Une évacuation complète du contenu intestinal dans les 8 à 12 heures suivant l'administration est prévue. La prise doit être réalisée environ 12 heures avant l'examen médical [21].

Principe actif et mécanisme d'action

Le principe actif du X-Prep est un extrait sec titré de feuilles de séné, contenant des sennosides B, avec une concentration équivalente à 2 mg de sennosides par kg de poids corporel pour un adulte de 60 kg. Ces sennosides agissent en stimulant les parois du côlon, ce qui accélère le transit intestinal et provoque une diarrhée nécessaire à la vidange complète du tube digestif.

Conditionnement et disponibilité

Ce médicament est conditionné en boîtes de 1, 20 ou 30 sachets (*Figure 25*). Le X-Prep est disponible uniquement sur ordonnance, car il est classé sur la liste I. Il n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie et son prix est librement fixé par les officines [21].

Contre-indications et précautions

L'utilisation du X-Prep est contre-indiquée chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, en raison des risques d'irritation de la muqueuse intestinale. Par ailleurs, ce médicament est déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante, car ses effets sur le fœtus ou le nourrisson ne sont pas entièrement connus [22].

Effets indésirables

Comme tout médicament, le X-Prep peut provoquer des effets indésirables. Les patients peuvent ressentir des douleurs abdominales, liées à l'action stimulante des sennosides sur le côlon. Plus rarement, des réactions allergiques, telles que des éruptions cutanées ou d'autres manifestations d'hypersensibilité, peuvent survenir [22].



Figure 25 – X-PREP, Viatrix

En novembre 2018, l'ANSM a en effet publié une mise en garde concernant les risques associés à l'utilisation des préparations coliques. Les principaux risques concernent des troubles électrolytiques et des réactions allergiques. Compte tenu de ces risques, l'ANSM recommande une prescription médicale, afin d'assurer une utilisation sécurisée [23].

c. Médicament à base de bourdaine, séné, boldo et romarin : Boldoflorine mélange plantes pour tisane en sachet dose

La Boldoflorine, est un médicament sous forme de mélange de plantes pour tisane en sachet-dose. Elle est conçue pour favoriser le confort digestif et intestinal. Ce médicament associe des extraits de boldo, séné, bourdaine et romarin, qui agissent en synergie pour leurs propriétés digestives et laxatives [24].

Forme galénique, administration et posologie

La Boldoflorine se présente sous forme de sachets-dose contenant un mélange de plantes sèches (*Figure 26*). Pour la préparation, un sachet est infusé dans une tasse d'eau bouillante, pendant 5 minutes puis le sachet est retiré. La tisane est préparée au moment de l'administration. La posologie recommandée est de 1 à 4 tasses par jour, en fonction des besoins individuels. Cependant, le dosage peut être imprécis en raison de la nature du produit, augmentant ainsi le risque de surdosage ou de mésusage si les recommandations ne sont pas strictement suivies [25].

Composition et mécanisme d'action

La Boldoflorine combine les propriétés de plusieurs plantes aux vertus reconnues [24] :

- Feuilles de boldo : traditionnellement utilisées pour leur rôle dans la stimulation de la digestion.
- Folioles de séné : connues pour leur action laxative, elles favorisent la motilité intestinale.
- Écorce de bourdaine : utilisée pour son effet purgatif doux, facilitant l'évacuation des selles.
- Feuilles de romarin : reconnues pour leurs propriétés antioxydantes et digestives, aidant à réduire les inconforts abdominaux.

Ces composants agissent ensemble pour soutenir la digestion et favoriser le transit intestinal. L'effet survient dans les 8 à 12 heures suivant la prise [25].

Conditionnement et disponibilité

Le produit est conditionné sous forme de boîtes contenant plusieurs sachets-dose, ce qui en facilite l'utilisation quotidienne. La Boldoflorine est disponible sans ordonnance en pharmacie. Elle n'est pas remboursée par l'Assurance Maladie, et son prix est fixé librement.

Précautions d'emploi et contre-indications

L'utilisation de la Boldoflorine doit être prudente, notamment en raison de la présence de séné et de bourdaine, qui peuvent provoquer des effets laxatifs stimulants marqués. Un usage excessif ou prolongé peut entraîner des troubles digestifs tels que des diarrhées, des crampes abdominales ou des pertes importantes d'électrolytes. Ce produit est déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou d'obstructions intestinales [25].

Effets indésirables

L'utilisation de ce mélange peut entraîner des effets secondaires tels que des douleurs abdominales, des diarrhées ou, plus rarement, des réactions allergiques. Si ces symptômes apparaissent, il est conseillé de réduire la dose ou d'arrêter le traitement et de consulter un professionnel de santé.



Figure 26 – Boldoflorine mélange plantes pour tisane en sachet dose

d. Complément alimentaire : Rhubarbe de Chine 90 g, Super Diet

La Rhubarbe de Chine de la marque Super Diet est un complément alimentaire destiné à soutenir le transit intestinal. Reconnue pour ses propriétés digestives et laxatives naturelles, ce complément alimentaire est à utiliser sur de périodes courtes.

Forme galénique, administration et posologie

Ce complément se présente sous forme de flacon contenant 90 gélules (*Figure 27*). La dose recommandée est de 1 à 4 gélules par jour, en fonction des besoins spécifiques. Il est conseillé de commencer par une gélule par jour, avant d'augmenter la dose si nécessaire. Ce produit est réservé à une utilisation ne devant pas dépasser 10 jours [26].

Composition et propriétés

Elle contient des HAD, responsables de son action laxative douce en stimulant les parois intestinales. La dose en principes actifs n'étant pas indiquée, ce complément alimentaire doit être pris avec précaution.

Conditionnement et disponibilité

La Rhubarbe de Chine Super Diet est disponible en flacon contenant 90 gélules, offrant une cure courte adaptée à une utilisation ponctuelle. Ce produit est vendu en pharmacie, en magasins spécialisés ou sur des plateformes de vente en ligne. En tant que complément alimentaire, il ne nécessite pas d'ordonnance.

Conseils d'utilisation et précautions

Une consommation prolongée est fortement déconseillée en raison des risques potentiels liés à l'abus de produits laxatifs. Il est recommandé de respecter les doses maximales indiquées, soit 4 gélules par jour, et de ne pas dépasser une durée de traitement de 10 jours consécutifs.

Ce produit est déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes, en raison des effets potentiels des anthraquinones sur le système digestif, et aux personnes souffrant de pathologies intestinales.

Effets indésirables

Une consommation excessive ou prolongée peut entraîner des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, des diarrhées ou des déséquilibres en électrolytes. Si ces symptômes apparaissent, il est recommandé de cesser immédiatement l'utilisation et de consulter un professionnel de santé.



Figure 27 – Rhubarbe de Chine 90 g, Super Diet

Ces trois médicaments – Pursennide, X-Prep, Boldoflorine et ce complément alimentaire - Rhubarbe de Chine Super Diet – sont utilisés pour favoriser le transit intestinal, chacun avec ses spécificités et précautions d'usage.

- Pursennide est un laxatif efficace contre la constipation occasionnelle, à utiliser avec modération et prudence.
- X-Prep est destiné à la préparation colique avant des examens médicaux et nécessite un suivi médical strict.
- Boldoflorine, soutient la digestion et le transit intestinal, mais doit être employé avec vigilance.
- Rhubarbe de Chine Super Diet, complément alimentaire naturel, favorise le transit, mais son usage doit rester ponctuel et raisonné.

Dans tous les cas, il est essentiel de respecter les recommandations et de consulter un professionnel de santé en cas de doute ou de symptômes persistants pour une utilisation sécurisée et adaptée.

Les dérivés anthracéniques, bien que largement utilisés pour leurs propriétés laxatives, ont suscité des inquiétudes en raison de leur potentiel toxique. Il s'agit du point qui sera développé dans la section suivante.

5. Toxicité des dérivés anthracéniques

Bien que controversées, des études scientifiques ont mis en évidence des effets indésirables graves, à savoir des risques de génotoxicité et de cancérogénicité. Ces risques ont conduit à des restrictions réglementaires qui seront présentées dans le chapitre suivant. Cette section examine ces aspects toxiques, en s'appuyant sur quelques études effectuées en lien avec certaines plantes et dérivés anthracéniques [27].

Cette discussion portera dans un premier temps sur le caractère génotoxique et cancérogène de certains extraits de plantes.

En 2021, des recherches ont été effectuées à partir de jus sec de feuilles entières d'*Aloe vera* purifié (contenant de l'aloïne et de l'aloé émodyne) par un test de lymphome de souris et un test de comète *in vitro* chez des rats mâles. Aucune augmentation de la fréquence de mutation, ni d'augmentation significative des cassures des brins d'ADN dans le côlon ou les reins n'a été démontré dans ces conditions expérimentales [28]. La même conclusion a été donnée pour des études de toxicité effectuées sur des capsules molles d'*Aloe vera* comprenant de l'aloïne [29].

Des recherches ont également été effectuées *in vivo* en 2021 sur des cellules du côlon de souris mâles à partir de jus d'*Aloe ferox*. Aucun dommage ni activité génotoxique n'ont été démontrés [30].

L'extrait de rhizome de rhubarbe de Chine *Rheum palmatum* a été testé, en 2022, *in vitro* sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* ainsi que sur des lymphocytes humains. Dans les conditions expérimentales utilisées, aucune activité génotoxique n'a été démontrée [31].

Les recherches à venir doivent aborder plusieurs enjeux majeurs concernant la rhubarbe de Chine, notamment sa possible hépatotoxicité liée à l'accumulation d'émodyne, avec une variabilité potentielle selon le sexe. Les mécanismes exacts de cette toxicité restent incertains, rendant indispensable une évaluation approfondie pour garantir une utilisation clinique sécurisée. Par ailleurs, le lien entre une consommation prolongée et le risque de cancer reste sujet à débat. De plus, les études actuelles reposent principalement sur des observations médicales, et elles manquent de données sur l'origine de la rhubarbe de Chine et les caractéristiques des patients. Des essais cliniques plus rigoureux et approfondis sont donc nécessaires [32].

Les études animales et épidémiologiques sur le séné ne montrent pas d'impact sur les malformations congénitales [68].

Dans un second temps, une attention particulière sera portée sur la génotoxicité et la cancérogénicité des molécules incriminées issues de ces plantes, telles que l'aloé-émodyne.

Il a été démontré en 1996 que l'aloé émodyne peut interagir avec l'ADN dans certaines conditions *in vitro* sur des cellules de mammifères. L'aloé émodyne peut être qualifiée de mutagène connu *in vitro*. Cependant, les résultats *in vivo* (sur des cellules de moelle osseuse et de foie) n'ont pas affirmé le potentiel génotoxique et mutagène de l'aloé émodyne. Les données de cette étude « suppose qu'un risque génotoxique pour l'homme pourrait être peu probable » [33]. Il peut être envisageable de remettre en cause le choix des types de cellules employées dans cette étude. C'est pourquoi, en 2009 de nouveaux tests de comètes de souris *in vivo* ont été réalisés sur des cellules de rein et de côlon, des test d'Ames et test du micronoyau *in vitro* sur des cellules lymphoblastiques humaines issue de foie et de rein. Au vu des résultats, l'aloé émodyne induit des dommages à l'ADN dans les cellules de foie et de rein testées, soulignant une activité génotoxique *in vivo* à considérer [34]. Toutefois, sur la base des résultats obtenus après traitement enzymatique, les éventuels dommages oxydatifs au niveau des tissus du côlon n'ont pas pu être exclus [35].

L'émodyne, l'aloé émodyne et la rhéine ont fait l'objet d'une étude supplémentaire en 2010, portant sur l'induction de dommages de l'ADN et de l'inhibition de l'expression des gènes de réparation de l'ADN dans des cellules cancéreuses de la langue humaine SCC-4. Le test des comètes a mis en évidence que ces trois molécules ont induit des dommages dose-dépendant sur l'ADN. Une inhibition significative de l'expression des gènes associée à la réparation de l'ADN est constatable [36].

Selon une autre étude de 2022, il a été démontré que l'aloïne ne présente pas de risque de génotoxicité [37].

Bien que des études aient montré des résultats négatifs, le groupe de travail sur la génotoxicité du CCWG (Coordination group for Food Additives, Flavouring and Food Contact) de l'EFSA a souligné en 2018, que les extraits testés étaient des mélanges complexes contenant de l'aloé émodyne, une substance reconnue comme génotoxique *in vivo* [38]. Selon la déclaration du comité scientifique de l'EFSA sur l'évaluation de la génotoxicité des mélanges chimiques de 2019 [39], si un mélange contient une substance jugée génotoxique *in vivo* par une voie d'administration pertinente, il doit être considéré comme préoccupant, sauf si l'absence de cette substance peut être démontrée par des méthodes analytiques appropriées. En conséquence, le groupe de travail a conclu à un problème de sécurité concernant la génotoxicité des préparations à base de plantes [40].

De plus, les groupes scientifiques n'ont pas été en mesure de définir un apport quotidien de dérivés hydroxyanthracéniques jugé sans risque pour la santé, tant pour la population générale que pour d'éventuels sous-groupes vulnérables. C'est pourquoi le principe de précaution a ainsi été déployé en 2021 avant la réévaluation de la décision de Tribunal. Ces décisions réglementaires vont être traitées dans la section suivante.

6. Décisions réglementaires des autorités de santé

Les dérivés hydroxyanthracéniques, longtemps utilisés pour leurs propriétés laxatives, ont suscité une attention croissante des autorités de santé en raison de préoccupations liées à leur sécurité d'emploi. En France, comme dans l'Union européenne, une série de décisions réglementaires a été prise pour encadrer, limiter ou interdire leur utilisation dans les denrées alimentaires et compléments alimentaires. Ces décisions reposent sur des avis scientifiques d'agences européennes (EFSA) et françaises (ANSES), visant à protéger les consommateurs contre les risques liés à ces substances.

Cadre réglementaire et évaluation des risques

Le règlement européen 1925/2006, dans son article 8, permet à la Commission européenne de restreindre ou d'interdire des substances représentant un risque potentiel pour la santé humaine. C'est en application de ce règlement que les mesures réglementaires suivantes ont pu être mises en place.

Avis de l'EFSA rendus entre 2016 et 2017

Le 29 juin 2016, la Commission européenne a demandé à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) d'évaluer l'usage alimentaire et thérapeutique des dérivés hydroxyanthracéniques, et de recommander une dose journalière [41]. L'EFSA a de ce fait mis en évidence des risques liés aux dérivés hydroxyanthracéniques présents dans certaines plantes médicinales précédemment mentionnées (rhubarbe, séné, bourdaine, cascara, aloès) [42].

Le 22 novembre 2017, l'EFSA a adopté un avis scientifique intitulé « Sécurité des dérivés d'hydroxyanthracène destinés à être utilisés dans les aliments » [43]. Il s'agit de risques de génotoxicité d'une part. L'aloé émodine, l'émodyne et certains extraits de feuilles d'aloès ont montré des effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo*. D'autre part, des risques de cancérogénicité ont été démontrés et fera l'objet de la partie suivante. La danthrone et les extraits d'aloès contenant ces composés sont considérés

comme cancérigènes. En conséquence, l'EFSA n'a pas pu établir de dose journalière sans risque pour ces substances [44].

En se basant sur l'avis scientifique de l'EFSA de 2017, le 22 juin 2018 la Commission a présenté une proposition de règlement visant à encadrer l'utilisation de certaines substances d'origine végétale (dont l'aloès, la rhubarbe, le séné, la bourdaine et le cascara).

Décisions de l'Union européenne

Le 18 mars 2021, la Commission européenne a adopté le règlement (UE) 2021/468 modifiant l'annexe III du règlement 1925/2006 comme ci-après [44] :

- Partie A comprenant les substances interdites : Interdiction de l'aloé émodine, de l'émodine, de la danthronne et des préparations à base de feuilles d'aloès contenant des dérivés anthracéniques car aucune dose journalière d'HAD ne suscitant pas de préoccupations pour la santé n'a pu être fixée. Cette interdiction s'applique à leur ajout aux denrées alimentaires, ainsi qu'à leur présence dans des extraits de plantes utilisés dans la fabrication de produits alimentaires.
- Partie C comprenant les substances sous surveillance de l'UE : Restriction des préparations contenant des dérivés hydroxyanthracéniques à partir de rhubarbe, séné, bourdaine et cascara. L'utilisation de ces substances est limitée ou soumise à conditions spécifiques telles que des restrictions sur la quantité autorisée, ou une évaluation préalable avant mise sur le marché.

Impact en France et interventions de l'ANSES

En France, l'ANSES a joué un rôle clé dans l'évaluation de ces substances, en fournissant une expertise approfondie pour éclairer les décisions réglementaires.

Avis de l'ANSES rendus entre 2019 et 2022

Dans ses avis rendus entre 2019 et 2022, l'agence a procédé à une identification détaillée des plantes susceptibles de contenir ces composés dans les compléments alimentaires, notamment celles utilisées traditionnellement pour leurs propriétés laxatives. Par ailleurs, elle a apporté un appui technique visant à aligner les recommandations et avertissements nationaux sur les monographies de l'EMA, renforçant ainsi la cohérence des politiques européennes. Enfin, l'ANSES a confirmé, à travers ses analyses, les risques significatifs pour la santé associés à une consommation prolongée ou à des doses élevées d'HAD, notamment en raison de leur génotoxicité et de leur potentiel cancérigène [44].

Conséquences pour les industriels

L'interdiction a eu des répercussions économiques majeures, notamment sur la gestion des stocks. Les industriels ont dû rappeler les lots, détruire les matières premières, et interrompre les ventes en cours, sans possibilité d'écouler les produits restants.

Les délais imposés pour les producteurs ont été jugés trop courts, provoquant des tensions économiques. Les demandes d'assouplissement des industriels ont été fermement rejetées par le ministère de l'Économie [45].

Certains médicaments et compléments contenant des dérivés anthracéniques ne sont plus disponibles sur le marché. Ils ont été retirés du marché en raison des préoccupations liées à leur sécurité. Ce point sera détaillé dans le sous chapitre suivant.

La réglementation des dérivés hydroxyanthracéniques reflète un équilibre entre la protection de la santé publique et les impacts sur l'industrie. Ces décisions, fondées sur des données scientifiques solides, visent à réduire les risques génotoxiques et cancérogènes pour les consommateurs. Toutefois, leur mise en œuvre rapide a révélé la nécessité d'une meilleure collaboration entre les autorités et les industriels afin de minimiser les conséquences économiques et opérationnelles de telles mesures.

Les plantes contenant des dérivés anthracéniques, utilisées pour leurs propriétés laxatives, font l'objet d'une législation stricte en raison des risques pour la santé associée à leur usage prolongé ou inapproprié. L'utilisation de ces plantes ne doit pas dépasser 7 jours consécutifs, sauf avis médical, pour éviter des effets secondaires graves, notamment une dépendance du côlon aux laxatifs. De plus, ces plantes sont généralement vendues uniquement en pharmacie, sous forme d'extraits standardisés ou de préparations bien définies, afin d'assurer un contrôle de la dose et de minimiser les risques. Les emballages et notices doivent avertir des précautions d'emploi, de la limitation de durée et des contre-indications.

Arrêt du Tribunal de l'Union Européenne de novembre 2024

Le 13 novembre 2024, le Tribunal de l'UE a rendu plusieurs arrêts concernant la contestation du règlement (UE) 2021/468 de la Commission européenne.

On compte notamment l'arrêt ECLI:EU:T:2024:806 de l'affaire T-274/21 impliquant le Syndicat national des compléments alimentaires Synadiet et d'autres requérants contre la Commission européenne [46]. Un autre arrêt ECLI:EU:T:2024:804 correspond à l'affaire T-271/21 impliquant la société belge

Ortis SA et d'autres requérants [47]. Enfin, l'arrêt ECLI:EU:T:2024:804 de l'affaire T-302/21 implique des entreprises italiennes et une association portugaise [48].

Le Tribunal a annulé l'interdiction de 2021 de certaines préparations à base de plantes selon les arguments suivants :

- Le règlement 1925/2006 ne permet d'interdire que des « substances » ou des « ingrédients » et non des « préparations ». Il s'agit d'une violation du principe de sécurité juridique.
- Il n'existe aucun seuil de risque scientifiquement établi pour la santé humaine, en raison de l'insuffisance des données disponibles. Il s'agit d'une violation du principe de proportionnalité et des exigences procédurales.

Le Tribunal a partiellement annulé certaines dispositions du règlement (UE) 2021/468 jugeant que la Commission européenne n'avait pas suffisamment justifié leur interdiction et a condamné la Commission aux dépens [41].

Ainsi, les première, deuxième et troisième mentions de l'article 1^{er}, paragraphe 1, ainsi que celles de l'article 1^{er}, paragraphe 2, du règlement (UE) 2021/468 de la Commission ont été annulées. En conséquence, les préparations à base d'aloès ainsi que celles contenant de l'aloé-émodine ou de l'émodine peuvent à nouveau être utilisées. De plus, les préparations issues du *Rhamnus*, du *Cassia* et du *Rheum* ne seront plus soumises à une surveillance au niveau européen [49].

7. Retrait de certains produits du marché pharmaceutique

À la suite d'une réévaluation de la balance bénéfice/risque en 2021, certains produits à base de dérivés hydroxyanthracéniques ont été retirés du marché. Ces mesures s'inscrivent dans une démarche de sécurité publique imposée par les autorités sanitaires liée au risque de toxicité de ces laxatifs stimulants.

La procédure de rappel de produits suit plusieurs étapes. Tout d'abord, l'identification des lots concernés, ensuite une communication pour alerter les consommateurs/patients et les professionnels de santé. Enfin, un retrait immédiat des produits des points de vente et pharmacies, et un remboursement.

Pour les professionnels, il s'agit d'une obligation de déclaration et de traçabilité des produits rappelés. Pour les consommateurs, l'accès à l'information est capital pour garantir la protection sanitaire.

Des compléments alimentaires contenant des concentrations élevées d'émodine ou d'aloé émodine, substances interdites, ont été retirés des rayons. Ces décisions sont souvent suivies par des arrêtés

préfectoraux en France. Ainsi, ces produits sont dans l'obligation d'être rappelés et les consommateurs d'être remboursés.

Les produits grand public relèvent du site « Rappel conso » (*Annexe : Fiche Rappel Conso, Transiphyt 90 comprimés*), site de référence des produits dangereux effectif depuis le 1^{er} avril 2021 pour garantir une gestion centralisée et transparente des rappels pour les professionnels et les consommateurs [50]. Ces actions s'appuient sur des articles de loi tels que l'article 51 de la loi EGALIM de 2018 et de l'article 180 de la loi PACTE de 2019 [51].

a. Transiphyt 90 comprimés dosés à 400 mg [52]

Le Transiphyt 90 comprimés dosés à 400 mg (*Figure 28*), produit par la marque Herbesan, a récemment fait l'objet d'un rappel imposé par arrêté préfectoral. Ce complément alimentaire, initialement conçu pour soutenir le transit intestinal grâce à une formulation à base de plantes aux propriétés laxatives, a été retiré du marché en raison de non-conformités identifiées.

Composition et usage

Le Transiphyt repose sur un mélange de plantes sélectionnées pour leurs bienfaits digestifs : les rhizomes de rhubarbe, les racines de guimauve, les pétales de rose pâle, l'artichaut, la maltodextrine et l'acide citrique, et les feuilles de basilic.

Motif du rappel et risques associés

Le rappel a été motivé par la détection de deux substances interdites : l'aloé émodine et l'émodyne. La présence de ces substances dépasse les seuils réglementaires et pourrait présenter un risque pour la santé des consommateurs.

L'arrêté préfectoral a donc imposé le retrait immédiat des produits concernés, soulignant la gravité de la situation.

Périodes de commercialisation et de rappel

Les lots concernés par ce rappel ont été commercialisés entre le 6 septembre 2022 et le 20 janvier 2023. Après leur retrait du marché, une procédure de rappel a été mise en place pour récupérer les produits déjà distribués. Cette procédure s'est achevée le 12 novembre 2023, clôturant ainsi les mesures correctives.

Implications pour les consommateurs

La conduite à tenir pour les consommateurs selon les autorités sanitaires est de stopper l'utilisation et de le rapporter au point de vente où il a été acheté. Toute personne ayant consommé le Transiphyt est invitée à consulter un professionnel de santé.



Figure 28 – Transiphyt 90 comprimés dosés à 400 mg

b. Infusion contenant du séné, Wandernana [53]

L'infusion contenant du séné Wandernana (*Figure 29*), commercialisée par la marque Wandernana, a également fait l'objet d'un rappel. Il s'agit en l'occurrence d'un rappel volontaire sans intervention d'arrêté préfectoral. Destinée à une cure express, ce complément alimentaire se déclinait en plusieurs saveurs : pêche, fruits rouges, fruits exotiques et menthe.

Composition et usage

Le complément alimentaire était présenté comme une infusion à base de séné. Sa formule, adaptée pour une "cure express", visait à stimuler le transit intestinal rapidement. Le conditionnement en sachet de 100 g contenant des plantes en vrac permettait une utilisation adaptée aux besoins. Toutefois, un conditionnement en sachet dose aurait été plus judicieux afin de définir des portions pré dosée.

Motif du rappel et risques associés

Tout comme le complément alimentaire Transiphyt cité précédemment, le rappel de cette infusion a été motivé par la mise en évidence de présence de deux substances : l'aloé émodine et l'émodyne.

Périodes de commercialisation et de rappel

Le produit a été commercialisé sur une assez longue période, allant du 1^{er} janvier 2021 au 17 novembre 2023. Le rappel a été initié peu de temps après la détection des non-conformités et s'est conclut le 28

décembre 2023, laissant aux consommateurs une période suffisante pour rapporter les produits concernés.

Implications pour les consommateurs

Le comportement à adopter est identique pour tous les compléments alimentaires retirés du marché.



Figure 29 – Infusion contenant du séné, Wanderana

c. Jus frais d’*Aloe Vera* avec pulpe non pasteurisé, Naturaloe [53]

Le jus frais d’*Aloe Vera* avec pulpe non pasteurisé (*Figure 30*), commercialisé par la marque Naturaloe, a fait l’objet d’un rappel volontaire initié sans arrêté préfectoral. Ce produit, apprécié pour ses bienfaits digestifs et détoxifiants, a été également retiré du marché en raison de non-conformités liées à la réglementation européenne.

Composition et usage

Ce jus d’*Aloe vera* non pasteurisé était proposée pour une consommation proche de l’état brut de la plante. Il était destiné aux consommateurs recherchant des produits naturels pour améliorer leur digestion ou renforcer leur bien-être général. Cependant, une analyse approfondie a révélé des taux d’aloïne non conformes aux limites réglementaires.

L’aloïne, un composé naturellement présent dans la couche externe des feuilles d’*Aloe vera*, connue pour ses effets laxatifs puissants, peut présenter des risques pour la santé en cas de consommation excessive ou prolongée comme indiqué dans le sous chapitre précédent.

Motif du rappel et risques associés

Le rappel a été motivé par la détection de concentrations d’aloïne supérieures aux seuils autorisés par la réglementation européenne. Cette substance, est considérée comme interdite lorsqu’elle dépasse certaines limites, en raison de son potentiel toxique.

Des études scientifiques ont en effet mis en évidence que des doses élevées d’aloïne peuvent entraîner des effets indésirables, notamment des troubles digestifs sévères, ainsi qu’un risque potentiel de toxicité à long terme.

Périodes de commercialisation et de rappel

Le jus Naturaloe a été commercialisé entre le 8 avril 2021 et le 27 juin 2022, avant que des analyses ne révèlent les non-conformités. La procédure de rappel, mise en place de manière proactive par la marque, s’est poursuivie jusqu’au 30 juin 2023, permettant aux consommateurs de rapporter les produits concernés.

Implications pour les consommateurs

Le comportement à adopter est identique pour tous les compléments alimentaires retirés du marché.



Figure 30 – Jus frais d’Aloe Vera avec pulpe non pasteurisé, Naturaloe

Les rappels des compléments alimentaires de Transiphyt, de l’infusion au séné Wandernana et du jus frais d’*Aloe vera* Naturaloe illustrent les défis réglementaires et de sécurité liés aux compléments alimentaires à base de plantes. Bien que ces produits soient réputés pour leurs bienfaits, la présence de substances interdites ou mal contrôlées souligne la nécessité d’une surveillance rigoureuse des matières premières et des formulations. Ces cas rappellent aux fabricants l’importance du respect des normes en vigueur pour garantir la sécurité des consommateurs et préserver leur confiance, tout en assurant une conformité stricte aux exigences réglementaires.

Dans une démarche similaire, certains médicaments ont été retirés du marché pharmaceutique. Ces produits sont déclarés auprès de l’ANSM.

d. Idéolaxyl [54]

Le médicament Idéolaxyl (*Figure 31*), formulé à base d'extrait sec d'aloès et d'extrait sec de feuilles de séné (contenant des sennosides B), a été retiré du marché le 29 août 2020. Ce médicament, présenté sous forme de comprimés, était utilisé pour ses propriétés laxatives, mais son retrait reflète des préoccupations réglementaires ou sécuritaires.

Composition et usage

Idéolaxyl combinait deux principes actifs naturels reconnus pour leur efficacité dans le traitement de la constipation : un extrait sec d'aloès (32 mg), soit 6,4 mg d'aloïne, et un extrait sec de feuilles de séné (14 mg) soit 6,3 mg de sennosides B.

Ce médicament, conditionné en boîte de 20 comprimés, était destiné à un usage ponctuel pour soulager les épisodes de constipation occasionnelle.

Retrait du marché

Le retrait d'Idéolaxyl est effectif depuis le 29 août 2020. Les HAD, présents dans l'aloès et le séné, ont fait l'objet d'une attention croissante en raison de leur potentiel toxique, notamment leur risque génotoxique et cancérogène lorsqu'elles sont utilisées à long terme ou à des doses élevées.

Implications pour les patients

Les patients qui utilisaient ce médicament ont été invité à consulter leur médecin ou leur pharmacien pour identifier des alternatives adaptées en cas de besoin de traitement contre la constipation. Il est également important de privilégier des produits conformes aux normes actuelles et de suivre les recommandations médicales pour éviter tout mésusage.



Figure 31 – Idéolaxyl

e. Dragées Fuca [55]

Le médicament Dragées Fuca (*Figure 32*), composé d'extraits secs de bourdaine (glucofrangulines A) et de cascara (cascarosides A), a été retiré du marché le 21 décembre 2021. Destiné au traitement de la constipation occasionnelle, ce produit était conditionné sous forme de 45 comprimés.

Composition

Les Dragées Fuca reposaient sur des extraits sec de bourdaine (100 mg), de cascara (100 mg), ainsi que de fucus (50 mg). Un comprimé contient 12,5 mg dérivés anthracéniques de type glucofranguline A.

Motifs du retrait et enjeux réglementaires

Le retrait des Dragées Fuca, effectif au 21 décembre 2021, semble s'inscrire dans une démarche de précaution concernant les médicaments à base de dérivés anthracéniques, présents dans la bourdaine et la cascara.

Les autorités de santé, à travers des études récentes et des révisions réglementaires, ont durci leur position sur l'utilisation de ces substances. Il est donc probable que ce retrait ait été motivé par la nécessité de protéger les consommateurs face à ces risques.

Implications pour les patients

Les utilisateurs de Dragées Fuca sont encouragés à se tourner vers des alternatives conformes aux normes actuelles, disponibles en pharmacie, et à consulter un professionnel de santé en cas de besoin. Il est important d'éviter toute automédication prolongée avec des laxatifs stimulants, en raison des risques d'effets secondaires ou de dépendance.



Figure 32 – Dragées Fuca

Les retraits d'Idéolaxyl et des Dragées Fuca illustrent les défis liés à l'évolution des réglementations et des connaissances scientifiques sur les médicaments à base de plantes. Bien que des substances comme l'aloès, le séné, la bourdaine et la cascara soient reconnues pour leurs effets laxatifs, leurs potentiels

effets secondaires imposent une surveillance stricte. Ces décisions témoignent de la nécessité de concilier tradition phytothérapeutique et sécurité sanitaire, tout en garantissant une évaluation continue des bénéfices et des risques pour protéger la santé des consommateurs.

Le retrait de certains produits pharmaceutiques ou compléments alimentaires comportant des dérivés anthracéniques illustre la priorité accordée à la sécurité sanitaire. L'identification des risques associée à la prise de ces substances est le point central. Par la suite, une sensibilisation des consommateurs par le recours de diverses plateformes, et par les conseils dispensés par les professionnels de santé renforce et facilite la gestion des alertes.

IV. Conseils pharmaceutiques

Le pharmacien joue un rôle central dans la dispensation des médicaments et des compléments alimentaires, mais aussi dans l'information et la prévention auprès des patients. Il dispose d'une responsabilité éthique et légale de se tenir informé des évolutions réglementaires, notamment en ce qui concerne la sécurité des produits de santé. Cette veille est essentielle pour garantir une prise en charge évitant toute exposition à des substances potentiellement nocive.

1. Prise en charge et surveillance thérapeutique

La prescription de laxatifs stimulants, en particulier les dérivés anthracéniques, nécessite une analyse approfondie des caractéristiques du patient, de la pathologie sous-jacente et des propriétés pharmacologiques du médicament. Avant toute prescription, le pharmacien doit s'assurer de bien connaître les éléments spécifiques du patient, notamment :

- L'âge et le sexe, car les jeunes enfants et les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables des laxatifs stimulants.
- L'indice de masse corporelle (IMC) et les facteurs génétiques, qui peuvent influencer la réponse au traitement.
- Les comorbidités existantes, ainsi que les traitements en cours, notamment en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou d'allergies.
- La grossesse et l'allaitement, des périodes où l'utilisation des laxatifs stimulants doit être strictement encadrée en raison des risques potentiels pour la mère et l'enfant.
- La fonction rénale et hépatique, deux facteurs déterminants pour l'élimination des dérivés anthracéniques.
- Les habitudes alimentaires, la consommation d'alcool et de tabac, et l'usage d'autres médicaments ou compléments alimentaires, qui peuvent interagir avec les laxatifs et influencer leur efficacité et leur sécurité.

En parallèle, il est crucial de bien identifier la pathologie sous-jacente de la constipation, en veillant à poser un diagnostic précis. La prescription doit également répondre à un objectif thérapeutique clair, qu'il soit symptomatique, curatif, préventif, substitutif ou diagnostique. Le pharmacien doit expliciter la nature du traitement et s'assurer que les caractéristiques du médicament choisi sont adaptées au patient, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques, de la marge thérapeutique, des interactions médicamenteuses potentielles et du niveau de preuve des effets du médicament.

Lors de la prescription, le pharmacien doit détailler le traitement au patient : expliquer la nature de la pathologie, les objectifs, la durée du traitement, le nombre de prises, les effets indésirables possibles, ainsi que les mesures à adopter en cas d'effets secondaires. Il est également important de définir une périodicité de suivi, afin de surveiller les effets du traitement et l'éventuelle survenue d'effets indésirables, tout en vérifiant l'observance du patient [69].

2. Éducation thérapeutique, observance et automédication

L'éducation thérapeutique du patient joue un rôle essentiel dans la gestion de la constipation et l'usage des laxatifs. Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir les « compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants » [56]. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient en le rendant acteur de sa prise en charge. Dans le cadre de la constipation, l'éducation doit porter sur la gestion de l'hygiène de vie, notamment les bonnes pratiques alimentaires, l'hydratation, l'activité physique et l'importance de consulter un professionnel de santé avant de recourir à des traitements médicamenteux (comme détaillé dans les points suivants).

Le pharmacien a un rôle clé dans l'observance du traitement. Il doit non seulement rappeler l'importance d'un usage ponctuel des laxatifs stimulants, mais aussi évaluer la capacité du patient à suivre les recommandations, en fonction de son niveau socio-économique et de son environnement, ce qui peut impacter l'adhésion au traitement.

L'automédication, qui concerne les médicaments disponibles sans ordonnance, comme certains laxatifs stimulants, doit être encadrée. Bien que ces médicaments soient accessibles en pharmacie, il est essentiel de sensibiliser les patients aux risques associés à une utilisation prolongée ou inappropriée. En effet, on compte plus de 150 spécialités laxatives disponibles sans ordonnances [57]. Le pharmacien doit évaluer si le patient fait un usage rationnel du médicament et s'assurer qu'il connaît les signes nécessitant une consultation médicale. Les laxatifs stimulants disponibles en automédication doivent être réservés à un usage limité, avec une attention particulière aux interactions médicamenteuses, aux risques d'abus et à la nécessité de consulter un professionnel de santé si la constipation persiste [67].

3. Conseils hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées en première intention dans le cas de constipation. En effet, il est essentiel de maintenir l'amélioration du transit intestinal après la prise de laxatifs par une hygiène de vie et un régime alimentaire adapté.

Alimentation

L'alimentation joue un rôle important dans la prévention et l'hygiène de vie des patients sujets à la constipation. Certains aliments sont à éviter car ils favorisent la constipation : il s'agit notamment des graisses, du riz blanc, des biscuits etc.

Comme détaillé dans le chapitre II, les laxatifs de lest peuvent être une alternative. Le fait d'augmenter son apport alimentaire en fibres alimentaires peut être une stratégie de prévention et de traitement de la constipation. L'augmentation de la quantité de fibres alimentaires doit être progressive, étalée sur 8 à 10 jours en 2 prises quotidiennes afin d'éviter les ballonnements, et d'atteindre une dose de 30 g/j. En effet, selon l'ANSES, l'apport journalier quotidien satisfaisant en fibres doit atteindre 30 grammes par jour pour un adulte, tandis que leur consommation moyenne est de 20 grammes par jour [58].

En effet, pour un bon transit intestinal régulier, les apports quotidiens recommandés selon les autorités de santé sont de l'ordre de 30 à 45 grammes de fibres par jour. Au cours du siècle, la proportion de consommation en fibres de la population a considérablement réduit : elle est passée de 30 à 35 grammes par jour à 15 à 20 grammes par jour [59].

Ration hydrique

L'eau représente 70 à 85% du volume total des selles en moyenne. C'est majoritairement l'eau qui détermine la consistance et le volume des selles [60].

La ration hydrique est en effet très importante dans ce contexte afin de ramollir et d'augmenter le volume des selles. Pour un adulte, la recommandation journalière est de minimum 1,5 à 2 L d'eau par jour à intervalles réguliers. Cela comprend aussi bien l'eau, les tisanes que les potages par exemple [61].

Il est recommandé de se diriger vers des eaux riches en magnésium pour leur rôle laxatif doux [62]. En effet, le magnésium possède un pouvoir laxatif osmotique (chapitre II) en augmentant l'hydratation et le volume du contenu colique par effet osmotique [63].

Activité physique

Il est également important de pratiquer un exercice physique régulièrement, cela peut comprendre la marche ou la gymnastique abdominale.

Défécation

Il est recommandé de privilégier un rythme régulier des défécations, de respecter une durée suffisante aux toilettes afin de satisfaire les besoins sans réprimer l'envie. Un rythme de vie régulier permet d'adopter des habitudes saines. Il peut s'agir de se présenter à la selle à des horaires fixes, comme au réveil par exemple.

Il peut également être pertinent d'adopter une posture favorable comme surélever les pieds à l'aide d'un tabouret afin de faciliter la défécation [64].

Si la constipation persiste malgré les modifications du mode de vie, l'utilisation de laxatifs devient une considération viable.

4. Alternatives thérapeutiques : l'aromathérapie

L'aromathérapie, autrement dit l'utilisation des huiles essentielles, peut contribuer à lutter contre la constipation. Toutefois, cette pratique est contre-indiquée chez les enfants, les femmes enceintes et allaitantes, et les personnes épileptiques ou asthmatiques en raison de la puissance des principes actifs.

Parmi ces huiles essentielles, on compte notamment l'huile essentielle de romarin (*Figure 33*), extraite des extrémités fleuries, reconnue pour ses propriétés stimulantes sur le système digestif [65].



Figure 33 : Huile essentielle de Romarin

Concernant le mode d'administration, ces huiles essentielles peuvent être administrées par voie orale, ou diluées dans une huile végétale, uniquement sur avis médical. Elles peuvent également être utilisées en massage abdominal, diluées dans une huile porteuse afin de stimuler de manière mécanique le transit. En complément des approches hygiéno-diététiques, l'aromathérapie peut être envisagée chez les patients souhaitant des alternatives naturelles. L'accompagnement par un pharmacien, et le respect des doses et des contre-indications est nécessaire.

5. Point sur la pharmacovigilance et nutravigilance

La pharmacovigilance et la nutravigilance sont des dispositifs essentiels pour garantir la sécurité des patients et des consommateurs en surveillant, respectivement, les effets indésirables des médicaments et des compléments alimentaires.

Les essais cliniques, réalisés avant la mise sur le marché des médicaments, ne permettent pas toujours de détecter tous les effets secondaires rares ou tardifs. Une surveillance continue des effets indésirables après la mise sur le marché des médicaments est essentielle pour identifier ces risques. Ce système de pharmacovigilance repose sur les signalements des professionnels de santé, des patients, et des entreprises pharmaceutiques. Le but de la pharmacovigilance est l'amélioration du rapport bénéfices/risques des médicaments en prévenant et surveillant la survenue ultérieure d'effets indésirables chez de nouveaux patients.

En France, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance). Tous les effets indésirables notifiés sont centralisés par l'ANSM et intégrés à la base européenne Eudravigilance, gérée par l'EMA. Les patients peuvent également signaler ces événements indésirables directement en ligne via le site signalement.social-sante.gouv.fr [68], et avertir leur médecin et pharmacien.

La nutravigilance permet de signaler les effets indésirables liés à la consommation de produits alimentaires, notamment les compléments alimentaires, via nutravigilance-anses.fr [67]. Les déclarations peuvent être faites par les professionnels de santé, les fabricants, ou les consommateurs. En cas de forte présomption et de sévérité élevée, l'ANSES peut alerter les pouvoirs publics pour des mesures de contrôle.

Les autorités sanitaires, par l'intermédiaire de la pharmacovigilance et de la nutravigilance, jouent ainsi un rôle crucial dans la protection de la santé publique.

Conclusion

D'origine naturelle, les laxatifs stimulants contiennent comme principes actifs des dérivés anthracéniques. Ils ont été utilisés pendant longtemps pour traiter la constipation. Toutefois, des préoccupations croissantes concernant leur sécurité ont conduit les autorités sanitaires à prendre des décisions réglementaires importantes.

L'usage de laxatifs d'origine naturelle contenant des dérivés anthracéniques est un sujet d'actualité qui continue d'évoluer. En 2021, l'Union européenne a interdit l'utilisation de l'aloé émodine, de l'émodyne, de la danthrone et des préparations à base de feuilles d'aloès contenant ces dérivés anthracéniques (règlement (UE) 2021/468). Ces décisions étaient fondées sur des avis scientifiques de l'EFSA qui ont mis en évidence des risques de génotoxicité et de cancérogénicité associés à ces substances. En France, l'ANSES a confirmé, à travers ses avis de 2019 à 2022, les risques pour la santé liés à une consommation prolongée ou à des doses élevées de ces composés.

Ces mesures ont eu un impact significatif sur les patients et les professionnels de santé. La réglementation autour de ces substances a connu des restrictions et des retraits de certains médicaments et compléments alimentaires.

Toutefois, en novembre 2024, des décisions du Tribunal de l'UE marquent un tournant dans la régulation des préparations à base de plantes, en réaffirmant l'importance du respect des principes de sécurité juridique et de proportionnalité. L'annulation partielle du règlement (UE) 2021/468 rétablit la possibilité d'utiliser certaines substances végétales précédemment interdites.

Le pharmacien doit faire la distinction entre l'évaluation scientifique des risques liés à une substance et les raisons juridiques ayant conduit à l'annulation de son interdiction. En effet, cette décision reposerait principalement sur une terminologie employée plutôt que sur de nouvelles études scientifiques. Il lui revient donc, d'exercer une vigilance accrue dans les recommandations dispensées, en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles pour garantir la sécurité des patients. De plus, des alternatives thérapeutiques à ces laxatifs stimulants existent.

En tant que patients, il est essentiel de suivre une démarche rigoureuse, incluant l'adoption de mesures préventives et la consultation avec des professionnels de santé avant l'utilisation de tout laxatif. Le rôle de la pharmacovigilance et de la nutrivigilance devient également primordial pour surveiller la sécurité des produits et identifier rapidement d'éventuels effets indésirables. Ces démarches permettent de garantir une utilisation sûre et efficace des traitements, tout en offrant aux patients des options adaptées à leurs besoins et en minimisant les risques associés à l'utilisation des laxatifs stimulants.

[illegible]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. Jani et E. Marsicano, « Constipation: Evaluation and Management », *Mo. Med.*, vol. 115, n° 3, p. 236-240, 2018.
- [2] A. van der Schoot, C. Drysdale, K. Whelan, et E. Dimidi, « The Effect of Fiber Supplementation on Chronic Constipation in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 116, n° 4, p. 953-969, oct. 2022, doi: 10.1093/ajcn/nqac184.
- [3] A. Sharma et S. Rao, « Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches », in *Gastrointestinal Pharmacology*, B. Greenwood-Van Meerveld, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 59-74. doi: 10.1007/164_2016_111.
- [4] « Définition laxatif ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/L/laxatif>
- [5] « Les traitements de la constipation chez l'adulte », VIDAL. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>
- [6] « Folia », CBIP. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F33F07B>
- [7] « Choisir un laxatif adapté à votre constipation occasionnelle | Microlax® ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gamme-microlax.fr/guide-des-types-de-laxatifs>
- [8] « NORGALAX gel rect en récipient unidose », VIDAL. Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/norgalax-gel-rect-en-recipient-unidose-11949.html>
- [9] « Laxatives - StatPearls - NCBI Bookshelf ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/books/NBK537246/>
- [10] « VigilancesN1_adultérationscomplémentsalimentaires_0.pdf ». Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1_adultérationscomplémentsalimentaires_0.pdf
- [11] A. Wald, « Is Chronic Use of Stimulant Laxatives Harmful to the Colon? », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 36, n° 5, p. 386, juin 2003.
- [12] G. Ngatcha *et al.*, « La mélanose colique », *Hegel*, vol. N° 2, n° 2, p. 102, 2013, doi: 10.4267/2042/51156.
- [13] « Séné - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/sene-cassia-senna.html>
- [14] « Cascara - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/cascara-rhamnus-purshiana.html>
- [15] « Bourdaine - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/bourdaine-rhamnus-frangula.html>
- [16] « Aloès (*Aloe vera*) - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aloes-barbadensis-vera-capensis.html>
- [17] « Rhubarbe de Chine - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/rhubarbe-chine-rheum-officinale.html>

- [18]« PURSENNIDE », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pursennide-8519.html>
- [19]« Notice patient - PURSENNIDE 20 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69149943>
- [20]« PURSENNIDE 20MG CPR 20 - Sennosides - Posologie, Effets secondaires | Le Quotidien du Médecin ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/bcb/produit/27039/nom/PURSENNIDE202020mg,comprimé>
- [21]« X-PREP », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/x-prep-11462.html>
- [22]« Notice patient - X PREP, poudre orale en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64296409&typedoc=N>
- [23]« Actualité - Risques liés à l'utilisation des préparations coliques », ANSM. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risques-lies-a-lutilisation-des-preparations-coliques>
- [24]« BOLDOFLORINE mélange plantes p tisane en sachet-dose », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/boldoflorine-melange-plantes-p-tisane-en-sachet-dose-2323.html>
- [25]« Résumé des caractéristiques du produit - BOLDOFLORINE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66787499&typedoc=R>
- [26]« SUPER DIET - RHUBARBE DE CHINE 90 gls », MonBioDiscount. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://monbiodiscount.fr/643--super-diet-rhubarbe-de-chine-90-gls-.html>
- [27]S. O. Müller, I. Eckert, W. K. Lutz, et H. Stopper, « Genotoxicity of the laxative drug components emodin, aloe-emodin and danthron in mammalian cells: topoisomerase II mediated? », *Mutat. Res.*, vol. 371, n° 3-4, p. 165-173, déc. 1996, doi: 10.1016/s0165-1218(96)90105-6.
- [28]J. Hu *et al.*, « Absence of genotoxicity of purified *Aloe vera* whole leaf dry juice as assessed by an in vitro mouse lymphoma tk assay and an in vivo comet assay in male F344 rats », *Toxicol. Rep.*, vol. 8, p. 511-519, janv. 2021, doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.007.
- [29]J. Wu, Y. Zhang, Z. Lv, P. Yu, et W. Shi, « Safety evaluation of Aloe vera soft capsule in acute, subacute toxicity and genotoxicity study », *PLOS ONE*, vol. 16, n° 3, p. e0249356, mars 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0249356.
- [30]C. L. Galli, S. Cinelli, P. Ciliutti, G. Melzi, et M. Marinovich, « Lack of in vivo genotoxic effect of dried whole *Aloe ferox* juice », *Toxicol. Rep.*, vol. 8, p. 1471-1474, janv. 2021, doi: 10.1016/j.toxrep.2021.07.023.
- [31]G. Melzi, C. L. Galli, P. Ciliutti, C. Marabottini, et M. Marinovich, « Lack of genotoxicity of rhubarb (rhizome) in the Ames and micronucleus in vitro tests », *Toxicol. Rep.*, vol. 9, p. 1574-1579, janv. 2022, doi: 10.1016/j.toxrep.2022.07.017.
- [32]H. Xiang, J. Zuo, F. Guo, et D. Dong, « What we already know about rhubarb: a comprehensive review », *Chin. Med.*, vol. 15, n° 1, p. 88, août 2020, doi: 10.1186/s13020-020-00370-6.

- [33] A. Heidemann, W. Völkner, et U. Mengs, « Genotoxicity of aloemodin in vitro and in vivo », *Mutat. Res. Toxicol.*, vol. 367, n° 3, p. 123-133, mars 1996, doi: 10.1016/0165-1218(95)00084-4.
- [34] F. Nesslany, S. Simar-Meintières, H. Ficheux, et D. Marzin, « Aloe-emodin-induced DNA fragmentation in the mouse in vivo comet assay », *Mutat. Res.*, vol. 678, n° 1, p. 13-19, août 2009, doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.06.004.
- [35] C. L. Galli, S. Cinelli, P. Ciliutti, G. Melzi, et M. Marinovich, « Aloe emodin, a hydroxyanthracene derivative, is not genotoxic in an in vivo comet test », *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 124, p. 104967, août 2021, doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104967.
- [36] Y.-Y. Chen *et al.*, « Emodin, aloe-emodin and rhein induced DNA damage and inhibited DNA repair gene expression in SCC-4 human tongue cancer cells », *Anticancer Res.*, vol. 30, n° 3, p. 945-951, mars 2010.
- [37] A. W. Hayes, R. A. Clemens, et P. Pressman, « The absence of genotoxicity of a mixture of aloin A and B and a commercial aloe gel beverage », *Toxicol. Mech. Methods*, vol. 32, n° 5, p. 385-394, juin 2022, doi: 10.1080/15376516.2021.2023828.
- [38] « Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food | EFSA ». Consulté le: 7 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5090>
- [39] E. S. Committee *et al.*, « Genotoxicity assessment of chemical mixtures », *EFSA J.*, vol. 17, n° 1, p. e05519, 2019, doi: 10.2903/j.efsa.2019.5519.
- [40] « Scientific Opinion on additional scientific data related to the safety of preparations of *Rheum palmatum* L., *Rheum officinale* Baill. and their hybrids, *Rhamnus purshiana* DC., *Rhamnus frangula* L. and *Cassia senna* L., submitted pursuant to Article 8(4) of... | EFSA ». Consulté le: 7 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8766>
- [41] « CURIA - Documents ». Consulté le: 6 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=292236&pageIndex=0&doclang=EN>
- [42] « NUT2019SA0155.pdf ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0155.pdf>
- [43] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) *et al.*, « Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food », *EFSA J.*, vol. 16, n° 1, p. e05090, 2018, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5090.
- [44] « Assemblée nationale ~ Union européenne - E1946-Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes. » Consulté le: 23 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/europe/dossiers_e/e1946.asp?utm.com
- [45] « Impacts de l'interdiction des plantes à dérivés hydroxyanthracéniques dans les compléments alimentaires », Sénat. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210321561.html>
- [46] *Syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet) ea contre Commission européenne*. 2024. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62021TJ0274>
- [47] *Ortis contre Commission européenne*. 2024. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62021TJ0271>

- [48] *Aboca SpA Soc agr ea contre Commission européenne*. 2024. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62021TJ0302>
- [49] « LA COUR DE L'UE ANNULE L'INTERDICTION DES PRÉPARATIONS À BASE D'ALOE – Food Law Consult ». Consulté le: 6 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://foodlawconsult.com/fr/2024/11/18/la-cour-de-lue-annule-linterdiction-des-preparations-a-base-daloe/>
- [50] « RappelConso : tous les rappels de produits sur un seul site ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/actualites/rappelconso-tous-les-rappels-de-produits-sur-un-seul-site>
- [51] « Article 51 - LOI n° 2018-938 du 30 octobre 2018 pour l'équilibre des relations commerciales dans le secteur agricole et alimentaire et une alimentation saine, durable et accessible à tous (1) - Légifrance ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000037548010
- [52] « Rappel Consommateur - Détail TRANSIPHYT 90 COMPRIMES HERBESAN ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://rappel.conso.gouv.fr/fiche-rappel/12599/Interne>
- [53] « Rappel Consommateur - Détail Infusion contenant du séné Wandernana ». Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://rappel.conso.gouv.fr/fiche-rappel/13055/Interne>
- [54] « IDEOLAXYL », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ideolaxyl-4830.html>
- [55] « DRAGEES FUCA », VIDAL. Consulté le: 24 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dragees-fuca-3935.html>
- [56] « Éducation thérapeutique du patient (ETP) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [57] « Recommandations Constipation de l'adulte », VIDAL. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/constipation-de-l-adulte-2484.html>
- [58] « INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
- [59] « Les fibres alimentaires, du volume utile », VIDAL. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/fibres-alimentaires.html>
- [60] J. L. Roerig, K. J. Steffen, J. E. Mitchell, et C. Zunker, « Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management », *Drugs*, vol. 70, n° 12, p. 1487-1503, août 2010, doi: 10.2165/11898640-000000000-00000.
- [61] « Eau de boisson : bonnes pratiques de consommation », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/eau-de-boisson-bonnes-pratiques-de-consommation>
- [62] « Constipation de l'adulte : que faire et quand consulter ? » Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/constipation-adulte/que-faire-quand-consulter>

- [63] « Magnésium : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/magnesium-2163.html>
- [64] « Documents-fiches-constipation.pdf ». Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-fiches-constipation.pdf>
- [65] « Romarin - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/romarin-rosmarinus-officinalis.html>
- [66] « Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables ». Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- [67] « NUTRI ». Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nutrivigilance-anses.fr/nutri#!>
- [68] J. Bruneton, Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 5^e éd. Paris, France: Tec & Doc - Lavoisier, 2016, Partie 2 : composés phénoliques, shikimates, acétates, sous-partie Polyacétates, Chapitre Anthracénosides.
- [69] M.-C. Dupont, Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses, 5^e éd. actualisée, Référentiel Med-Line, 2021, Collège CNPM et CNET, Item 323 : Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage.



FICHE SIGNALÉTIQUE

Yasemin GOK, née le 27 août 1999 à Sarreguemines

PLANTES LAXATIVES : ACTUALITÉ SUR LES DÉRIVÉS ANTHRACÉNIQUES

Date et lieu de la soutenance : Le 31 mars 2025 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

Les plantes laxatives contenant des dérivés anthracéniques, telles que le séné, la bourdaine ou l'aloès, sont utilisées depuis des siècles pour leurs propriétés thérapeutiques, principalement dans le traitement de la constipation. Ces composés très efficaces appartiennent à la classe des laxatifs stimulants agissant directement sur le transit intestinal. Cependant, des préoccupations croissantes concernant les risques de toxicité liés à l'utilisation prolongée de ces laxatifs ont conduit à des décisions réglementaires et au retrait de certains produits du marché pharmaceutique. L'analyse des impacts de ces mesures sur les patients est essentielle, car elle soulève la question de la gestion des alternatives thérapeutiques. Elles permettent de répondre aux besoins des patients tout en réduisant les risques associés à l'utilisation de ces produits, conformément aux indications thérapeutiques.

MOTS-CLÉS :

Laxatif, anthracène, drogues végétales, pharmacovigilance

Nom de la Directrice de Thèse : Aurélie URBAIN