



anses

Phytothérapie et aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées alimentaires

Proposition d'une méthodologie d'évaluation du risque pour le consommateur

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Décembre 2021



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 décembre 2021

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

**relatif à l'état des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes
d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de
denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des
risques pour la santé humaine**

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 29 juin 2020 pour la réalisation de l'expertise suivante : état des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Cette autosaisine est une continuité du rapport « État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage » (Saisine n°2013-SA-0122) et de l'une des conclusions du rapport « Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base de plantes » (Saisine n°2014-SA-0081) concernant la principale difficulté relative à leur demande d'autorisation d'AMM : l'absence de statut LMR (Limites Maximales de Résidus) adéquat pour une grande majorité de plantes d'intérêt en médecine vétérinaire.

La question du statut LMR des plantes et de leurs préparations, dont les huiles essentielles (H.E.) est fondamentale pour le traitement préventif et curatif, en ayant recours à la phytothérapie et l'aromathérapie, des animaux producteurs de denrées, tant dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM que pour recourir à une prescription hors AMM, par exemple en cas de prescription d'une préparation extemporanée à base de plantes (principe de la « cascade thérapeutique » art. L5143-4 du Code de la santé publique). De plus, l'utilisation de la phyto / aromathérapie est en plein essor dans les élevages, en réponse au développement de l'agriculture biologique, à la nécessité de réduire l'utilisation d'antibiotiques (*One Health*¹, Ecoantibio) et en raison du développement de résistances aux xénobiotiques de l'ensemble des pathogènes.

Le développement de la phyto / aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées requiert au préalable l'évaluation LMR des plantes et préparations de plantes dont les H.E. afin de garantir un niveau d'exposition sans risques pour les consommateurs. Cette évaluation est de la compétence de l'Agence européenne du médicament (EMA). Dans le contexte de lutte contre la résistance aux antibiotiques et à d'autres familles de xénobiotiques, de recherche d'alternatives thérapeutiques, et en réponse au développement de l'agriculture biologique, les possibilités d'évaluation du danger et des risques pour le consommateur doivent donc être étudiées, pour répondre aux attentes des éleveurs, de nombreux vétérinaires et des consommateurs.

Il est important de noter qu'en phyto / aromathérapie, la définition et la qualité des produits sont primordiales. L'identification botanique rigoureuse de la plante utilisée est un prérequis, ainsi que la connaissance de son origine. Des différences de variétés, de cultivars ou de chimiotype, de localisation géographique et de période de récolte des plantes sont susceptibles d'induire des variations conséquentes de composition. Les parties de plantes doivent être définies. De même, une définition précise des préparations est nécessaire. Pour les extraits, le traitement de la matière première végétale, le solvant d'extraction et le procédé d'obtention (température, durée d'extraction...) ainsi que le ratio drogue / extrait doivent être définis. Ces facteurs conditionnent la composition chimique qualitative et quantitative des préparations, leur potentiel thérapeutique voire leur toxicité. D'éventuels procédés de purification doivent être définis s'ils sont mis en œuvre. Pour l'aromathérapie, les procédés d'obtention reconnus des H.E. dans le cadre thérapeutique sont définis à la pharmacopée. Ces produits sont généralement de composition complexe et pourront parfois contenir plus

¹ « Une seule santé » en français

d'une centaine de composés. Les H.E. peuvent être rectifiées (cristallisation, distillation, fractionnement...), ce qui apporte un facteur supplémentaire de variation. De ce fait, l'approche LMR (selon le règlement (CE) n°470/2009) se révèle peu adaptée.

Ainsi, une autosaisine relative aux plantes et préparations de plantes dont les H.E. d'intérêt en médecine vétérinaire semble nécessaire pour évaluer les risques pour la santé du consommateur. L'objectif est de proposer une approche permettant d'évaluer le risque pour le consommateur en tenant compte des particularités de ces produits à base de plantes.

Le travail porte sur un état préliminaire des connaissances sur les plantes et les H.E. d'intérêt pour la phyto / aromathérapie des animaux producteurs de denrées en vue d'établir des profils de risques pour la santé humaine grâce :

- aux données disponibles dans le cadre de l'établissement de monographies pour les médicaments à base de plantes à usage humain ;
- aux données disponibles dans le cadre de l'évaluation des plantes dans d'autres réglementations, notamment celles relatives à l'alimentation animale ou aux produits phytosanitaires ;
- à l'identification de plantes, préparations de plantes, dont les H.E. similaires à celles évaluées par l'EMA comme ne présentant pas de danger pour la santé du consommateur (classement au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010) ;
- à l'identification de plantes, préparations de plantes, dont les H.E. dont la toxicité est connue chez l'Homme et qui seraient également susceptibles de représenter un risque pour le consommateur de denrées dans le cadre d'un emploi en phyto / aromathérapie vétérinaire.

En conclusion, ce travail vise à apporter des éléments de réflexion pour l'adoption d'une approche adaptée d'octroi d'un statut LMR pour les plantes, préparations de plantes, dont les H.E.

Le travail ne porte pas sur l'efficacité ni sur la balance bénéfice/risque des plantes utilisées en médecine vétérinaire. Il constitue une première étape avant une évaluation complète des risques pour la santé du consommateur des plantes et préparations de plantes dont les H.E. utilisées en phyto / aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (ERCA) l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « Médicaments vétérinaires de phytothérapie et d'aromathérapie » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr>

Le CES ERCA a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport lors de sa séance du 19 octobre 2021 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

De précédents travaux sur la proposition d'un dossier d'AMM allégé pour les médicaments vétérinaires à base de plantes (saisine n°2014-SA-0081) avaient recommandé de déterminer le statut LMR des plantes, préparations à base de plantes et H.E. en proposant d'utiliser les données disponibles dans le cadre de réglementations autres que celle du médicament vétérinaire.

Une approche en 3 phases a été utilisée :

1. La première phase a consisté en un recensement des usages de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage, à partir des données fournies par des utilisateurs, des prescripteurs ou des formateurs. Les auditions menées ont permis d'établir une liste des principales plantes et H.E. utilisées en élevage (80 plantes et 60 huiles essentielles relevées). Le but de cette première phase n'était pas d'obtenir une liste exhaustive des usages mais de sélectionner des cas significatifs et pertinents pour la phase d'identification (troisième phase).
2. La deuxième phase a consisté à relever les méthodologies d'évaluation des risques liés à l'usage des plantes et H.E. dans d'autres réglementations que celle du médicament vétérinaire. De nombreuses évaluations sont déjà publiées sur les plantes et H.E. dans le cadre de leur autorisation pour des usages en médecine humaine, comme ingrédients dans l'alimentation humaine ou sous forme de compléments alimentaires et d'additifs alimentaires pour animaux... Cette phase a permis d'établir une liste des données à exploiter, issues principalement des Agences européennes telles que l'Efsa ou l'EMA, pour pouvoir travailler sur la phase d'identification.
3. La troisième phase a consisté à réaliser une évaluation préliminaire des risques pour le consommateur de denrées, pour les plantes et H.E. les plus citées au cours des auditions (10 plantes, 5 H.E.). En complément, cette évaluation a également été menée sur des substances majoritaires et répandues dans les H.E. (8 composés). L'évaluation a été conduite sur la base des données disponibles dans des avis publiés par des agences sanitaires, avec un complément bibliographique si nécessaire.

A l'issue de l'évaluation, chacune des plantes et H.E. a été classée dans l'une des catégories suivantes :

- Absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu ;

- Données insuffisantes pour conclure sur une absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu.

Une autre catégorie est possible mais le cas n'a pas été rencontré pour les exemples traités lors de ces travaux :

- Préparation préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu sur la base des données disponibles.

A partir de ce travail, notamment des évaluations préliminaires du risque pour le consommateur, une méthodologie d'évaluation du risque consommateur pour les médicaments vétérinaires à base de plantes est proposée avec, en support, un arbre de décision en deux étapes qui guidera l'évaluateur tout au long de son évaluation.

3.1. Méthodologie

L'approche prend en compte les données disponibles sur les plantes, préparations de plantes et H.E. telles qu'utilisées chez l'animal producteur de denrées. La définition de la partie de plante et des préparations concernées, de leurs modes et voies d'administration, ainsi que des posologies est importante. Cette méthodologie ne s'applique qu'aux plantes, préparations de plantes et/ou H.E. dont l'usage est traditionnel et pour lesquelles ces informations sont connues.

Le terme « préparation de plante », habituellement utilisé pour des produits obtenus par des traitements tels que l'extraction, la distillation, l'expression, voire le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation, sera utilisé dans le texte et dans l'arbre décisionnel pour une lecture plus facile et en remplacement de « plantes, préparations de plantes et/ou H.E ».

Au regard de ses spécificités en termes de composition, une H.E. doit faire l'objet d'une évaluation distincte de celle de la plante employée pour son obtention.

▪ Recherche des données

Les données utilisées proviennent de différentes organisations nationales (ANSM, Anses...), européennes (EMA, Efsa, REACH, Pharmacopée...), voire internationales (JECFA, JMPR, OMS...). Pour compléter et/ou actualiser ces données, des recherches bibliographiques peuvent être nécessaires.

▪ Données générales, usages et composition

Il est nécessaire de s'assurer que la préparation de plante considérée correspond bien à un usage traditionnel, tel que défini par la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (article 16 quater 1c)). Les données et conclusions ne seront pas systématiquement extrapolables à d'autres préparations de la même plante.

Un certain nombre de règlements européens doivent être consultés. En premier lieu, si la préparation de plante est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, son usage est autorisé chez les animaux producteurs de denrées selon les dispositions indiquées par ce texte. Les informations indiquées dans la colonne « autres dispositions (conformément à l'article 14 du paragraphe 7 du règlement (CE) n°470/2009) » doivent être examinées. Elles peuvent limiter l'usage en médecine vétérinaire (voie d'administration, restriction à l'usage homéopathique ...). Si ces dispositions sont restrictives, la poursuite de l'évaluation est nécessaire. Par exemple, l'inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 « uniquement pour un usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon la pharmacopée homéopathique à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci » ne permet pas l'usage de la préparation de plante en médecine vétérinaire dans le cadre de la phytothérapie. On remarquera que l'inscription au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010, qui interdit strictement l'usage chez les animaux producteurs de denrées, selon le règlement (CE) n°470/2009, ne concerne actuellement, pour les plantes, que le genre *Aristolochia* et l'ensemble de ses préparations.

Dans un second temps, il est nécessaire de vérifier si la préparation de plante fait partie des « nutriments essentiels ou des constituants normaux de l'alimentation humaine ou animale » sans restriction connue (cf. règlement (UE) n°2018/782). Une liste des plantes présentes dans l'alimentation humaine usuelle (annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005), utilisée lors de l'évaluation des produits phytosanitaires, est disponible. En revanche, il n'y a pas de liste officielle à laquelle se référer pour savoir si une préparation de plante fait partie de l'alimentation animale usuelle. La présence de la plante dans le pâturage ou des utilisations manifestes dans un cadre alimentaire hors pâturage ainsi que la liste des additifs en alimentation animale sont des sources d'informations utilisables. Si la préparation de plante est autorisée dans l'alimentation humaine ou animale sans restriction, son usage vétérinaire apparaît comme possible. On notera que les H.E. ne sont pas d'emblée considérées comme faisant partie de l'alimentation humaine usuelle, leurs emplois étant restreints à l'aromatisation.

De la même façon, l'autorisation de la préparation de plante en tant qu'additif alimentaire (règlement (CE) n°1831/2003) ou agent aromatisant (règlement (UE) n°872/2012) dans l'alimentation humaine ou animale sans restriction permet son usage en médecine vétérinaire, sous réserve de l'absence de préoccupation génotoxique, notamment pour les agents aromatisants, les additifs alimentaires autorisés ne présentant pas de potentiel génotoxique. Si le risque est avéré par des données génotoxiques *in vivo*, la préparation est préoccupante pour le consommateur et non utilisable en médecine vétérinaire. Si un doute persiste sur le potentiel génotoxique, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires pour lever la préoccupation ou la possibilité d'avoir recours à une procédure LMR.

Les restrictions et dispositions sont entendues au sens réglementaire, selon des recommandations d'usage par voie d'administration, sous-population, dose journalière admissible (DJA) , teneur dans l'aliment... Il faut s'assurer qu'elles sont compatibles avec

l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire. Dans le cas contraire, l'évaluation est poursuivie.

La conformité de la préparation de plante à un usage traditionnel permet de poursuivre l'évaluation. Dans le cas contraire, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires pour lever la préoccupation ou la possibilité d'avoir recours à une procédure LMR.

La présence d'une plante, préparation de plante ou H.E. dans les compléments alimentaires chez l'Homme n'est pas prise en compte dans les premières étapes de l'évaluation : en effet, leur autorisation ne fait suite qu'à une évaluation limitée du risque pour le consommateur. De même, l'autorisation en médecine humaine n'est pas prise en compte dans les premières étapes de l'évaluation car cette autorisation est basée sur un rapport bénéfice/risque positif. De plus, l'exposition médicamenteuse est très souvent ponctuelle et ne correspond pas à l'approche risque consommateur, qui est basée sur une exposition « tout au long de la vie ».

▪ DJA, VTR et exposition du consommateur

Il n'existe que très peu de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pertinentes pour les plantes, préparations de plantes ou H.E. dans leur globalité. C'est pourquoi il peut être nécessaire de prendre en considération les substances considérées comme potentiellement préoccupantes contenues dans les préparations de plantes. Ces composants doivent être identifiés et quantifiés. Cette approche est utilisée pour les produits phytosanitaires (OCDE 2017).

Les substances préoccupantes sont des substances qui présentent une préoccupation toxicologique majeure, qui sont potentiellement génotoxiques (ex. du méthyleugénol) ou qui ont une structure d'alerte connue pour avoir des propriétés génotoxiques. L'utilisation de la notion de relations structure-activité peut ainsi être utilisée pour les substances pour lesquelles peu de données toxicologiques sont disponibles.

Pour identifier ces composants, les normes de la Pharmacopée sont utilisées en priorité, puis celles de l'AFNOR, lorsqu'elles sont disponibles. A défaut, les compositions décrites dans la littérature (par exemple dans des ouvrages tels que « Essential oil safety » de Tisserand et Young et « Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes médicinales » de Bruneton) sont considérées.

Les posologies de médicaments humains peuvent servir de VTR en dernier recours. Les données de vigilance (pharmacovigilance, nutrividéillance...) sont également des éléments à prendre en compte lorsqu'elles sont disponibles.

L'exposition sera estimée selon un scénario « pire cas » (« worst case »). La quantité de substances ingérée est estimée par rapport à la posologie de la préparation chez l'animal. La biodisponibilité chez l'animal est alors supposée être totale (100 %). En prenant le panier de consommation standard de 500 g de viande, 1,5 L de lait et 100 g d'œuf pour un homme de

60 kg de poids corporel (règlement (UE) n°2018/782), il est ainsi possible d'estimer une exposition maximale théorique du consommateur et de la comparer à la DJA (ex. du méthyleugénol pour l'H.E. de l'arbre à thé).

Dans le cas où l'exposition du consommateur est inférieure à la VTR, la préparation peut être utilisée dans les conditions traditionnelles d'emploi. Dans le cas contraire, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires pour lever la préoccupation ou la possibilité d'avoir recours à une procédure LMR.

Si des composants identifiés sont à risque (génotoxicité, par exemple), l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire ne sera pas possible sans une évaluation plus complète, voire une approche LMR.

- **Approche par substances**

Dans le cas où des VTR pour la préparation de plante et/ou pour toutes les substances préoccupantes contenues dans la plante ne sont pas disponibles, une approche substance par substance doit être appliquée.

- Des données d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) chez l'animal de destination, voire chez l'animal de laboratoire sont nécessaires. Si des données chez l'Homme sont disponibles, elles sont également utilisées.

Les données d'absorption sont prises en compte en premier lieu chez l'animal de destination : si l'absorption selon la voie d'administration de la préparation de plante est négligeable, l'exposition du consommateur sera donc également négligeable. Dans ce cas l'utilisation de la préparation de la plante chez l'animal sera possible selon la voie d'administration en question. Il faudra limiter l'usage de la préparation de plante à cette seule voie d'administration.

Par ailleurs si l'absorption par voie orale de la substance est négligeable chez le consommateur et que celle-ci n'est pas connue pour avoir des effets locaux sur le tractus digestif, l'utilisation de la préparation de plante sera possible en médecine vétérinaire.

Le profil métabolique et l'élimination de la substance sont des éléments à prendre en compte. Tout comme lors d'une évaluation selon l'approche LMR, les extrapolations *in vitro/in vivo* (animal de laboratoire/animaux producteurs de denrées) sont possibles en appliquant des facteurs d'incertitude. (cf. règlement (UE) n°2018/782). De plus, des approches pharmacocinétiques tels que les modèles « *physiologically based pharmacokinetics* » (PBPK) sont utilisables lorsqu'elles sont disponibles et validées pour les animaux producteurs de denrées.

Une métabolisation importante et rapide en métabolites sans risque identifié chez l'Homme ou l'animal permet également l'utilisation de la préparation de plante. Les données de métabolisme sur cellules hépatocytaires ou microsomes sont exploitables.

Malheureusement, peu de données d'ADME sont disponibles pour les préparations de plantes. Des modèles prédictifs sont en cours d'élaboration dans le cadre de l'OCDE sur le métabolisme des pesticides. Cet outil, qui doit permettre de prédire le devenir des molécules et d'avoir des informations sur leur toxicocinétique, pourrait potentiellement être utilisé pour les médicaments vétérinaires. On notera par ailleurs que l'EMA a publié des avis sur les produits de transformation de certains constituants d'H.E. Des outils ont également été mis au point pour la prédiction de la toxicité au niveau européen : ToxTree et Toolbox

A cette étape de l'approche, il est nécessaire de connaître le profil toxicologique de la substance voire de ses métabolites potentiellement préoccupants.

Si des métabolites identifiés sont préoccupants (génotoxiques, par exemple), l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire ne sera pas possible sans une évaluation plus complète voire selon l'approche LMR.

Si les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour l'une des substances préoccupantes, l'usage de la préparation ne peut pas être autorisé, en raison d'une incertitude sur l'existence d'un risque.

- **Détermination d'une DJA**

Dans le cas où les données toxicologiques sur la substance ou le métabolite à risques étudié sont suffisantes, une VTR doit être définie par une autorité compétente, en priorité la DJA ou à défaut d'autres VTR pertinentes. De telles informations ne sont que rarement disponibles pour les constituants de plantes ou d'H.E.

En l'absence de données toxicologiques, l'approche *Threshold of Toxicological Concern* (TTC), par substances préoccupantes, peut être utilisée. L'Efsa exploite cette méthode pour les plantes. Cette approche ne pourra être utilisée qu'au cas par cas pour les substances minoritaires dans la préparation (ex. des métabolites à faible exposition).

- **Niveaux d'exposition limites en usage traditionnel chez l'Homme**

Dans le cas où il n'est pas possible de définir une DJA, toutes données disponibles concernant les effets observés chez l'Homme sont à prendre en compte (usage en médecine humaine, nutrивigilance, épidémiologie...). Des repères d'exposition peuvent être utilisés, par exemple des posologies en médecine humaine.

S'il n'existe pas de niveaux-limites d'exposition en usage traditionnel chez l'Homme, des études seront nécessaires. L'approche LMR est requise.

- **Exposition du consommateur**

Si une DJA est disponible, la dernière étape est de vérifier que l'exposition du consommateur n'est pas supérieure à cette dernière ou de s'assurer de l'absence de préoccupation toxicologique.

Si des données relatives aux résidus, c'est-à-dire les concentrations des substances ou des métabolites potentiellement préoccupants dans les denrées (muscle, foie, rein, graisse, lait, œuf) chez les animaux ayant reçu la préparation de plante ou la substance, sont disponibles, celles-ci permettent d'évaluer l'exposition du consommateur.

Si l'exposition est supérieure à la DJA, l'utilisation n'est pas possible en médecine vétérinaire. L'approche LMR doit être suivie de façon à affiner le risque pour le consommateur.

Si l'exposition est inférieure à la DJA, l'usage de la préparation de plante contenant cette substance est possible dans les conditions traditionnelles d'emploi. Il faut refaire l'analyse pour les autres substances préoccupantes de la préparation de plante.

L'usage vétérinaire de la préparation de plante sera autorisé lorsque cette analyse sera favorable pour toutes les substances identifiées comme préoccupantes.

3.2. Arbre décisionnel

L'approche présentée dans la partie précédente a été organisée sous la forme d'un arbre décisionnel comportant deux étapes.

La première étape de l'arbre s'applique aux plantes et préparations de plantes. Cette étape peut conduire à une potentielle préoccupation de la préparation pour le consommateur. Dans ce cas, des données supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur le risque consommateur ou à défaut l'approche LMR devra être suivie.

Si la première étape ne permet pas de conclure à une absence de préoccupation pour le consommateur ou à un risque, une évaluation substance par substance doit être appliquée (étape n°2).

Lorsqu'il y a un doute sur une réponse, il faut poursuivre l'évaluation selon l'arbre décisionnel vers le cas le plus défavorable de façon à assurer la protection du consommateur.

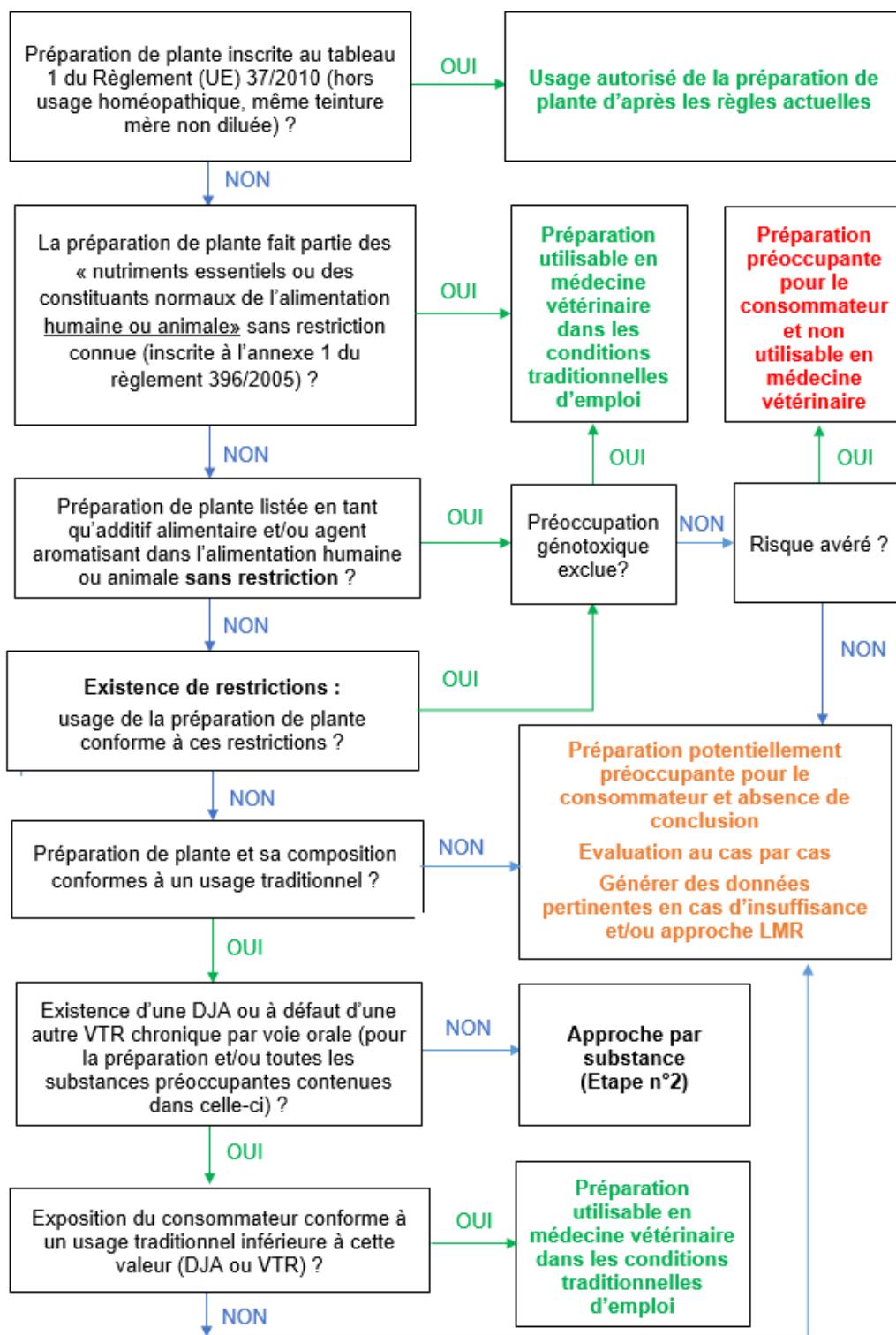


Figure 1 : Arbre de décision pour l'étape n°1 : approche globale (préparations de plantes)

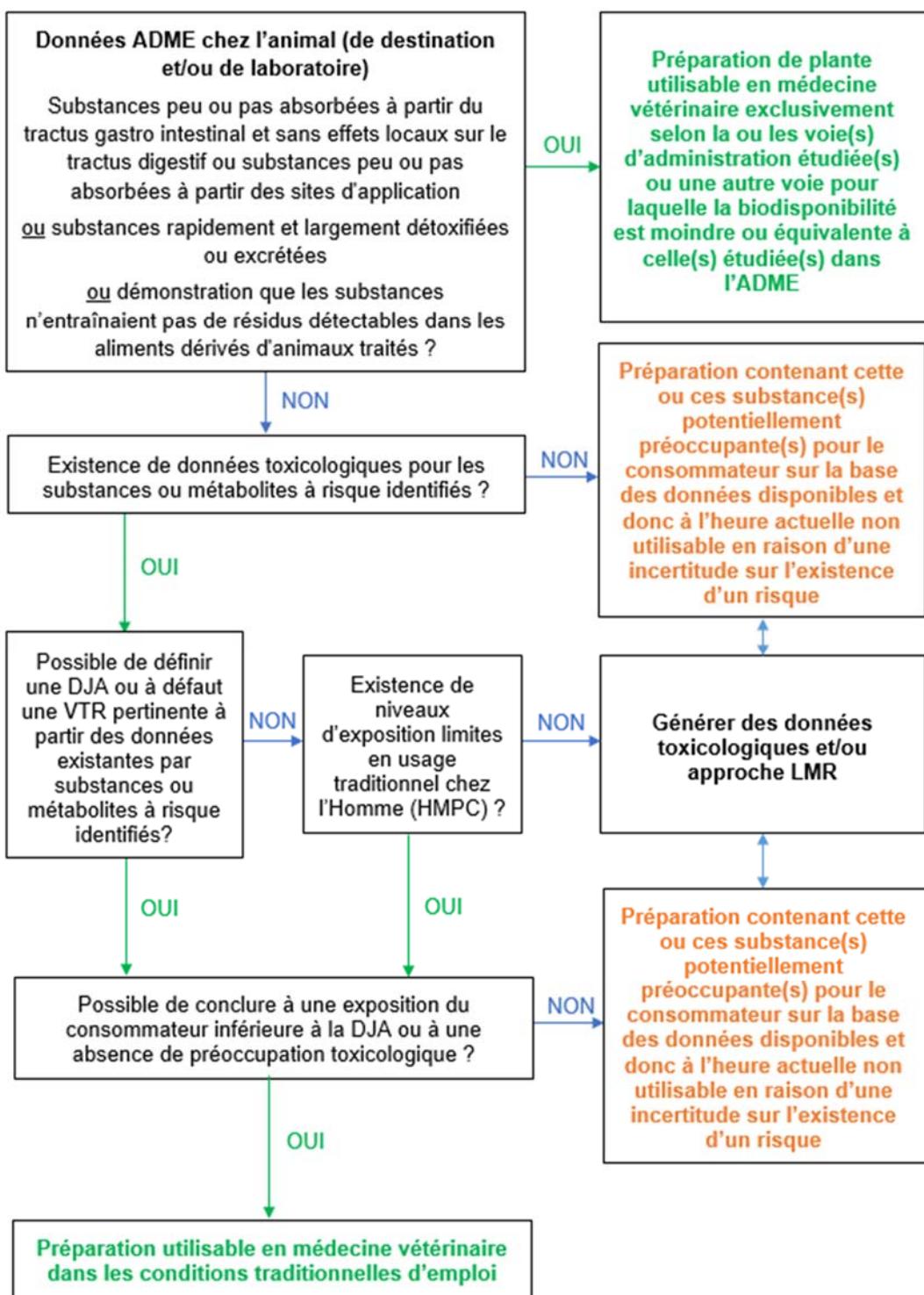


Figure 2 : Arbre de décision pour l'étape n°2 : approche par substances chimiquement définies lorsque l'approche globale est impossible

3.3. Conclusion et réponses aux questions de la saisine

De précédents travaux sur la proposition d'un dossier d'AMM allégé pour les médicaments vétérinaires à base de plantes (Anses 2016) avaient fait ressortir plusieurs points potentiellement bloquants pour la demande d'AMM parmi lesquels l'absence de statut LMR pour la majorité des plantes, préparations de plantes et H.E. d'intérêt. Sans statut LMR, leur usage dans des médicaments vétérinaires pour les animaux producteurs de denrées n'est pas possible. Par médicament vétérinaire, on entend médicament avec AMM et préparation magistrale. La conclusion de ces travaux était la recommandation de déterminer le statut LMR de ces substances végétales pour permettre leur utilisation dans des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées en proposant d'utiliser les données disponibles dans le cadre de réglementations autres que celle du médicament vétérinaire.

Les usages de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage sont déjà bien en place. Ils devraient encore se développer, avec l'essor de l'agriculture biologique et dans le sillage des changements de pratiques agricoles encouragées, entre autres, par l'Etat. L'objectif est, par exemple, de lutter contre le développement de résistances aux substances antimicrobiennes et antiparasitaires de synthèse contenues dans les médicaments actuels (plan Ecoantibio, etc.). D'après les auditions menées pour la préparation de ce rapport, plusieurs profils d'utilisateurs de la phytothérapie et de l'aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées existent :

- Certains utilisent la phytothérapie et l'aromathérapie avec un respect des temps d'attente forfaitaires dans le cadre du médicament vétérinaire, mais déplorent leur caractère contraignant.
- D'autres n'ont pas notion d'un éventuel risque pour le consommateur de denrées, d'autant plus qu'ils manipulent des produits d'origine naturelle, souvent utilisés chez l'Homme. Ils n'appliquent donc pas de temps d'attente. Tous ne s'assurent pas du fait que la plante, la préparation de plantes ou l'H.E. est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

Se pose aussi la question des produits frontières : les plantes, les préparations de plantes et les H.E. sont largement employées dans des produits non médicamenteux, répondant principalement aux statuts d'« aliments complémentaires pour animaux » ou d'additifs alimentaires. Ces produits ont des usages, voire font l'objet d'allégations, parfois très proches de ceux du médicament vétérinaire, sans répondre aux obligations de ce dernier. Le contournement du statut de médicament vétérinaire est fréquent, et a fait l'objet de recommandations de la Commission européenne². De tels produits sont facilement disponibles pour les éleveurs et les vétérinaires, la réglementation qui est leur est propre n'imposant pas de temps d'attente. Il est par ailleurs important de remarquer que l'étiquetage de ces produits est souvent succinct ou imprécis. Des inconnues existent ainsi quant à leur composition ou leur qualité, avec des problèmes de définition des plantes (précision d'espèce, de partie, origine, chimiotype, etc.) et des préparations utilisées, ainsi que des doses ou concentrations des substances végétales actives.

² Recommandation de la Commission du 14 janvier 2011 arrêtant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires (2011/25/UE)

Beaucoup de plantes et préparations de phytothérapie utilisées en élevage sont d'usage ancien, avec une innocuité présumée. Le cadre réglementaire pour le médicament vétérinaire paraît, également à ce titre, rigide et peu adapté aux plantes et aux H.E. Les usages actuels et les pratiques non encadrées par les professionnels de santé peuvent aller à l'encontre de la protection du consommateur – en raison des pratiques thérapeutiques en elles-mêmes ou de la qualité défaillante des produits disponibles. Il s'agit de trouver une solution pour permettre une utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie conforme à l'attente des professionnels et du public, pour garantir la sécurité du consommateur, et enfin pour assurer un encadrement des pratiques sur le terrain sûr et conforme à la législation de la médecine vétérinaire actuelle.

A partir de ce travail, une démarche méthodologique d'évaluation du risque pour le consommateur, adaptée aux plantes et préparations de plantes dont les H.E., est proposée avec en support un arbre de décision en deux étapes guidant l'évaluateur tout au long de son évaluation. Cette méthode adaptée permet une classification dans l'une des 3 catégories suivantes :

- Préparation utilisable en médecine vétérinaire sans risque pour le consommateur. Ces préparations devront être inscrites sur une liste pour pouvoir être autorisées dans des médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées. Des restrictions d'emploi ne sont pas exclues par exemple concernant les voies d'administration ;
- Préparation considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur sur la base des données disponibles (et donc à l'heure actuelle non utilisable). Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires ou d'avoir recours à l'approche LMR ;
- Préparation non utilisable en médecine vétérinaire car existence d'une préoccupation pour le consommateur.

Dans le cadre de l'inventaire des usages, le caractère traditionnel et les modes actuels de transmission du savoir en phytothérapie et en aromathérapie impliquent parfois un manque de précision sur l'espèce végétale (ambiguïtés de noms vernaculaires...), la variété et le chimiotype utilisés. Les préparations utilisées et les conditions d'emploi privilégiées étaient variables, d'après les auditions. Le GT a considéré ces éléments au regard des usages apparaissant les plus fréquents.

Le manque de données scientifiques relatives aux plantes et à leurs préparations dont les H.E. est malheureusement fréquent. La définition de leur composition chimique n'est souvent que partielle. Le défaut de données robustes (données toxicologiques, pharmacocinétiques, sur les résidus...) peut impacter la possibilité de réaliser une estimation du risque pour le consommateur. D'une manière générale, l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice-risque de la phytothérapie et de l'aromathérapie nécessite des efforts de recherche conséquents. L'obtention de données relatives aux résidus semble notamment primordiale pour l'évaluation de la sécurité pour le consommateur.

Les informations collectées relatives aux départements et régions d'outre-mer (DROM) ne sont pas suffisantes pour avoir un aperçu des pratiques. Les traditions médicales et les plantes présentes, différentes de celles de la métropole, impliquent des usages propres en phytothérapie et aromathérapie en élevage. De nombreuses plantes ultramarines ont été

incorporées à la liste des plantes médicinales de la pharmacopée française. Par ailleurs, un important corpus de données ethnobotaniques et ethnopharmacologiques des DROM est disponible. Sur le terrain, le recours à des plantes n'étant pas considérées comme médicinales, ou à des plantes toxiques (répertoriées sur la liste B des plantes médicinales ou non), est possible.

3.4. Recommandations du GT et du CES ERCA

La réglementation LMR est une réglementation européenne. Les règlements d'exécution sont pris par la Commission européenne sur avis de l'EMA. La problématique du statut LMR des plantes et préparations à base de plantes est donc européenne et ne peut être gérée qu'à ce niveau.

Le rapport et l'avis pourront être présentés au niveau européen par l'Anses pour favoriser une réflexion harmonisée sur cette problématique. La méthodologie exposée dans ce rapport pourra être proposée à l'EMA, dans le but d'inscrire des plantes ne mettant pas en danger la sécurité du consommateur au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou sur une nouvelle liste spécifique à créer. Parallèlement, une liste de plantes considérées comme potentiellement préoccupantes pour le consommateur devra être établie. Pour cela la liste de priorités de l'EMA HMPC³ pourra être employée. Cette liste indique les plantes évaluées et mentionne les espèces et préparations ne répondant pas à la définition d'un usage traditionnel.

L'étude des données disponibles dans les autres réglementations permettra d'élargir rapidement la liste des plantes utilisables en médecine vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées. Le GT et le CES ERCA proposent de se baser également sur les données toxicologiques et sur un éventuel caractère non traditionnel des préparations.

Le GT et le CES ERCA recommandent une communication sur la classification des préparations à base de plantes et une surveillance des pratiques. Il sera nécessaire de s'assurer de l'identité et de la qualité des produits utilisés (matières premières à usage pharmaceutique ou MPUP).

Une surveillance au travers des Etudes de l'Alimentation Totale (EAT) est recommandée en y incluant, par exemple, quelques résidus marqueurs de plantes.

Afin de pallier le manque de données dans le domaine de la phytothérapie et aromathérapie en élevage, la recherche et le développement devront être favorisés avec un appui aux programmes de recherche dont les axes prioritaires sont la publication de :

- Données toxicologiques ;
- Données pharmacocinétiques relatives aux résidus et au métabolisme ;
- Données de consommation et d'exposition ;
- Données relatives à la composition chimique des préparations employées ;

³ Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

- Recommandations sur les NAMs (*New Approach Methodologies*), telles que la toxicologie computationnelle, les nouveaux modèles cellulaires...⁴

Une inscription sur une feuille de route de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) est souhaitable avec une définition des plantes et leurs préparations prioritaires.

D'une part, la proposition d'une approche adaptée d'octroi d'un statut LMR pour les plantes, préparations de plantes dont les H.E. et l'évaluation de leur sécurité pour le consommateur doivent être accompagnées d'une évaluation de leur efficacité et de leur intérêt, notamment dans le cadre du plan Ecoantibio. D'autre part, la poursuite de cette réflexion et la promotion de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage ne peuvent pas être dissociées d'une réflexion sur la pérennité de la ressource végétale et d'une prise en compte des filières d'approvisionnement et de production, ce secteur agricole étant dynamique en France.

Enfin, la poursuite de l'implication conjointe des organisations professionnelles, des directions générales (DGAL, DGS et DGCCRF) et des différents acteurs du domaine (vétérinaires et éleveurs) est souhaitable dans les travaux relatifs au recours facilité aux médicaments de phytothérapie et d'aromathérapie en élevage.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES ERCA relatives à la démarche méthodologique de l'analyse et de la gestion du risque pour le consommateur adaptée aux plantes et préparations de plantes dont les H.E. proposée par le groupe de travail « MV PHYTO AROMA » et recommande :

- Au niveau français :
 - Un GT de l'Anses aura pour premier objectif de dresser des listes de plantes/H.E :
 - non préoccupantes pour le consommateur ;
 - potentiellement préoccupantes pour le consommateur ;
 - préoccupantes.

Ce travail utilisera la méthodologie proposée dans le rapport. La finalité serait de préparer certains dossiers de fixation de LMR à soumettre à l'EMA sur la base de ce travail ;

- La possible utilisation de ces substances végétales en usage thérapeutique vétérinaire dès lors qu'elles présentent une qualité de MPUP ;
- L'identification, par un GT de l'Anses adapté, des données manquantes pour une plante d'intérêt et la diffusion de ces informations à des porteurs de projets

⁴ EFSA, Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. *EFSA Journal*, 2014, 12(4), 3638, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3638>

pour favoriser la recherche et le développement. Les axes prioritaires sont la publication de :

- Données toxicologiques,
 - Données de résidus,
 - Données d'exposition,
 - Données relatives à la qualité pharmaceutique,
 - Recommandations sur les *New Approach Methodologies* (NAMs) ;
- La soumission et l'évaluation dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires de phytothérapie de données relatives à l'efficacité du produit avec des niveaux de preuve satisfaisants (Anses 2016) ;
 - Le suivi de l'appel d'offres de l'EFSA sur les « *Case studies NAMs oils as feed additives* » par le GT et de manière plus générale des travaux à un niveau européen ;
 - Le renforcement des contrôles des publicités et documents des fournisseurs (allégations) de l'ensemble des produits à base de plantes pour en vérifier leur statut réglementaire au regard de la définition du médicament vétérinaire ;
 - La poursuite de la collaboration avec la DGAI, DGCCRF et autres instances administratives en charge de contrôle ;
 - Une communication vers les vétérinaires, industriels et éleveurs pour les sensibiliser à la classification des préparations à base de plantes et au risque consommateur de l'usage de ces préparations ;
 - Un renforcement de la formation réglementaire et technique sur l'usage de ces substances auprès des (futurs) vétérinaires et éleveurs/techniciens (ENV, école ingénieurs, lycées agricoles...) et autres acteurs des filières.
- Au niveau européen :
 - L'organisation d'un colloque, dans le cadre de la présidence française du Conseil de l'Union européenne en 2022, au cours duquel ces travaux seront notamment présentés. Les parties prenantes (vétérinaires, industriels et éleveurs) ainsi que les Etats Membres seront invités à faire part de leur vision et des problématiques autour de l'usage des plantes en médecine vétérinaire. Chaque intervenant pourra exposer et partager ses connaissances afin d'enrichir les réflexions futures ;
 - La valorisation de ce travail pour favoriser une réflexion sur cette problématique. La méthodologie proposée sera exposée à l'EMA dans le but d'établir une ligne directrice sur l'évaluation du risque consommateur de ces produits afin d'inscrire des plantes et préparations de plantes au tableau 1 du

règlement (UE) n°37/2010 ou sur la liste des substances biologiques exclues du champ d'application de ce règlement ;

- Une soumission de dossiers d'établissement de statut LMR. Certains dossiers pourraient être préparés par le GT et déposés par l'Anses-ANMV ;
- L'ensemble de ces actions au niveau européen sera porté par l'Anses-ANMV pour nourrir la réflexion de la Commission sur le rapport et la proposition législative visant à instaurer un système simplifié d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement des animaux tel que prévu à l'article 157 du règlement n°2019/6.

Le rapport de la Commission européenne au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans les traitements d'animaux en application de l'article 157 du règlement (UE) n°2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires est attendu pour 2027.

Dr Roger Genet

**État des connaissances sur les huiles essentielles
et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie
et l'aromathérapie chez les animaux producteurs
de denrées alimentaires et proposition
d'une méthodologie d'évaluation des risques
pour la santé humaine**

Saisine « n°2020-SA-0083 »

Saisine liée « 2014-SA-0081 - évaluation des demandes d'AMM des médicaments à base de plantes » et « 2013-SA-0122 - état des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage »

**RAPPORT
d'expertise collective**

« CES ERCA »

« GT MV PHYTO AROMA »

Octobre 2021

Citation suggérée

Anses. (2022). Etat des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine (saisine 2020-SA-0083). Maisons-Alfort : Anses, 284 p.

Mots clés

Aromathérapie, phytothérapie, plante, parties de plante, huile essentielle, plante médicinale, drogue végétale, LMR, évaluation du risque, sécurité du consommateur, médicament vétérinaire, médicament à base de plantes, arbre de décision, toxicologie

Aromatherapy, herbal medicine, plant, plant parts, essential oil, medicinal plant, plant drug, MRL, risk assessment, consumer safety, veterinary medicine, herbal medicine, decision tree, toxicology

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Pierre CHAMPY – Professeur (Université Paris-Saclay) – Spécialité : pharmacognosie, chimie analytique et phytothérapie

Membres

Mme Céline DELERME – Evaluateur préclinique (ANSM) – Spécialité : toxicologie

M. Hervé POULIQUEN – Professeur (Oniris, Ecole vétérinaire de Nantes) – Spécialité : toxicologie, évaluation du risque toxique, limites maximales de résidus, temps d'attente et sécurité des aliments

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche (INRAE) – Spécialité : toxicologie, pharmacologie, métabolisme, chimie, modélisation moléculaire, QSAR et hépatologie

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint (Anses/Laboratoire de Fougères) – Spécialité : génotoxicité, toxicité, VTR, hépatotoxicité, PE, métabolisme

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : pharmacotechnie, biopharmacie, toxicologie des aliments, mutagenèse et cancérogénèse chimique

M. Hervé HOSTE – Directeur de recherche (INRAE/Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : alicament et métabolites secondaires bioactifs

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (CES ERCA) :

Mandat 2018-2021, dates : 8 juillet 2020, 10 décembre 2020, 10 février 2021, 18 mars 2021, 20 mai 2021, 16 juin 2021, 15 septembre 2021 et 19 octobre 2021.

Président

M. Bruno LE BIZEC - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique et en évaluation des risques sanitaires

Vice-présidents

M. Fabrice NESSLANY - Directeur de laboratoire - Compétences en toxicologie

Mme Karine TACK - Chercheuse - Compétences en chimie analytique et environnementale, évaluation des risques sanitaires

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – Compétences en toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur des universités – Compétences en transfert de contaminants et écotoxicologie

Mme Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN – Chercheuse en toxicologie environnementale – Compétences en biotoxines marines

Mme Martine CLAUW - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

M. Nicolas DELCOURT – Maître de conférences des universités – Praticien Hospitalier– Compétences en biochimie et toxicologie clinique

Mme Christine DEMEILLIERS – Maître de conférences des universités – Compétences en toxicologie

M. Erwan ENGEL – Directeur de recherche – Compétences en chimie analytique

M. Jérôme GAY- QUEHEILLARD - Maître de conférences des universités - Compétences en impacts digestifs et métabolisme

M. Petru JITARU – Responsable de Laboratoire – Compétences en chimie analytique

Mme Sonia KHIER – Maître de conférences des universités – Compétences en pharmacocinétique

Mme Emilie LANCE – Maître de conférences des universités – Compétences en écotoxicologie et cyanotoxines

Mme Caroline LANIER – Maître de conférences des universités – Compétences en évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement et l'alimentation

Mme Raphaële LE GARREC - Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint – Compétences en toxicologie

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche – Compétences en toxicologie

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche – Compétences en statistiques, modélisation

M. Eric MARCHIONI - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique

M. Jean-François MASFARAUD – Maître de conférences des universités – Compétences en transfert de contaminants et écotoxicologie

M. César MATTEI - Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur des universités - Compétences en modélisation mathématique, expologie

M. Yann SIVRY – Maître de conférences des universités – Compétences en chimie analytique

Mme Paule VASSEUR - Professeur des universités, émérite - Compétences en toxicologie

RELECTEURS DU CES ERCA

Mme Christine DEMEILLIERS – Maître de conférences des universités – Compétences en toxicologie

M. Fabrice NESSLANY - Directeur de laboratoire - Compétences en toxicologie

Mme Martine CLAUW - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Appui à la coordination du CES ERCA

Mme Géraldine CARNE – Coordinateur scientifique – Anses/DER

M. Julien JEAN – Coordinateur scientifique – Anses/DER

Coordination scientifique

Mme Céline RENOUARD – Coordinateur scientifique – Anses/ANMV

Contribution scientifique

Mme Sophie BARRETEAU – Adjoint au directeur en charge du département d'évaluation scientifique – Anses/ANMV

Mme Gaëlle BEAUTE – Stagiaire – Anses/ANMV

M. Youssef EL OUADRHIRI – Coordinateur d'expertise en évaluation des risques liés à la nutrition – Anses/DER

Mme Anne-Marie JACQUES – Expert pharmacologie et LMR – Anses/ANMV

Mme Lise LABORIEUX – Expert qualité pharmaceutique – Anses/ANMV

Mme Anne SAGNIER – Expert toxicologue – Anses/ANMV

Mme Gaëlle VIAL – Adjointe au chef d'unité résidus et sécurité des aliments – Anses/DEPR

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Mme Isabelle LUSSOT-KERVEN – Vétérinaire praticien - Coordination du RéPASS, le 12 novembre 2020

Mme Oriane MALBURET – Vétérinaire praticien, le 27 novembre 2020

M. Jérôme CROUZOULON – Formateur en santé et nutrition animale, le 4 décembre 2020

M. Sébastien KNOCKAERT – Vétérinaire praticien, le 4 décembre 2020

Mme Lucile BROCHOT – Vétérinaire praticien, le 10 décembre 2020

M. Gilles GROSMOND – Vétérinaire praticien, le 15 décembre 2020

M. Michel BOUY – Vétérinaire praticien – Collectif « Plantes en élevage », le 17 décembre 2020

M. Michel DERVAL et M. Léo LISARDE IROLA – Aromathérapeute et vétérinaire praticien, le 22 décembre 2020

M. Julien DASPET – Vétérinaire praticien, le 7 janvier 2021

Mme Christine FILLIAT – Vétérinaire praticien, le 15 janvier 2021

Mme Carine MARIE MAGDELEINE – Ingénierie de Recherche INRAE, le 18 janvier 2021

M. Philippe LABRE – Vétérinaire praticien, retour écrit le 5 mars 2021

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Glossaire	9
Sigles et abréviations	11
Liste des tableaux	15
Liste des figures	19
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	20
1.1 Contexte	20
1.2 Objet de la saisine	22
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	22
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêt	23
2 Spécificités des plantes, préparations de plantes et huiles essentielles et précisions réglementaires.....	24
2.1 Type de préparations concernées et notion de tradition	24
2.2 Approche LMR et préparations de plantes	25
3 Enquête sur les usages en élevage	27
3.1 Méthodologie pour les auditions	27
3.2 Relevé des auditions	28
3.3 Critères pour la sélection	30
3.4 Biais relevés	30
3.5 Listes des plantes, huiles essentielles et substances retenues pour la phase d'identification.....	31
4 Inventaire des données fournies dans d'autres réglementations	35
4.1 Médicament à usage vétérinaire	35
4.1.1 Définition du médicament à usage vétérinaire.....	35
4.1.2 AMM.....	36
4.1.3 LMR	38
4.1.4 La « cascade thérapeutique ».....	41
4.1.5 Cas particulier des médicaments à usage vétérinaires à base de plantes	41
4.2 Médicament à usage humain	44
4.2.1 Définitions	44
4.2.2 Réglementation	45
4.3 Compléments alimentaires et autres denrées alimentaires pour un usage humain....	52
4.3.1 Définitions	52
4.3.2 Réglementation	52

4.3.3	Le dispositif de nutrivigilance de l'Anses	55
4.3.4	Les évaluations du GT plantes de l'Anses	56
4.4	Produits phytosanitaires, matières fertilisantes et biocides	59
4.4.1	Produits phytosanitaires.....	59
4.4.2	Matières fertilisantes	62
4.4.3	Produits biocides.....	63
4.5	Additifs pour alimentation animale.....	64
4.5.1	Définitions	64
4.5.2	Réglementation européenne.....	64
4.5.3	Evaluation	65
4.6	Autres réglementations et lignes directrices	69
5	Proposition d'une méthodologie d'évaluation du risque consommateur pour les médicaments vétérinaires à base de plantes	72
5.1	Méthodologie	72
5.1.1	Recherche des données	73
5.1.2	Données générales, usages et composition	74
5.1.3	DJA, VTR et exposition du consommateur	76
5.1.4	Approche par substances	77
5.2	Arbre décisionnel.....	79
6	Evaluation préliminaire du risque consommateur pour les plantes et leurs préparations retenues.....	82
6.1	Synthèse des évaluations.....	82
6.2	Plantes.....	84
6.2.1	Ail	84
6.2.2	Armoise commune	89
6.2.3	Artichaut.....	94
6.2.4	Chardon-Marie	100
6.2.5	Echinacées	106
6.2.6	Pissenlit.....	112
6.2.7	Ronce.....	117
6.2.8	Tanaisie	121
6.3	Substances des huiles essentielles	125
6.3.1	Carvacrol.....	125
6.3.2	Cinnamaldéhyde	131
6.3.3	Citral.....	142
6.3.4	Géraniol	153

6.3.5	Limonène	162
6.3.6	Linalol.....	168
6.3.7	Pinènes	177
6.3.8	Thuyones	184
6.4	H.E.....	189
6.4.1	H.E. d'arbre à thé.....	189
6.4.2	H.E. de lavande et lavandin	197
6.4.3	H.E. de palmarosa	204
6.4.4	H.E. de ravintsara	211
7	Conclusions du GT.....	217
7.1	Cadre et limites des travaux du GT	217
7.1	Recommandations.....	220
8	Bibliographie.....	222
8.1	Publications	222
8.2	Législation et réglementation.....	236
Annexe 1 : Lettre de saisine.....		242
Annexe 2 : Questionnaire pour les auditions		246
Annexe 3 : Relevé des auditions		249
Annexe 4 : Liste plantes d'intérêt de l'Anses		258
Annexe 5 : Liste des plantes, préparations de plantes et molécules d'origine végétale inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010		262
Annexe 6 : La « cascade thérapeutique »		278
Annexe 7 : Temps d'attente forfaitaires		280
Annexe 8 : Liste des plantes, préparations de plantes et molécules d'origine végétale inscrites à l'annexe IV du règlement n°396/2005 (Novembre 2020).....		281
Annexe 9 : Liste des produits biocides inscrits à l'annexe I du règlement n°528/2012		282
Annexe 10 : Suivi des actualisations du rapport		283

Glossaire

Animaux producteurs d'aliments : Les animaux élevés, détenus, abattus ou récoltés dans le but de produire des aliments¹.

Aromathérapie : Branche de la phytothérapie, correspondant à l'utilisation des huiles essentielles à des fins médicales.

Chimiotype : Variété distinguée par une composition chimique spécifique au sein d'une espèce.

Denrées d'origine animale : La viande et abats, le poisson, le lait, les œufs et le miel⁽¹⁾.

Drogue végétale : D'après la pharmacopée européenne 10^e édition (monographie 1433) : « plantes ou parties de plantes [médicinales] entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. (...) Le terme plante est utilisé dans son sens le plus large et comprend aussi les algues, champignons et lichens [ainsi que] certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques » (EDQM 2019).

Gemmothérapie : Branche de la phytothérapie, correspondant à l'utilisation de bourgeons et de jeunes pousses sous formes de macérats glycérinés ou de teintures-mères.

Huile essentielle : D'après la pharmacopée européenne 10^e édition (monographie 2098) : « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition » (EDQM 2019).

LMR : Limite Maximale de Résidus. C'est la concentration maximale (exprimée en mg/kg ou µg/kg) d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale⁽¹⁾.

Phytothérapie : Usage à des fins thérapeutiques de parties de plantes médicinales ou d'extraits de plantes, voire d'extraits purifiés, à l'exception de substances isolées (EMA 2010b).

Résidus de substances pharmacologiquement actives : Toutes les substances pharmacologiquement actives qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produits

¹ Règlement (CE) n°470/2009

de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les aliments produits à partir d'animaux.

Substance : Molécule pure chimiquement définie.

Substance végétale : Plante ou préparation de plante utilisée comme principe actif en phytothérapie.

Temps d'attente : Délai nécessaire entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR des substances actives telles que fixées en vertu du règlement (CE) n°470/2009.

Cette définition change dans le nouveau règlement (UE) n°2019/06, art (4) 34. et devient : « Période minimale entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire à un animal et l'obtention de denrées alimentaires provenant de cet animal qui, dans des conditions normales d'utilisation, est nécessaire pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités nocives pour la santé publique ».

Temps d'attente forfaitaire : Temps d'attente appliqué lors du recours à la « cascade thérapeutique ».

Usage traditionnel : Usage relèvant d'un usage médical d'au moins 30 ans en France et au moins 15 ans dans l'Union européenne. L'usage traditionnel d'une plante inscrite à la pharmacopée française est accepté après des études bibliographiques.

Usage bien établi : Usage portant sur l'efficacité reconnue d'une substance active et un usage médical établi depuis au moins 10 ans (en France et au sein de la l'Union européenne). L'usage bien établi d'une plante ou d'un médicament à base de plante porte également sur son niveau de sécurité (jugé acceptable).

Sigles et abréviations

ADME	: Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
AFVAC	: Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie
AFVP	: Association Française des Vétérinaires Phytothérapeutes
ALAN	: ALimentation ANimale
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV	: Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANR	: Agence Nationale de la Recherche
Anses	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVEF	: Association Vétérinaire Equine Française
CCM	: Chromatographie Couche Mince
CES	: Comité d'Experts Spécialisé
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CLPH	: Chromatographie Liquide Haute-Performance
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CSP	: Code de la Santé Publique
CT	: Chimiotype
CTD	: Document technique commun (<i>Common Technical Document</i>)
CVMP	: Comité des médicaments à usage vétérinaire (<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>)
DER	: Ratio drogue extrait (<i>Drug Extract Ratio</i>)
DGAL	: Direction Générale de l'ALimentation
DGCCRF	: Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	: Direction Générale de la Santé
DJA	: Dose Journalière Admissible
DL	: Dose Létale
DNEL	: Dose dérivée sans effet (<i>Derived No Effect Level</i>)

DROM	: Départements et Régions d'Outre-Mer
DSE	: Dose Sans Effet
DSENO	: Dose Sans Effet Nocif Observé
EAT	: Etude de l'Alimentation Totale
ECHA	: Agence européenne des produits chimiques (<i>European Chemicals Agency</i>)
Efsa	: Autorité européenne de sécurité des aliments (<i>European Food Safety Authority</i>)
EMA	: Agence européenne du médicament (<i>European Medicines Agency</i>)
EPMAR	: Rapport européen public d'évaluation LMR (<i>European Public MRL Assessment Report</i>)
EPS	: Extraits fluides de Plantes Standardisés et glycérinés
ESCOPE	: Fondation scientifique pour les produits médicinaux à base de plantes (<i>Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products</i>)
FAO	: Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FEEDAP	: Groupe scientifique sur les additifs et produits ou substances utilisées en alimentation animale (<i>Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed</i>)
GDS	: Groupement de Défense Sanitaire
GRAS	: Généralement considéré comme sûr (<i>Generally Recognised As Safe</i>)
GT	: Groupe de Travail
H.E.	: Huile Essentielle
HMPC	: Comité des médicaments à base de plantes (<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>)
IDELE	: Institut De l'Elevage
IFIP	: Institut Français du Porc
IFRA	: Association de la Parfumerie Internationale (<i>International Fragrance Association</i>)
INRAE	: Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement
IP	: Intra-Peritonéale (voie)
ISO	: Organisation Internationale de Normalisation (<i>International Organization for Standardization</i>)

ITAB	: Institut Technique de l'Agriculture Biologique
ITEIPMAI	: Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à parfum, Médicinales, Aromatiques et Industrielles
IV	: Intra-Veineuse (voie)
JECFA	: Comité mixte FAO-OMS d'experts des additifs alimentaires (<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>)
JMPR	: Comité mixte FAO-OMS d'experts des résidus de pesticides (<i>Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues</i>)
LMR	: Limites Maximales de Résidus (<i>MRL</i> en anglais)
LOAEL	: Dose minimale avec effets néfastes (<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>)
LOEL	: Dose minimale avec effet observé (<i>Lowest Observed Effect Level</i>)
MPUP	: Matières premières à usage pharmaceutique
MSDI	: Etude d'ingestion journalière maximisée (<i>Maximised Survey-derived Daily Intake</i>)
NAC	: Nouveaux Animaux de Compagnie
NAMs	: <i>New Approach Methodologies</i>
NDA	: Nouveaux aliments et nouveaux allergènes (<i>Novel foods and food allergens</i>)
NOAEL	: Dose sans effet néfaste observé (<i>No observed adverse effect level</i>)
NOEL	: Dose sans effet nocif observé (<i>No Observed Effect Level</i>)
NTP	: Programme national de toxicologie (<i>National Toxicology Program</i>)
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PBPK	: Modèle pharmacocinétique fondé sur la physiologie (<i>Physiologically Based Pharmacokinetic Model</i>)
PC	: Poids Corporel
Ph. Eur.	: Pharmacopée européenne
PK	: Pharmacocinétique
PNPP	: Préparations Naturelles Peu Préoccupantes
PO	: <i>Per Os</i>
PPP	: Produit Phytopharmaceutique
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit

REACH	: Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques <i>(Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals)</i>
RéPASS	: Réseau de Phyto-Aromathérapie vétérinaire
RM	: Résidu Marqueur
RT	: Résidus Totaux
SA	: Substance Active
SCF	: Comité scientifique pour l'alimentation humaine (<i>Scientific Committee on Food</i>)
SNGTV	: Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
SNUB	: Substances Naturelles à Usage Biostimulant
TTC	: Seuil de préoccupation toxicologique (<i>Toxicological Threshold Concern</i>).
VICH	: Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (<i>International cooperation on harmonization of technical requirements for registration of veterinary medical products</i>)
VO	: Voie Orale
VTi	: Valeur Toxicologique Indicative
VTR	: Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des plantes sélectionnées pour la phase d'identification	31
Tableau 2 : Liste des H.E. sélectionnées pour la phase d'identification	32
Tableau 3 : Liste des substances des H.E. sélectionnées pour la phase d'identification	33
Tableau 4 : Allégements pour une AMM en phytothérapie vétérinaire par partie du dossier.	42
Tableau 5 : Les différentes voies réglementaires pour la mise sur le marché d'un médicament à base de plantes au niveau européen	46
Tableau 6 : Synthèse des évaluations pour les substances traitées.....	83
Tableau 7 : Données générales sur l'ail	84
Tableau 8 : Statut de l'ail dans les réglementations et lignes directrices	84
Tableau 9 : Avis d'Agences européennes sur l'ail.....	85
Tableau 10 : Données toxicologiques sur l'ail	87
Tableau 11 : Données générales sur l'armoise commune	89
Tableau 12 : Statut de l'armoise commune dans les réglementations et lignes directrices ...	89
Tableau 13 : Avis d'Agences européennes sur l'armoise commune.....	90
Tableau 14 : Restrictions relatives aux thuyones dans les aliments en Europe (en mg/kg) ..	91
Tableau 15 : Données toxicologiques sur l'armoise commune	92
Tableau 16 : Données générales sur l'artichaut.....	94
Tableau 17 : Statut de l'artichaut dans les réglementations et lignes directrices	94
Tableau 18 : Avis d'Agences européennes sur l'artichaut	95
Tableau 19 : Données toxicologiques sur l'artichaut.....	97
Tableau 20 : Données générales sur le chardon-Marie	100
Tableau 21 : Statut du chardon-Marie dans les réglementations et lignes directrices	100
Tableau 22 : Avis d'Agences européennes sur le chardon-Marie.....	101
Tableau 23 : Données toxicologiques sur le chardon-Marie	103
Tableau 24 : Données générales sur les échinacées	106
Tableau 25 : Statut des échinacées dans les réglementations et lignes directrices	106
Tableau 26 : Avis d'Agences européennes pour les échinacées.....	107
Tableau 27 : Données toxicologiques sur les échinacées	109
Tableau 28 : Données générales sur le pissenlit	112
Tableau 29 : Statut du pissenlit dans les réglementations et lignes directrices	112
Tableau 30 : Avis d'Agences européennes sur le pissenlit	113
Tableau 31 : Données toxicologiques sur le pissenlit (plantes entières, racines ou parties aériennes)	114
Tableau 32 : Données générales sur la ronce	117
Tableau 33 : Statut de la ronce dans les réglementations et lignes directrices	117
Tableau 34 : Avis d'Agences européennes sur la ronce	118

Tableau 35 : Données toxicologiques sur la ronce	119
Tableau 36 : Données générales sur la tanaisie	121
Tableau 37 : Statut de la tanaisie dans les réglementations et lignes directrices	121
Tableau 38 : Avis d'Agences européennes pour la tanaisie	122
Tableau 39 : Données toxicologiques sur la tanaisie	123
Tableau 40 : Données générales sur le carvacrol	125
Tableau 41 : Statut du carvacrol dans les réglementations et lignes directrices	125
Tableau 42 : Avis d'Agences européennes sur le carvacrol	126
Tableau 43 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de carvacrol	127
Tableau 44 : Données toxicologiques sur le carvacrol	128
Tableau 45 : Données générales sur le cinnamaldéhyde	131
Tableau 46 : Statut du cinnamaldéhyde dans les réglementations et lignes directrices	131
Tableau 47 : Avis d'Agences européennes sur le cinnamaldéhyde	132
Tableau 48 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de cinnamaldéhyde	134
Tableau 49 : Données toxicologiques sur le cinnamaldéhyde	135
Tableau 50 : Données générales sur le citral	142
Tableau 51 : Statut du citral dans les réglementations et lignes directrices	142
Tableau 52 : Avis d'Agences européennes sur le citral	143
Tableau 53 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de citral	143
Tableau 54 : Données toxicologiques sur le citral	145
Tableau 55 : Données animales de PK et sur les résidus du citral	150
Tableau 56 : Données générales sur le géraniol	153
Tableau 57 : Statut du géraniol dans les réglementations et lignes directrices	153
Tableau 58 : Avis d'Agences européennes sur le géraniol	154
Tableau 59 : Liste des H.E. dans lesquelles le géraniol est présent	154
Tableau 60 : Voies d'exposition humaines au géraniol (WHO 2004)	155
Tableau 61 : Concentration maximale sûre dans l'alimentation de différents animaux cibles pour le géraniol (Efsa 2016b)	156
Tableau 62 : Données toxicologiques sur le géraniol	157
Tableau 63 : Données animales de PK et sur les résidus pour le géraniol	159
Tableau 64 : Données générales sur le limonène	162
Tableau 65 : Statut du limonène dans les réglementations et lignes directrices	162
Tableau 66 : Avis d'Agences européennes sur le limonène	163
Tableau 67 : Liste des H.E. dans lesquelles le limonène est présent	163
Tableau 68 : Données toxicologiques sur le limonène	164
Tableau 69 : Données animales de PK et sur les résidus sur le limonène	166
Tableau 70 : Données humaines de PK et sur les résidus sur le limonène	167
Tableau 71 : Données générales sur le linalol	168

Tableau 72 : Statut du linalol dans les réglementations et lignes directrices	168
Tableau 73 : Avis d'Agences européennes sur le linalol.....	169
Tableau 74 : Liste des H.E. dans lesquelles le linalol est présent	169
Tableau 75 : Concentration dérivée maximale de sécurité dans l'alimentation de différents animaux cibles pour le linalol et ses dérivés (Efsa 2012d).....	172
Tableau 76 : Données toxicologiques sur le linalol	173
Tableau 77 : Données animales de PK et sur les résidus sur le linalol.....	175
Tableau 78 : Données générales sur les pinènes	177
Tableau 79 : Statut des pinènes dans les réglementations et lignes directrices	177
Tableau 80 : Avis d'Agences européennes sur les pinènes.....	178
Tableau 81 : Liste des H.E. dans lesquelles les pinènes sont présents	178
Tableau 82 : Données toxicologiques sur les pinènes	181
Tableau 83 : Données animales de PK et sur les résidus des pinènes	182
Tableau 84 : Données générales sur les thuyones	184
Tableau 85 : Statut des thuyones dans les réglementations et lignes directrices	184
Tableau 86 : Avis d'Agences européennes sur les thuyones.....	185
Tableau 87 : Liste des H.E. dans lesquelles les thuyones sont présentes	185
Tableau 88 : Données générales sur l'arbre à thé	189
Tableau 89 : Statut de l'arbre à thé dans les réglementations et lignes directrices	189
Tableau 90 : Avis d'Agences européennes sur l'H.E. de l'arbre à thé	189
Tableau 91 : Composition de l'H.E. de l'arbre à thé.....	190
Tableau 92 : Données toxicologiques sur l'H.E. de l'arbre à thé (Anses 2020a)	192
Tableau 93 : Données générales sur la lavande et le lavandin.....	197
Tableau 94 : Statut de la lavande et du lavandin dans les réglementations et lignes directrices	197
Tableau 95 : Avis d'Agences européennes sur la lavande et le lavandin	198
Tableau 96 : Composition de l'H.E. de lavandin	198
Tableau 97 : Composition de l'H.E. de lavande vraie (Tisserand et Young 2014).....	199
Tableau 98 : Données toxicologiques sur l'H.E. de lavande	200
Tableau 99 : Données générales sur le palmarosa.....	204
Tableau 100 : Statut du palmarosa dans les réglementations et lignes directrices	204
Tableau 101 : Avis d'Agences européennes sur le palmarosa	204
Tableau 102 : Composition de l'H.E.de palmarosa (Tisserand et Young 2014)	205
Tableau 103 : Données toxicologiques sur l'H.E.de palmarosa.....	206
Tableau 104 : Données toxicologiques sur les substances de l'H.E. de palmarosa	207
Tableau 105 : Données générales sur l'H.E. de ravintsara.....	211
Tableau 106 : Statut de l'H.E. de ravintsara dans les réglementations et lignes directrices	211
Tableau 107 : Principaux composants de l'H.E. de ravintsara.....	212

Tableau 108 : Données toxicologiques sur l'H.E. de ravintsara.....213

Liste des figures

Figure 1 : Arbre de décision pour l'étape n°1 : approche globale (préparations de plantes)	80
Figure 2 : Arbre de décision pour l'étape n°2 : approche par substances chimiquement définies lorsque l'approche globale est impossible	81
Figure 3 : Constituants de l'ail	85
Figure 4 : Principaux constituants de l'artichaut.....	96
Figure 5 : Flavanolignanes du chardon-Marie.....	102
Figure 6 : Structure chimique des constituants des échinacées	108
Figure 7 : Structure de constituants terpéniques du pissenlit.....	113
Figure 8 : Structure des triterpènes des feuilles de roncier.....	118
Figure 9 : Métabolisme du géraniol, néral et citral (WHO 2004)	160

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

Le texte initial de la décision d'autosaisine est en Annexe 1.

1.1 Contexte

Cette autosaisine est une continuité du rapport « État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage » (Anses 2018) et de l'une des conclusions du rapport « Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base de plantes » (Anses 2016) concernant la principale difficulté relative à leur demande d'autorisation d'AMM : l'absence de statut LMR (limites maximales de résidus) adéquat pour une grande majorité de plantes d'intérêt en médecine vétérinaire.

Les LMR correspondent à des seuils réglementaires de résidus des substances contenues dans les médicaments vétérinaires que l'on retrouve dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités.

Elles sont définies pour une substance, une espèce et un tissu ou une denrée donnée. Elles visent à garantir un niveau d'exposition sans risque pour les consommateurs, ainsi qu'une absence d'impact technologique.

Concernant la classification des substances pharmacologiquement actives administrées chez des animaux producteurs de denrées au regard des LMR, le règlement (UE) n°37/2010 comporte 2 tableaux :

- le tableau 1 correspondant aux substances autorisées (avec la possibilité de restrictions d'usage et/ou d'espèces) ;
- le tableau 2 correspondant aux substances interdites (lorsqu'aucune LMR ne peut être fixée).

Certaines substances sont considérées, après évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA), comme ne relevant pas du champ d'application des LMR telles que définies dans le règlement (CE) n°470/2009 et sont alors inscrites sur une liste nommée « *Out of scope* »² du comité du médicament vétérinaire de l'EMA ou *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP) (EMA 2020c). Il s'agit notamment de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de substances entrant dans l'alimentation humaine et qui ne présentent pas de danger pour la santé du consommateur

Si le futur médicament vétérinaire à base de plantes est destiné à des animaux producteurs de denrées, chaque plante, préparation de plante ou huile essentielle (H.E.) qui le compose doit faire l'objet d'une inscription dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou être inscrite dans la liste « *out of scope* ». Ainsi, la question du statut LMR des H.E. et des plantes est fondamentale pour le traitement préventif et curatif en ayant recours à la phytothérapie et l'aromathérapie, des animaux producteurs de denrées, tant dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM que pour recourir à une prescription hors AMM par exemple en cas de

² « Hors champ » en français

prescription d'une préparation extemporanée à base de plantes (« principe de la cascade thérapeutique » art. L5143-4 du Code de la santé publique (CSP)) (cf. 4.1.4.).

De plus, l'utilisation de la phyto / aromathérapie est en plein essor dans les élevages, en réponse au développement de l'agriculture biologique, à la nécessité de réduire l'utilisation d'antibiotiques (*One Health*³, Ecoantibio) et en raison du développement de résistances aux xénobiotiques de l'ensemble des pathogènes.

Cependant, la grande majorité des plantes, préparations de plantes et H.E. fréquemment utilisées en médecine vétérinaire n'ont pas fait l'objet d'une évaluation au sens du règlement (CE) n°470/2009 et ne peuvent donc pas, à l'heure actuelle, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées, ni être prescrites dans le cadre de la « cascade thérapeutique » (art. L.5143-4 du CSP) par un vétérinaire. Cependant, des produits à base de plantes médicinales sont souvent administrés aux animaux, en tant qu'aliments complémentaires ou encore sous forme alimentaire. On doit également rappeler que de nombreux emplois de la phytothérapie vétérinaire sont fondés sur une longue tradition d'usage anciennement très ancrée dans le monde rural.

A ce jour, seules 2 spécialités vétérinaires à base de plantes à destination des animaux producteurs de denrées bénéficient d'une AMM en France : COTHIVET® et APILIFE VAR®. Chacune des substances entrant dans la composition de ces médicaments possède un statut LMR.

Le développement de la phyto / aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées requiert au préalable l'évaluation LMR des plantes et préparations de plantes dont les H.E. afin de garantir un niveau d'exposition sans risque pour les consommateurs. Cette évaluation est de la compétence de l'EMA. Dans le contexte de lutte contre la résistance aux antibiotiques et à d'autres familles de xénobiotiques, de recherche d'alternatives thérapeutiques, et en réponse au développement de l'agriculture biologique, les possibilités d'évaluation du danger et des risques pour le consommateur doivent donc être étudiées, pour répondre aux attentes des éleveurs, de nombreux vétérinaires et des consommateurs.

Il est important de noter qu'en phyto / aromathérapie, la définition et la qualité des produits sont primordiales. L'identification botanique rigoureuse de la plante utilisée est un prérequis, ainsi que son origine. Des différences de variétés, de cultivars ou de chimotype (CT), de localisation géographique, de période de récolte des plantes sont susceptibles d'induire des variations conséquentes de composition. Les parties de plantes doivent être définies. De même, une définition précise des préparations est nécessaire. Pour les extraits, le traitement de la matière première végétale, le solvant d'extraction et le procédé d'obtention (température, durée d'extraction...) ainsi que le ratio drogue / extrait (DER) doivent être définis. Ces facteurs conditionnent la composition chimique qualitative et quantitative des préparations, leur potentiel thérapeutique voire leur toxicité. D'éventuels procédés de purification doivent être définis s'ils sont mis en œuvre. Pour l'aromathérapie (utilisation d'H.E.) les procédés d'obtention reconnus dans le cadre thérapeutique sont définis à la pharmacopée (EDQM 2019). Ces produits sont généralement de composition complexe et pourront parfois contenir plus d'une centaine de composés. Les H.E. peuvent être rectifiées (cristallisation, distillation fractionnée...), ce qui apporte un facteur supplémentaire de variation.

De ce fait, l'approche LMR (selon le règlement (CE) n°470/2009) se révèle peu adaptée.

³ « Une seule santé » en français

Ainsi, une autosaisine relative aux plantes et préparations de plantes dont les H.E. d'intérêt en médecine vétérinaire semble nécessaire pour évaluer les risques pour la santé du consommateur. L'objectif est de proposer une approche permettant d'évaluer le risque pour le consommateur en tenant compte des particularités des produits à base de plantes.

1.2 Objet de la saisine

Le travail porte sur un état préliminaire des connaissances sur les plantes et les H.E. d'intérêt pour la phyto / aromathérapie des animaux producteurs de denrées en vue d'établir des profils de risques pour la santé humaine grâce :

- aux données disponibles dans le cadre de l'établissement de monographies pour les médicaments à base de plantes à usage humain ;
- aux données disponibles dans le cadre de l'évaluation des plantes dans d'autres réglementations, notamment celles relatives à l'alimentation animale ou aux produits phytopharmaceutiques (PPP) ;
- à l'identification de plantes, préparation de plantes et H.E. similaires à celles évaluées par l'EMA comme ne présentant pas de danger pour la santé du consommateur (classement au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010) ;
- à l'identification de plantes, préparation de plantes et H.E. dont la toxicité est connue chez l'Homme et qui seraient également susceptibles de représenter un risque pour le consommateur de denrées dans le cadre d'un emploi en phyto / aromathérapie vétérinaire.

Ce travail vise à apporter, en conclusion, des éléments de réflexion pour l'adoption d'une approche adaptée d'octroi d'un statut LMR pour les plantes, préparations de plantes, dont les H.E.

Le travail ne porte pas sur l'efficacité ni sur la balance bénéfice/risque des plantes utilisées en médecine vétérinaire. Il constituera une première étape avant une évaluation complète des risques des plantes et préparations de plantes identifiées dont les H.E. pour la santé du consommateur.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail (GT) « MV PHYTO AROMA » (médicaments vétérinaires de phytothérapie et d'aromathérapie »), constitué par décision du 31 juillet 2020 suite à un appel à candidatures et rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des Risques Physico-Chimiques dans les aliments » (ERCA).

Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Les travaux d'expertise ont été adoptés par le CES ERCA le 19 octobre 2021 à l'unanimité des experts présents.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêt

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

Les déclarations d'intérêt des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Spécificités des plantes, préparations de plantes et huiles essentielles et précisions réglementaires

2.1 Type de préparations concernées et notion de tradition

La phytothérapie vétérinaire repose sur une tradition ancienne, issue des phénomènes de sélection et de rejet de plantes sur des bases principalement empiriques, construite de manière parallèle à la phytothérapie humaine. Au regard de la littérature ethnobotanique et vétérinaire, des relevés de pratiques en élevage et des enseignements et formations spécifiques dans le domaine, les plantes et les préparations employées en phytothérapie et aromathérapie vétérinaire, en usage interne ou externe, sont globalement identiques à celles employées en médecine humaine.

Les plantes considérées comme médicinales en Europe et en France sont répertoriées par l'EMA et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

En France, une plante considérée comme médicinale est inscrite sur la liste des plantes médicinales de la pharmacopée française. Celle-ci est divisée en deux parties :

- une « Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement »⁴, comportant 459 plantes (janvier 2021), dont les parties employées (« drogues végétales ») sont précisées. Elles sont répertoriées au titre d'un usage en médecine traditionnelle européenne et d'outre-mer et/ou le cas échéant d'un usage en médecine traditionnelle chinoise ou en médecine traditionnelle indienne ayurvédique. Les plantes répertoriées sont utilisées en phytothérapie, éventuellement pour leurs H.E. en aromathérapie, parfois en homéopathie. Leur toxicité peut être mentionnée, avec une éventuelle restriction à un usage cutané. Leur inscription sur la liste A n'exclut pas un classement sur la liste des substances vénéneuses ou sur la liste des stupéfiants ;
- une « Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu »⁵, comportant 159 plantes ou genres (janvier 2021), dont les drogues végétales sont précisées. Elles sont également inscrites au titre d'usages en médecine traditionnelle européenne et d'outre-mer, chinoise ou ayurvédique.

Ces plantes ne sont pas réservées à la médecine humaine et sont susceptibles d'être prescrites dans la pratique vétérinaire.

L'EMA répertorie des plantes employées en l'état ou sous forme de préparations, dont des H.E., susceptibles d'entrer dans la composition de médicaments à base de plantes d'usage humain, destinés à l'automédication. Ces plantes doivent bénéficier d'une ancienneté d'usage suffisante, au niveau mondial et en Europe, pour les considérer comme d'emploi traditionnel, préjugeant d'une efficacité plausible et d'une innocuité probable dans des conditions d'emploi définies (voir partie 4.2.). Parmi les plantes examinées par l'EMA, 166 bénéficient de

⁴ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>

⁵ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>

monographies finalisées (dont 57 révisées) au titre d'un usage traditionnel et/ou bien établi, 8 sont en cours d'étude, 22 ont fait l'objet d'une déclaration publique (EMA 2021). Certaines monographies publiées par l'EMA concernent des mélanges spécifiques ou génériques de préparations de plusieurs plantes.

Les préparations retenues par l'EMA pour ces plantes sont celles d'emploi traditionnel, au sens de leur ancienneté d'usage. Sont répertoriés, en fonction des drogues végétales concernées :

- plante en l'état ;
- plante divisée pour infusion, décoction ou macération ;
- poudre ;
- jus de plante fraîche ;
- huile ;
- extrait (sec, fluide, mou) aqueux ou hydroalcoolique avec un titre en éthanol variable, de DER défini ;
- plus rarement, autre extrait (méthanolique, acétonique, autre extrait organique, macérât dans du vin), de DER défini ;
- teinture, de DER défini ;
- huile essentielle (telle que définie à la Ph. Eur.) ;
- éventuellement, hydrolat.

Les extraits employés peuvent, le cas échéant, être titrés ou quantifiés. Un certain nombre des drogues végétales et des extraits répertoriés par l'EMA sont définis par la Ph. Eur. ou des pharmacopées nationales.

Dans le cadre vétérinaire et en élevage, le recours à la plante en l'état, en poudre ou sous forme d'extrait aqueux semble prépondérant, mais d'autres préparations peuvent être employées.

Le caractère thérapeutique des plantes et de leurs préparations n'exclut pas un emploi alimentaire ou d'autres emplois potentiels. De même, des molécules végétales présentes dans des préparations de plantes médicinales sont souvent susceptibles d'être retrouvées dans des aliments ou dans d'autres produits de consommation. Le risque lié à un cumul d'exposition n'est pris en compte par l'EMA que dans le cas de certaines substances.

2.2 Approche LMR et préparations de plantes

Toutes les substances pharmacologiquement actives présentes dans un médicament vétérinaire destiné à des animaux producteurs de denrées doivent être inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. Les substances ne figurant pas dans ce tableau ne sont pas autorisées chez les animaux de production. Celles qui sont interdites sont inscrites au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010. L'une des principales problématiques est la très faible proportion de plantes et d'H.E. inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 et donc autorisées en médecine vétérinaire pour le traitement des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine. L'absence de LMR est un obstacle majeur à l'obtention

d'AMM d'un médicament vétérinaire. La demande d'inscription d'une substance au tableau 1 est gérée en dehors de l'AMM et doit être réalisée en amont. En l'absence d'AMM, le seul usage possible pour une substance active (SA) selon la « cascade thérapeutique » (cf. 4.1.4) est sous forme de préparations extemporanées à condition qu'elle dispose d'un statut LMR. Un temps d'attente forfaitaire s'applique lors du recours à la « cascade thérapeutique ».

Les LMR sont définies pour une substance, une espèce et un tissu ou une denrée donnée. L'évaluation et la classification sont établies substance par substance, les substances végétales⁶ ne bénéficiant pas d'un statut spécial. Les H.E. sont également examinées substance par substance. Compte tenu de la complexité et de la variabilité de la composition des plantes et des H.E., et de la difficulté d'évaluer chacune des substances qui les constituent, l'approche LMR actuelle n'est pas adaptée.

⁶ Au sens de plantes ou préparations de plante

3 Enquête sur les usages en élevage

Il n'existe pas de données officielles sur les volumes de vente de plantes et d'H.E. utilisées en médecine vétérinaire ou dans des produits à base de plantes médicinales administrés aux animaux. Afin d'estimer quels usages de la phytothérapie et de l'aromathérapie semblent significatifs en élevage, des auditions ont été menées. Celles-ci ont permis d'identifier des plantes et des H.E. prioritaires, en raison de l'importance de leur emploi.

3.1 Méthodologie pour les auditions

En premier lieu, les principaux organismes susceptibles d'avoir une vue d'ensemble des usages en médecine vétérinaire ont été contactés :

- L'Institut Technique de l'Agriculture Biologique (ITAB), qui propose une « liste de 220 plantes à usage thérapeutique en élevage, utilisables en automédication par les éleveurs, en première intention, sous conditions de compétences des utilisateurs » (Experton et Bouy 2017) ;
- Le Réseau de phyto-aromathérapie vétérinaire (RéPASS) de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC), de l'Association Vétérinaire Equine Française (AVEF) et de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV). Ce réseau propose une liste employée par les praticiens, comportant 106 espèces végétales et 163 H.E. relevées sur le terrain. Cette liste n'a pas pour objectif d'être exhaustive mais de permettre d'identifier les plantes et H.E. couramment utilisées par les vétérinaires praticiens ;
- Le Groupement de Défense Sanitaire (GDS) France qui est l'organisation agricole française en charge des questions de santé et d'hygiène animales ainsi que de qualité sanitaire ;
- L'Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Médicinales, Aromatiques et Industrielles (ITEIPMAI) qui est un institut technique qualifié par le Ministère de l'Agriculture et qui assure une mission de recherche appliquée au service des filières plantes aromatiques, médicinales et à parfum ;
- L'Institut de l'élevage (IDELE) qui est un institut technique en matière d'élevage de ruminants. L'IDELE est, notamment, en charge de projets sur la santé et le bien-être des ruminants

La plupart de ces organismes ont déclaré ne pas avoir de connaissances suffisantes sur les usages en élevage.

En 2017, l'Anses-ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) avait établi une liste des plantes d'intérêt pour les animaux de production après consultation des parties prenantes. La liste de ces plantes est disponible en Annexe 4. Sur les 100 plantes recensées, 40 avaient un statut LMR et 21 un statut LMR avec des restrictions d'usage (homéopathique, topique ou oral). Sur les 39 autres, 24 sont autorisées dans les compléments alimentaires⁷ (avec d'éventuelles restrictions), 15 disposent d'une monographie EMA humaine et 18 disposent d'une monographie pharmacopée européenne (Ph. Eur.) ou française. Il avait alors été

⁷ Selon l'Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi

demandé à l'EMA si des allègements étaient envisageables pour la soumission de dossier LMR pour ces plantes (extraits ou huiles essentielles) disposant de données de sécurité pour l'homme. Cette demande n'avait pas abouti par manque d'informations des usages en phytothérapie dans les différents Etats membres et parce que l'EMA avait d'autres priorités.

Les listes de plantes et d'H.E. établies par l'ITAB, le RéPASS et l'Anses présentent un fort intérêt pour l'étape de sélection de plantes et d'H.E. prioritaires et ont été consultées en complément des auditions.

Beaucoup de formations en phytothérapie et aromathérapie en élevage, faisant état de pratiques et d'une expérience de terrain, sont proposées aux éleveurs, notamment par les chambres d'agriculture. Par ailleurs, des formations sont proposées aux vétérinaires par différentes structures universitaires. Dans un second temps, des vétérinaires (principalement), des techniciens et des producteurs également formateurs ont été auditionnés. Ils ont été sélectionnés afin de couvrir les différentes espèces de production et les différentes régions de France. Certains ont proposé des personnalités supplémentaires à auditionner ou ont renvoyé vers des confrères.

Dans les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM), aucune chambre d'agriculture ne propose de formation en phytothérapie ou aromathérapie. Seule une audition a pu être menée au travers de l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE) de Guadeloupe pour connaître les usages hors métropole.

Au total, 24 personnes ont été contactées, 11 auditions ont été menées en audio-conférence et un retour d'audition a été proposé par écrit. Afin que les auditions soient plus efficaces, un questionnaire a été préparé et envoyé en amont aux auditionnés (Annexe 2).

Enfin, l'Ordre national des vétérinaires, l'Académie vétérinaire de France, l'Académie nationale de pharmacie, l'Académie d'agriculture de France et l'Association Française des Vétérinaires Phytothérapeutes (AFVP) ont été contactés. Ces instances ont été interrogées sur :

- les informations dont elles disposaient quant aux usages, au nombre de praticiens, aux données économiques, scientifiques et réglementaires relatives à l'emploi de plantes et d'H.E. médicinales en élevage,
- leur point de vue sur les pratiques actuelles de la phytothérapie et l'aromathérapie vétérinaire chez l'animal producteur de denrées.

3.2 Relevé des auditions

Un relevé numérique des plantes et H.E. citées lors des auditions a été préparé à partir des retranscriptions des auditions. Dans ce relevé, une H.E. ou une plante citée n'est prise en compte qu'une seule fois par audition. S'il est fait mention d'une non-utilisation, la plante n'est pas relevée dans l'inventaire. Les citations d'emplois de préparations de plantes et d'H.E. dans le but d'assainir les bâtiments n'entrent pas dans le champ de la saisine et ont donc été exclues.

Au total, 80 plantes et leurs préparations (hors H.E.) ont été relevées au cours des auditions, ainsi que 60 H.E. Ce relevé est disponible en Annexe 3.

Les pratiques en élevage relèvent majoritairement des usages externes ou internes. Le détail des indications thérapeutiques pour chacune des plantes et H.E. n'est pas proposé ici. Une grande variété d'emploi est observée. Les préparations employées, les modalités d'emploi, les posologies, les durées ou les schémas d'utilisation sont hétérogènes. Des prises en charge saisonnières préventives sont parfois proposées. L'exposition des animaux est ainsi fortement dépendante du vétérinaire, du technicien ou de l'éleveur et n'est pas uniformément standardisée. Les utilisations citées font généralement suite à des essais de terrain et à des pratiques empiriques, avec des adaptations posologiques selon les résultats observés. Il est important de noter que les pratiques recensées constituent des retours de pratiques en élevage sans validation scientifique formelle. Par ailleurs, le nombre de personnes interrogées n'est pas suffisant pour être représentatif de l'ensemble des usages.

Le type de préparation est également très hétérogène. Les préparations employées entrent dans le cadre défini par l'EMA en phytothérapie humaine. Ce sont les plantes en l'état ou en poudre qui sont le plus souvent citées, notamment dans des bassines à lécher. Les différents types de préparations de plantes – en particulier des extraits aqueux ou hydroalcooliques – ne mettaient pas en évidence de concentration spécifique de certaines classes de molécules végétales et ont été considérés comme des poudres dans les premières évaluations, sans préjudice de solubilité différentielle des molécules. La pratique de la gemmothérapie est anecdotique dans le relevé.

Les espèces végétales et les parties de plantes ne sont pas toujours bien définies. Lorsque les parties de plantes n'ont pas été explicitement désignées ou lorsque les plantes ont été citées par leurs noms français, celles qui sont le plus généralement utilisées et correspondant aux emplois traditionnels reconnus par la pharmacopée française (listes A et B des plantes médicinales), ont été retenues dans l'inventaire, conformément aux listes proposées par l'ITAB et le RéPASS et à la littérature spécialisée en phyto / aromathérapie vétérinaire. Des produits manufacturés ont parfois été cités : des ambiguïtés importantes sur l'identité des plantes et des préparations ont été relevées (désignation des plantes et des H.E. par des noms erronés, incomplets ou approximatifs ; absence de spécifications ou erreurs dans le libellé des préparations). Il apparaît comme important que les fabricants de produits à base de plantes (additifs alimentaires, aliments complémentaires) donnent des informations précises sur les préparations commercialisées.

Concernant les DROM, des différences notables d'usages des plantes et H.E. en élevage sont apparues par rapport à la métropole – l'audition spécifique ayant essentiellement porté sur les plantes à caractère vermifuge. Les plantes citées sont principalement des plantes tropicales, et ne sont pas forcément répertoriées par la pharmacopée française. Des auditions supplémentaires seraient nécessaires pour mieux couvrir ces territoires. Ces plantes ne sont pas prises en compte dans le relevé, les usages étant spécifiques à des espèces végétales

locales, à quelques exceptions près pour des plantes cosmopolites. Seules 3 espèces étaient communes aux pratiques métropolitaines.

Les informations obtenues sur les usages en élevage en France métropolitaine portaient essentiellement sur le traitement de bovins et de petits ruminants, ainsi que sur des volailles. La saisine se focalisant sur les LMR, les différents objectifs de filières (viande, lait, œufs) ont été pris en compte. L'élevage porcin est peu représenté dans les auditions par manque d'interlocuteurs ayant des connaissances sur les utilisations dans ce type d'élevage et ce malgré plusieurs auditions dans des zones à forte densité d'élevage porcin. Des problèmes d'appétence limitant les usages de la phyto / aromathérapie chez le porc ont par ailleurs été rapportés. L'Institut Français du Porc (IFIP) a été contacté mais ne dispose pas d'informations sur les usages. La chambre d'agriculture de Bretagne a conduit une enquête en 2015 auprès de 30 entreprises proposant des produits alternatifs en production porcine. Les résultats publiés de cette enquête ne sont pas assez précis pour être intégrés au relevé (Lemoine, Calvar et Dubois 2016). Quelques usages relatifs aux équins ont été relevés. Des usages pour d'autres espèces productrices de denrées (abeilles, poissons, escargots...) ont été cités mais restent anecdotiques.

Ce relevé permet d'avoir un premier support de travail pour la phase d'évaluation du risque pour le consommateur, qui sera appelée phase d'identification dans la suite du rapport, en l'absence de données de vente en phyto / aromathérapie dans le secteur vétérinaire. Les plantes et H.E. de ce relevé sont toutes présentes dans les listes de l'ITAB et du RéPASS.

3.3 Critères pour la sélection

Afin d'exploiter les auditions et d'en ressortir les plantes et H.E. les plus utilisées, une pondération en expression du pourcentage de citations a été réalisée. Le travail sur la phase d'identification a été réalisé sur les plus citées avec un seuil de convergence fixé à 40 %. Ce seuil permet de traiter un nombre réaliste de cas dans un temps limité. Cette première étape doit permettre de définir une méthodologie pour ensuite être en mesure d'évaluer un plus grand nombre de plantes et d'H.E. Le cas échéant, des plantes ou H.E. proches ont été considérées conjointement. Il est important de noter que ces plantes et H.E. les plus citées avaient toutes une importance spécifique dans la pratique des personnes auditionnées (efficacité, sécurité, fréquence d'emploi, citations multiples au cours d'une même audition).

3.4 Biais relevés

Différents biais ont été mis en évidence :

- Le relevé de certaines plantes, préparations ou H.E. alors que leurs utilisations sont anecdotiques ou non significatives, car d'emploi exceptionnel d'après les personnes auditionnées ;
- L'émergence de plantes mineures, qui n'auraient pas été citées spontanément, mais qui sont ressorties dans certaines auditions au cours desquelles les échanges ont été plus poussés ;

- Certains auditionnés se tournent vers l'offre de laboratoires qui proposent les mêmes plantes et H.E. en association dans des produits différents entraînant une possible sur-représentativité dans l'inventaire. Les ingrédients individuels de ces produits ont cependant été cités de manière récurrente par l'ensemble des personnes interrogées et ce biais est considéré comme négligeable ;
- Des ambiguïtés sur le nom des espèces réellement utilisées, par exemple pour « la cannelle » dont l'espèce précise n'était pas forcément mentionnée (ex : Cannelle de Chine ou cannelle de Ceylan), ou encore pour des H.E. pouvant provenir d'espèces différentes (ex : « H.E. de Melaleuca » : dans ce cas, les H.E. d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) ou de Melaleuca à eucalyptol majoritaire ont pu être distinguées sans ambiguïté). Dans de tels cas, l'interprétation peut notamment se faire en fonction du coût d'achat ou de la disponibilité des plantes ou de leurs préparations. Des ambiguïtés similaires existent parfois pour des CT d'H.E.

3.5 Listes des plantes, huiles essentielles et substances retenues pour la phase d'identification

La liste des plantes et H.E. sur lesquelles la phase d'identification a été réalisée est présentée dans le Tableau 1 et le Tableau 2. Ces plantes et H.E. ont fait l'objet d'une analyse bibliographique.

Tableau 1 : Liste des plantes sélectionnées pour la phase d'identification

Nom commun de la plante	Nom latin	Partie concernée	Liste ITAB	Liste RéPASS	Liste 100 plantes d'intérêt ANMV
Ail	<i>Allium sativum</i> L.	Bulbe	Oui	Oui	Oui
Armoise vulgaire	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Feuille, sommité fleurie	Oui	Oui	Oui
Artichaut	<i>Cynara scolymus</i> L.	Feuille	Oui	Oui	Oui
Chardon-Marie	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Plante entière	Oui	Oui	Oui
Echinacées	<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	Partie souterraine	Oui	Oui	Oui
	<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	Partie souterraine	Oui	Oui	Oui
	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	Partie aérienne fleurie, partie souterraine	Oui	Oui	Oui

Pissenlit	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Partie aérienne et/ou partie souterraine	Oui	Oui	Oui
Ronce	<i>Rubus fruticosus</i> L., <i>Rubus</i> sp.	Feuille	Oui	Oui	Non
Tanaisie	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Parties aériennes	Oui	Oui	Oui

Tableau 2 : Liste des H.E. sélectionnées pour la phase d'identification

Nom commun de l'H.E.	Nom latin	Organe producteur	Liste ITAB	Liste RéPASS	Liste 101 plantes d'intérêt ANMV
H.E. à linalol et acétate de linalyle :					
- H.E. de lavandin⁸ (tous clones)	<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loise	Sommité fleurie	Oui (« <i>Lavandula</i> sp. »)	Oui (clones Abrial, Super)	Oui (clone Super)
- H.E. de lavande vraie	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.		Oui (« <i>Lavandula</i> sp. »)	Oui	Oui
H.E. de palmarosa	<i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. var. <i>martinii</i>	Partie aérienne	Oui	Oui	Oui
H.E. de ravintsara	<i>Cinnamomum camphora</i> L. CT cinéole	Feuille et rameaux	Oui	Oui	Oui
H.E. d'arbre à thé	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Feuillage et branche terminale	Oui	Oui	Oui

En complément, une recherche bibliographique sur les substances significativement présentes dans les H.E. les plus citées a été réalisée (Tableau 3). L'évaluation du risque pour le

⁸ L'H.E. de lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.) n'a été citée qu'une fois. En raison de sa composition proche de celle du lavandin, les données la concernant ont été prises en considération.

consommateur sur ces substances contribue significativement à l'évaluation d'un grand nombre d'H.E. les contenant. Il est important de préciser que l'utilisation de ces substances dans un médicament vétérinaire, nécessite l'établissement d'un statut LMR selon le règlement (CE) n°470/2009.

Tableau 3 : Liste des substances des H.E. sélectionnées pour la phase d'identification

Nom de la substance
Carvacrol
Cinnamaldéhyde
Citral (néral / géranial)
Géraniol
Linalol
Limonène
Pinènes
Thuyones

L'objectif de ce travail est d'établir un profil de risque pour des plantes et H.E. ne bénéficiant pas d'un statut LMR. Les plantes, H.E. et substances qui sont déjà inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou dans la liste « *out of scope* » ont donc été exclues de la phase d'identification. Une exception est faite pour les plantes bénéficiant de ces inscriptions au seul titre de leur emploi en homéopathie, même si les teintures-mères homéopathiques non diluées sont concernées. La phase d'identification n'a donc pas porté sur l'ortie, et les H.E. de cannelier, d'eucalyptus, de laurier noble et de thym commun⁹. L'eucalyptol, le romarin (H.E. et feuille) et le thymol sont inscrits au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. Les échinacées ont été traitées car les emplois mentionnés au cours des auditions avaient recours à la voie orale (VO), alors que seul leur usage topique figure au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

Si la partie de la plante n'a pas été précisée, le travail a été réalisé sur la partie de plante usuelle.

Dans le relevé des usages, l'importance des H.E. contenant des proportions importantes de linalol et d'acétate de linalyle a été relevée. Ces H.E. sont généralement employées dans les mêmes indications et modalités, sans spécificité d'espèce-cible. Les H.E. concernées (Tableau 2), de compositions très proches, sont celles issues de plusieurs clones de lavandins, de la lavande officinale, et de la sauge sclarée¹⁰. Considérées conjointement, leur emploi était significatif dans les auditions. Une recherche bibliographique relative au linalol et aux H.E. de lavande et de lavandins a été entreprise.

⁹ CT non distingués ; l'H.E. décrite par la pharmacopée européenne correspond au CT thymol.

¹⁰ La composition usuelle de l'H.E. de sauge sclarée est : acétate de linalyle (66,5 %), linalol (8,9 %), germacrène D (9,4 %), sclaréol (2,4 %) (Tisserand et Young, 2014).

Au cours des auditions, l'H.E. d'origan a été fréquemment citée. Il s'agissait généralement d'origan commun (*Origanum vulgare L.*)¹¹, mais une incertitude pouvait exister quant aux espèces et CT employés. Par ailleurs, les H.E. d'origan sont relativement proches de certains CT de thym à thymol (Tisserand et Young, 2014), tel que défini à la pharmacopée (EDQM 2019). L'H.E. de thym est classée sur le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. Les H.E. d'origan sont usuellement très riches en carvacrol et en thymol, cette dernière molécule figurant également sur le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. En conséquence, le GT a réalisé une recherche bibliographique sur le carvacrol, et n'a pas examiné la littérature relative à l'H.E. d'origan.

¹¹ 54,5% de citations

4 Inventaire des données fournies dans d'autres réglementations

4.1 Médicament à usage vétérinaire

4.1.1 Définition du médicament à usage vétérinaire

Un médicament à usage vétérinaire est défini comme :

« *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ou comme toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée, en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* »¹²

Donc, un produit à base de substances végétales et présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies animales est considéré comme un médicament vétérinaire.

Les médicaments sont composés de substances qui sont des matières pouvant être d'origine humaine (tels que le sang et ses produits dérivés), animale (micro-organismes, parties d'organe, sécrétions animales...), chimique¹³ (éléments chimiques naturels ou de synthèse) ou végétale.

Une substance végétale, telle que définie pour les médicaments vétérinaires à l'article R. 5141-1 du CSP, est une plante, une partie de plantes, une sécrétion végétale ou est obtenue par extraction de produits végétaux comme les H.E..

La définition de médicament précise que lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament¹⁴. Un produit susceptible d'être encadré par différentes réglementations est dit « produit frontière »¹⁵.

Ces cas sont relativement fréquents eu égard aux réglementations relatives aux médicaments vétérinaires, aux aliments pour animaux et aux produits biocides. Des lignes directrices publiées par la Commission européenne définissent des critères pour un classement dans l'une ou l'autre réglementation.

¹² Articles L 5111-1 et L 5141-1 du CSP

¹³ Les substances chimiques peuvent être d'origine biologique ou de synthèse (ex. de l'insuline qui peut être les 2). La différence par rapport aux substances végétales et animales se situe dans le degré de complexité et de purification.

¹⁴ Article L 5111-1 du CSP

¹⁵<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMVnotedepositionqualificationdesproduitsfront%C3%A8res.pdf>

Si un produit portant des allégations de type « médicament » ne répond pas aux exigences des réglementations relatives aux aliments pour animaux ou aux biocides, il est par défaut régi par la réglementation encadrant les médicaments vétérinaires.

4.1.2 AMM

La mise sur le marché des médicaments vétérinaires est soumise à l'obtention d'une autorisation préalable dite AMM (autorisation de mise sur le marché) telle que définie par la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires et par le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹⁶.

Dans le cadre du dépôt d'un dossier de demande d'AMM pour un médicament destiné à des animaux producteurs de denrées, le demandeur doit déposer au préalable un dossier d'établissement de LMR auprès de l'EMA pour les substances non inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. (cf. 4.1.3)

Au niveau européen, aucune disposition spécifique n'a été adoptée pour les médicaments à base de plantes en médecine vétérinaire. Les dispositions générales du code communautaire des médicaments vétérinaires s'appliquent *de facto* ainsi que les dispositions du règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

La directive 2001/82/CE fixe les modalités de dépôt et d'évaluation des demandes d'AMM des médicaments vétérinaires. Dans son annexe, sont décrits le contenu du dossier et les études à présenter pour étayer les demandes.

Cette directive prévoit toutefois la possibilité de déposer des dossiers de demandes d'AMM « allégés »¹⁷ si les substances actives sont d'un usage bien établi dans l'Union européenne depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Il n'existe pas pour les médicaments vétérinaires à base de plantes ou d'H.E. de possibilité d'enregistrement simplifié à l'instar de ce qui existe pour les médicaments à usage humain (voir chapitre correspondant).

Les dossiers de demande d'AMM sont composés de quatre parties :

¹⁶ Cette directive sera remplacée par le règlement (UE) n°2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires à compter de janvier 2022. Les exigences relatives au contenu du dossier LMR et à l'AMM ne seront cependant pas ou peu impactées.

¹⁷ Article 22 du règlement (UE) n°2019/6 établissant le code communautaire des médicaments vétérinaires

- Partie I : données administratives ;
- Partie II : données relatives à la qualité pharmaceutique du produit comprenant notamment la composition et la méthode de fabrication du produit fini, la description des substances actives et des autres composants du produit ainsi que des contrôles mis en œuvre sur les matières premières et le produit final ;
- Partie III : données relatives à l'innocuité du produit et aux études de résidus ;
- Partie IV : données relatives à l'efficacité du produit.

Dans ce dossier, l'industriel doit démontrer la qualité pharmaceutique du médicament vétérinaire, sa sécurité pour l'animal, pour la personne qui va administrer le médicament et pour le consommateur de denrées provenant d'animaux traités, son efficacité et doit évaluer ses impacts possibles sur l'environnement.

Dans le cadre de cette saisine, les points majeurs à considérer sont le profil toxicologique de(s) substance(s) active(s) qui entreront dans la composition du médicament vétérinaire ainsi que la partie relative aux résidus.

Pour la partie relative à l'innocuité, des données de toxicologie générale, issues en majorité d'études menées sur animaux de laboratoire (toxicité aiguë, toxicité après administration répétées, mutagénicité, cancérogénicité, toxicité sur la reproduction et, éventuellement autres types d'études de toxicité quand cela est pertinent) ou d'études *in vitro* doivent être fournies.

Pour un médicament destiné à des animaux producteurs de denrées, ces études ont été évaluées en amont par le CVMP lors de l'étude du dossier LMR et ne sont pas revues : il est fait référence à l'*European public MRL assessment report* (EPMAR) rédigé par le CVMP, sans ré-évaluation des données. En revanche, le demandeur doit réaliser une évaluation du risque pour l'utilisateur du médicament vétérinaire, évaluer l'impact du médicament sur l'environnement et fournir des données de tolérance du produit sur le(s) espèce(s) cibles.

Pour la partie relative aux résidus, la détermination des temps d'attente par l'étude de la déplétion des résidus pour un médicament vétérinaire est indispensable lorsque l'espèce-cible est un animal producteur de denrées. Un temps d'attente est ainsi toujours à définir en comparant les concentrations résiduelles observées dans l'étude de déplétion et les valeurs de LMR des différents composants du médicament.

Dans le cas de plusieurs substances actives, le temps d'attente le plus long sera à retenir pour le médicament vétérinaire.

Toutes ces études d'innocuité et de résidus doivent suivre les recommandations des lignes directrices européennes voire internationales (OCDE¹⁸, EMA, VICH¹⁹)

¹⁸ Organisation de coopération et de développement économiques

¹⁹ Veterinary International Conference on Harmonization

Dans le cadre d'une application générique, si la bioéquivalence²⁰ est démontrée avec un médicament de référence, seule une évaluation de l'impact sur l'environnement et du temps d'attente est requise.

4.1.3 LMR

Toute substance pharmacologiquement active destinée à être administrée à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine doit avoir fait l'objet d'une évaluation du risque de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale pour l'espèce de destination du médicament en question par l'EMA.

Le dossier de demande de LMR est composé d'une partie « toxicologie », d'une partie « résidus » et d'une troisième partie « gestion du risque ». Des données de toxicité, de pharmacologie et de pharmacocinétique (PK) de la substance sont ainsi fournies.

La partie relative à la toxicologie se compose d'études menées sur l'animal de laboratoire par administration orale (toxicité après administration répétées ; mutagénicité / cancérogénicité ; toxicité de la reproduction – fertilité / foetotoxicité / embryotoxicité / tératogénicité ; autres toxicités selon la pertinence – immunotoxicité / neurotoxicité etc.), d'études *in vitro*, de données de pharmacologie et de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les substances ayant un effet anti-microbien. Ces données doivent permettre l'établissement d'une Dose Journalière Admissible (DJA) toxicologique et/ou pharmacologique et/ou microbiologique chez le consommateur, basée sur la plus faible Dose Sans Effet (DSE) retenue à partir de ces études, après application de facteurs de sécurité pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, de la variabilité individuelle et, le cas échéant de la gravité des effets observés et de la qualité et de la robustesse des études.

Dans cette première partie du dossier relative à la LMR, des études dites « Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion » (ADME) de la substance administrée par VO chez les animaux de laboratoire sont également fournies de façon à caractériser l'absorption orale et le profil métabolique dans ces espèces. Le devenir d'une substance variant d'une espèce à l'autre, ces études permettent de faire des extrapolations du devenir chez l'homme.

La partie relatives aux résidus est constituée d'études d'ADME de la substance chez l'espèce de destination et d'études de déplétion souvent associées à un dosage radioactif et physicochimique de la substance et de ses métabolites. Ces études permettent de caractériser l'absorption, le résidu marqueur (RM) et la distribution des résidus dans les différentes denrées.

Toutes ces études doivent suivre les recommandations des lignes directrices VICH dédiées et répondre aux exigences de lignes directrices telles que celles publiées et validées par l'OCDE.

²⁰ Absence de différence significative de l'absorption d'une substance active ou de ses métabolites au site d'action.

Dans la dernière partie du dossier relative aux LMR, l'ensemble des éléments disponibles sont pris en compte pour fixer une valeur chiffrée de LMR ou conclure qu'aucune LMR n'est requise voire qu'aucune LMR ne peut être fixée. La conclusion « aucune LMR requise » est souvent due à une exposition du consommateur très faible voire inexisteante (exemples : absorption par VO très limitée, élimination très rapide).

Les substances pharmacologiquement actives sont ainsi classées par ordre alphabétique dans les 2 tableaux du règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les LMR dans les aliments d'origine animale :

- Le tableau 1 correspond aux substances autorisées ;
- Le tableau 2 correspond aux substances interdites.

Ces tableaux contiennent les informations suivantes : nom de la substance pharmacologiquement active, RM, espèce animale, valeurs chiffrées de LMR ou « aucune LMR requise », denrées cibles, autres dispositions et classification thérapeutique.

Certaines substances sont considérées après évaluation par l'EMA comme ne relevant pas du champ d'application des LMR. Ces substances sont ainsi inscrites sur une liste nommée « *out of scope* »²¹. Il s'agit notamment de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de denrées entrant dans l'alimentation humaine et qui ne présentent pas de danger pour la santé du consommateur.

Les substances biologiques ne nécessitant pas une évaluation LMR sont inscrites sur une liste nommée « *biological substances* ». Il s'agit par exemple des cellules souches, des composés probiotiques incluant les bactéries et les levures, l'interleukine 8 bovine recombinante.

Les substances contenues dans un médicament vétérinaire destiné à un animal producteur de denrées doivent soit être inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, soit sur les listes « *out of scope* » ou « *biological substances* »

Cas des substances végétales

Depuis 1997, suite à une décision du CVMP, les substances végétales²² ne bénéficient pas d'un statut général comme cela est le cas pour les substances entrant dans la composition des médicaments vétérinaires homéopathiques (EMA 1998, 1999). Les H.E. sont également examinées individuellement.

Dans le cadre du dépôt d'un dossier de demande d'AMM pour un médicament destiné à des animaux producteurs de denrées, le demandeur doit déposer au préalable un dossier d'établissement de LMR auprès de l'EMA (cf. règlement d'exécution (UE) n°2017/12 de la Commission du 6 janvier 2017) pour les substances végétales non inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

²¹ Hors-champ

²² Au sens de plantes ou préparations de plantes

Un seul genre végétal est inscrit au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010. Il s'agit des *Aristolochia* spp. et de l'ensemble de leurs préparations, car aucune LMR ne peut être fixée. Son utilisation pour des animaux producteurs de denrées est donc strictement interdite.

Certaines plantes sont inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 avec des restrictions d'usage et/ou d'espèces.

Parmi les 125 plantes inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 (Annexe 5) on trouve :

- 124 substances (incluant 21 H.E.) dont l'inscription de la plante et/ou de l'extrait de plantes mentionne « aucune LMR requise ».
 - 54 substances, dont l'inscription mentionne « aucune LMR requise » sans restriction d'usage ;
 - 41 substances sont réservées à l'usage homéopathique. Parmi ces plantes, 21 sont utilisables sous forme de teinture-mère sans dilution ce qui est en contradiction avec la restriction « Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques ». Sous réserve d'une analyse juridique de la Commission européenne, autorité compétente en matière de LMR, ces substances présentées sous forme de teintures-mères devraient pouvoir être utilisées en phytothérapie ;
 - 29 substances dont l'inscription mentionne « aucune LMR requise » mais avec des restrictions autres que celles liées à un usage homéopathique (voie d'administration, excipient...).
- 1 substance (isoeugénol) dont l'inscription mentionne une valeur chiffrée de LMR pour le « muscle et la peau » de poisson.

19 plantes sont inscrites dans la liste « *out of scope* ».

Au niveau du dossier d'AMM, le statut « aucune LMR requise » de la SA se traduit par une documentation allégée de la partie « résidus ».

Dans les EPMAR des LMR, lorsqu'aucune LMR n'est requise, l'un des supports de l'argumentation qui est souvent invoqué par les pétitionnaires est l'exposition d'un faible nombre d'animaux. Ceci peut être en contradiction avec l'utilisation large de la phytothérapie en productions animales.

Cependant, la grande majorité des substances végétales pharmacologiquement actives utilisées fréquemment en phytothérapie ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ni sur la liste « *out of scope* » et ne peuvent pas, à l'heure actuelle, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées, ni être prescrites par un vétérinaire.

Dans le cadre du dépôt d'un dossier d'AMM, le demandeur doit déposer au préalable un dossier d'établissement de LMR auprès de l'EMA (cf. règlement d'exécution (UE) n°2017/12

de la Commission du 6 janvier 2017) pour les substances végétales non inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

L'approche en vigueur de l'évaluation des LMR (selon la réglementation EU applicable aux médicaments vétérinaires) paraît difficile, voire impossible, de par la composition chimique quantitative et qualitative complexe et très variée d'une H.E. donnée ou d'une plante.

4.1.4 La « cascade thérapeutique »

La directive 2001/82/EC modifiée par la directive 2004/28/EC permet et encadre un usage hors AMM. La transposition française est donnée par l'article L5143-4 du CSP qui précise que le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée dans l'AMM.

De plus, l'article L5143-4 du CSP précise que, lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent figurer parmi celles du tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n°37/2010.

Le recours au principe de la « cascade thérapeutique » (Annexe 6) nécessite de s'assurer au préalable de plusieurs éléments :

- 1) Le vétérinaire doit s'assurer de l'absence de médicament autorisé (AMM, autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou autorisation d'importation) approprié et disponible (arrêt de commercialisation par le titulaire ou problème d'approvisionnement par le titulaire) ;
- 2) Pour un usage chez les animaux producteurs de denrées, le vétérinaire doit :
 - S'assurer que la substance est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, ou que la substance soit inscrite sur la liste des substances essentielles destinées aux équidés²³ ;
 - Fixer un temps d'attente au moins égal au temps d'attente forfaitaire (Annexe 7).

4.1.5 Cas particulier des médicaments à usage vétérinaire à base de plantes

Dans les dossiers pour les médicaments dits « à usage bien établi », les résultats des essais cliniques et non-cliniques relatifs à l'efficacité et l'innocuité du médicament peuvent ne pas être fournis et être remplacés par des références à la littérature publiée et reconnue. Les éléments bibliographiques fournis doivent permettre d'établir l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire.

Le contenu du dossier est détaillé au 10° de l'article R. 5121-20 du CSP ci-après reproduit en intégralité :

²³ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-AMM-Substances-actives-equides-20310415.pdf>

« 10° Lorsque la demande porte sur un médicament d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, telles que définies au 1° de l'article R. 5141-1, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte, outre les données pharmaceutiques, les résultats des essais non cliniques et cliniques appropriés lorsque le demandeur ne peut pas démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine phytothérapeutique vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union européenne que le médicament est d'un usage bien établi depuis au moins dix ans dans un Etat membre de l'Union européenne ou dans un autre Etat partie à l'Espace économique européen et qu'il présente toute garantie d'innocuité. »

Dans le rapport d'expertise collective de l'autosaisine « 2014-SA-0081 – AMM Phytothérapie vétérinaire » (Anses 2016) relatif à l'évaluation des demandes AMM des médicaments à base de plantes, la documentation à fournir pour chaque partie est détaillée et des allègements ont été définis. Ces informations sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Allègements pour une AMM en phytothérapie vétérinaire par partie du dossier

Partie Qualité	Partie Sécurité	Partie Efficacité
<ul style="list-style-type: none"> Choix possible de la substance traceur essentielle pour assurer la qualité et l'intervalle de concentration présente dans la drogue végétale et dans le produit fini. Possibilité de fournir un certificat de la pharmacopée. 	<ul style="list-style-type: none"> Profil toxicologique : référence possible à la littérature, lors d'usage ancien ou traditionnel (excepté pour la génotoxicité : au moins 1 test <i>in vitro</i>). Sécurité de l'utilisateur : exigences minimales avec focus sur l'exposition. Tolérance : une étude avec produit fini et si nécessaire restriction. 	<ul style="list-style-type: none"> Référence possible à la littérature, pour les effets pharmacodynamiques et PK (sauf si aucune donnée dans quelque espèce ou modèle que ce soit). Essais cliniques pas requis si usage bien établi démontré.

Par ailleurs dans son avis, l'Anses a identifié 3 principales difficultés (Anses 2016) :

- En ce qui concerne les médicaments vétérinaires à base de plantes destinés aux animaux producteurs de denrées, l'absence de statut LMR pour une grande majorité de plantes utilisées ;
- La nécessité d'une identification stricte et d'une bonne caractérisation des plantes ou parties de plantes avec celles objet de la littérature utilisée ;
- La rareté des publications scientifiques avec un niveau de preuves élevé.

Le recours au principe de la « cascade thérapeutique » peut être une solution selon la situation (cf. 4.1.4) mais cela n'exempte pas d'un statut LMR.

A partir de cet inventaire des données disponibles dans le cadre des médicaments à usage vétérinaire, les ressources suivantes sont d'intérêt :

- **Tableaux 1 et 2 du règlement LMR ;**
- **Pharmacopée française ;**
- **Pharmacopée européenne ;**
- **Monographies « *Herbal medicines* » du CHMP ;**
- **Données de pharmacovigilance.**

4.2 Médicament à usage humain

4.2.1 Définitions

4.2.1.1 Définition générale d'un médicament

Le CSP (article L5111-1) définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Si les médicaments à base de plantes à usage humain relèvent de la réglementation générale du médicament, ils présentent cependant des spécificités.

4.2.1.2 Médicament à base de plantes

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la SA est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes (article L5121-1, 16° du CSP). Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou de drogues végétales.

La substance végétale s'entend de l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, desséchés ou frais, ainsi que certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques ; les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique (genre, espèce, variété et auteur).

La préparation à base de plantes s'entend des préparations obtenues par traitement de substances végétales, tels que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités (art. R. 5121-1).

4.2.1.2.1 *Les plantes sous forme de spécialité pharmaceutique*

On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (article L5111-2 du CSP). Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est un médicament dont la SA est d'origine végétale c'est-à-dire fabriquée à partir d'une ou plusieurs plantes. La SA peut être concentrée sous la forme d'un extrait, comme une H.E. par exemple, obtenu à partir d'une partie de la plante (feuilles, racines...) ou de la plante entière. Sa mise sur le marché français dépend de la délivrance d'une AMM ou d'un enregistrement par l'ANSM.

4.2.1.2.2 *Les plantes dans les préparations magistrales ou officinales*

Les préparations sont des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (article L5121-1 du CSP).

On distingue deux types de préparations réalisées à partir de plantes médicinales, d'extraits ou d'huiles essentielles :

- Les préparations magistrales : réalisées pour un patient particulier selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (pharmacie hospitalière...) ;
- Les préparations officinales : inscrites à la pharmacopée ou au formulaire national. Elles sont préparées en pharmacie d'officine et destinées à être dispensées directement aux patients de cette pharmacie. Les mélanges pour tisanes s'inscrivent dans ce cadre : ils peuvent être réalisés par les pharmaciens d'officine selon les conditions décrites dans une monographie du formulaire national.

Toutes les préparations magistrales et officinales sont réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien dans le respect des bonnes pratiques de préparation²⁴.

4.2.1.2.3 *Les drogues végétales*

Les drogues végétales sont des plantes médicinales, aromatiques et leurs dérivés. Elles sont délivrées en vrac, en l'état ou sous la forme de préparations (extraits ou H.E.). Elles peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante et possèdent des propriétés médicamenteuses. La pharmacopée française précise qu'elles peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques.

Certaines plantes médicinales ayant un usage thérapeutique sont identifiées dans une liste de la pharmacopée française. La Liste A est celle des plantes médicinales utilisées traditionnellement dont certaines ont été identifiées comme pouvant avoir également des usages alimentaires et/ou condimentaires²⁵. La liste B correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu²⁶.

4.2.2 Réglementation

4.2.2.1 Réglementation européenne

Le cadre juridique concernant les médicaments à base de plantes à usage humain est défini par la directive européenne 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/24/CE et le règlement 726/2004/CE. Tout médicament à base de plantes fabriqué industriellement doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une AMM.

La répartition des compétences entre AMM centralisée et AMM nationale est établie à l'annexe du Règlement 726/2004 du 31 mars 2004. La procédure centralisée, observée devant l'Agence européenne des médicaments (EMA), s'applique à des médicaments spécifiques.

²⁴ AFSSAPS, 03/12/2007 : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20201026-bonnes-pratiques-de-preparation.pdf>. On peut noter que les bonnes pratiques de préparation font l'objet d'une révision. La finalisation des travaux de l'ANSM est prévue pour 2022.

²⁵ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>

²⁶ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>

Dans le cas d'un médicament à base de plantes, il peut facultativement faire l'objet d'une AMM centralisée (dans les cas où le demandeur estime que la mise sur le marché dans l'ensemble des Etats membres présente un intérêt). Lorsque l'industriel souhaite commercialiser son médicament dans plus d'un État membre, est déclenchée la procédure de reconnaissance mutuelle (pour les médicaments ayant déjà reçu une AMM) ou la procédure décentralisée (pour les médicaments n'ayant pas encore été autorisés).

A défaut, le médicament doit obtenir une AMM selon la procédure nationale (cf. chapitre 4.2.2.3).

Tableau 5 : Les différentes voies réglementaires pour la mise sur le marché d'un médicament à base de plantes au niveau européen

Voie réglementaire	Principales exigences en matière de sécurité et d'efficacité	Dépôt de la demande
Enregistrement en usage traditionnel article 16a(1) de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/24/CE	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun essai clinique ni étude sur la sécurité et l'efficacité ne sont requis tant que des données de sécurité suffisantes et une efficacité plausible sont démontrées. • Implique l'évaluation des données de sécurité et d'efficacité principalement bibliographiques. • Le médicament doit avoir été utilisé pendant au moins 30 ans, dont au moins 15 ans au sein de l'UE. • Le médicament est destiné à être utilisé sans la supervision d'un médecin et ne sont pas administrés par voie injectable. 	Autorité nationale compétente d'un Etat membre pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisée.
AMM en usage médical bien établi Article 10a de la directive 2001/83/CE Règlement (CE) n°726/2004	<ul style="list-style-type: none"> • Littérature scientifique établissant que les substances actives des médicaments ont un usage médical bien établi au sein de l'UE depuis au moins 10 ans, avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable. • Implique l'évaluation des données de sécurité et d'efficacité principalement bibliographiques. 	Autorité nationale compétente d'un Etat membre pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisée. EMA si procédure centralisée.
Application autonome ou application mixte Article 8(3) de la directive 2001/83/CE	<ul style="list-style-type: none"> • Données de sécurité et d'efficacité issues du développement de laboratoire ou d'une combinaison de ses propres études et données bibliographiques. 	Autorité nationale compétente d'un Etat membre pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

Règlement (CE) n°726/2004	• EMA si procédure centralisée.
------------------------------	---------------------------------

Focus sur les documents à fournir pour déposer une demande : le format CTD (Common technical document)

Le format CTD est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM, commun à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

Il définit l'organisation des données de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM indépendamment de la procédure d'enregistrement (à savoir la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée), indépendamment du type d'application (nouvelle entité chimique, générique, etc.). Ce format CTD est également obligatoire quel que soit le type de produit (médicaments chimiques, à base de plantes, homéopathiques, vaccins, etc.)

Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme des modules :

- Module 1 : informations administratives ;
- Module 2 : résumés des données de qualité, de sécurité et d'efficacité ;
- Module 3 : informations détaillées concernant la qualité ;
- Module 4 : informations détaillées concernant la sécurité (non clinique) ;
- Module 5 : informations détaillées concernant l'efficacité (clinique).

4.2.2.2 Le comité des médicaments à base de plantes (HMPC)

Compte tenu des particularités des médicaments à base de plantes, un comité d'experts scientifiques européens dans le domaine des médicaments à base de plantes (HMPC ou *Committee on Herbal Medicinal products*) a été créé au sein de l'EMA. Le HMPC facilite l'harmonisation de l'enregistrement et l'autorisation des médicaments à base de plantes par l'ensemble des Etats membres. Au sein de l'EMA, il est chargé d'établir les monographies communautaires de plantes médicinales et la liste communautaire de préparations ou de substances à base de plantes.

Sur la base de l'avis scientifique du HMPC, une liste de substances, préparations et combinaisons à base de plantes à utiliser dans certains médicaments traditionnels à base de plantes a été établie par la décision 2008/911/CE de la Commission.

■ Monographies communautaires de plantes médicinales

Les monographies communautaires constituent une base de connaissances commune qui facilite l'élaboration d'un dossier d'enregistrement dans tous les Etats membres²⁷. Elles concernent des substances végétales répondant à certaines conditions telles qu'un usage médical d'une durée suffisamment longue au sein de l'Union européenne.

²⁷<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>

Les monographies de l'UE fournissent l'ensemble des informations nécessaires à l'utilisation d'un médicament contenant une substance végétale²⁸ : l'indication thérapeutique du produit à base de plantes, la posologie, la population-cible à laquelle le produit à base de plantes est destiné et les informations relatives à la sécurité, telles que les informations concernant les effets indésirables et les interactions avec d'autres médicaments.

Les monographies constituent la base des informations requises pour chaque médicament, comme le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice. Elles sont publiées avec d'autres documents, notamment un rapport d'évaluation contenant des analyses de toutes les données disponibles concernant l'usage médical de la ou des substances végétales.

Une monographie européenne est utilisée comme référence pour une demande d'AMM (partie d'utilisation médicale bien établie) ou d'enregistrement de médicament traditionnel (partie d'utilisation traditionnelle).

Les monographies définitives sont prises en compte par les États membres lors de l'examen d'une demande. Bien que les États membres ne soient pas obligés de suivre le contenu exact des monographies adoptées par le HMPC, toute décision de dérogation doit être dûment justifiée.

4.2.2.3 Réglementation nationale

Les spécialités pharmaceutiques à base de plantes ne peuvent être commercialisées sans une autorisation délivrée par l'ANSM. Cette autorisation garantit leur qualité, leur innocuité (sécurité) et leur intérêt thérapeutique (efficacité) dans les indications revendiquées.

Un médicament à base de plantes peut être autorisé selon trois modalités. A chaque modalité correspond un dossier de demande dédié. Son contenu varie suivant les caractéristiques de la plante et son ancienneté d'usage.

■ Demande d'AMM sur la base d'un dossier complet

La sécurité et l'efficacité du médicament sont démontrées sur la base d'essais non-cliniques et cliniques (articles R5121 et R5121-25 CSP).

Le format de la demande répond aux exigences de présentation pour les demandes d'AMM standard (format CTD comprenant les 5 modules complets).

Le dossier est dit "complet". Il comporte les données de qualité, de sécurité et d'efficacité issues du développement de laboratoire ou d'une combinaison de ses propres études et de données bibliographiques.

■ Demande d'AMM sur la base de l'usage médical bien établi : dossier bibliographique

Le niveau de sécurité est considéré comme acceptable et l'efficacité est reconnue sur la base de l'usage.

Le demandeur démontre, par référence à une documentation bibliographique appropriée, que la demande porte sur une spécialité dont la ou les substances actives :

- sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans en France, dans l'Union européenne ou dans l'Espace économique européen ;
- présentent une efficacité reconnue ;

²⁸ Au sens de plante ou préparation de plante

- ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Le dossier de soumission simplifié contient les modules 1 à 5 :

- Les modules 1 à 3 sont identiques à ceux déposés pour une demande d'AMM dite "complète" (cas précédent) ;
- Les modules 4 et 5 contiennent une bibliographie scientifique détaillée qui traite des caractéristiques non-cliniques et cliniques basées sur l'usage depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne.

Ces spécialités autorisées sur la base d'un usage médical bien établi peuvent faire l'objet d'une inscription sur le répertoire générique à base de plantes dans les conditions prévues par le décret n°2016-469 du 14 avril 2016.

■ **Demande d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes**

L'efficacité est considérée comme plausible sur la base de la longue utilisation et de l'expérience. La sécurité est documentée sur la base d'un rapport d'expert et de données de sécurité. Le cas échéant des essais supplémentaires peuvent être demandés (articles L5121-14-1 et R5121-107-3 et suivants du CSP).

Cette procédure d'autorisation simplifiée est prévue pour les médicaments qualifiés de "médicaments traditionnels à base de plantes" lorsqu'ils satisfont aux 5 critères cumulatifs suivants :

- avoir des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes conçus et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement ;
- être exclusivement destinés à une administration selon des modalités (voie, dose/concentration et posologie) bien spécifiées ;
- être destinés à une administration par VO, externe et/ou par inhalation ;
- la durée de l'usage traditionnel à des fins médicales est d'au moins 30 ans avant la date de la demande, dont au moins 15 ans dans l'UE ;
- les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes : en particulier, l'innocuité du produit doit être démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament doivent être plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

Le dossier soumis comporte 5 modules. Les informations chimiques et pharmaceutiques (module 3) sont les mêmes que pour les médicaments avec AMM.

Les rapports non-cliniques (module 4) et les rapports cliniques (module 5) sont dits simplifiés. Le demandeur doit fournir :

- des éléments bibliographiques et des rapports d'experts établissant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical depuis au moins 30 ans au moment de la demande, dont au moins 15 ans dans l'UE ou l'Espace économique européen ;
- une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ;
- et le cas échéant les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

■ Cas des AMM antérieures à la directive 2004/24/CE

La directive 2004/24/CE du 31 mars 2004, qui modifie la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, prévoit un régime d'autorisation spécifique pour les médicaments traditionnels à base de plantes sous forme d'enregistrement.

Pour les médicaments traditionnels à base de plantes dont la mise sur le marché a eu lieu avant le 27 avril 2007, une demande devait être déposée à l'Afssaps dans le cadre d'une procédure de validation pour actualiser les dossiers.

A titre transitoire, ces produits pouvaient continuer à être commercialisés jusqu'à la notification éventuelle d'un refus d'enregistrement par l'ANSM.

4.2.2.4 Focus sur la réglementation des plantes et des H.E.

► **Les plantes dans les médicaments à usage humain**

Les plantes utilisées à des fins thérapeutiques sont inscrites à la pharmacopée française.

La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée française est réservée aux pharmaciens (article L4211-1 5° du CSP) avec certaines dérogations établies par décret.

Ainsi, la liste indiquée dans le décret comporte 148 plantes ou parties de plantes médicinales qui, sous la forme que la liste précise dans le décret, peuvent être vendues par des personnes autres que les pharmaciens²⁹.

► **Les H.E. dans les médicaments à usage humain**

Dans la réglementation française, quinze H.E. sont identifiées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif (décret n°2007-1198 du 3 août 2007)³⁰.

Elles sont disponibles uniquement dans le circuit pharmaceutique en raison de leurs propriétés abortives, neurotoxiques (absinthe, thuya, sauge officinale), irritantes (sabine, moutarde), phototoxiques (rue) ou cancérogènes (sassafras) :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.);
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.);
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) ;
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso) ;
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuya koraiensis* Nakai), dits « cèdre feuille » ;
- Hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.);
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- Thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.) ;
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;

²⁹ Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du CSP.

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000019377852/2008-08-27>

³⁰ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913469/#LEGIARTI000006913469

- Sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- Rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

Le décret précise au point 6 : "Sont réservées aux pharmaciens la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;"

Les H.E. qui ne relèvent pas du monopole pharmaceutique

Les H.E. qui ne relèvent pas du monopole pharmaceutique sont en vente libre et distribuées par différents circuits (pharmaciens, magasins spécialisés, etc.). Elles ne doivent pas revendiquer d'allégations thérapeutiques dès lors que leur composition n'est pas garantie au regard de leur effet thérapeutique potentiel.

Contrôle

Le contrôle de la conformité des produits (contaminations microbiennes ou recherche d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, falsifications, conformité des étiquetages ...) relève de l'ANSM, qui peut prendre des mesures de police sanitaire (retrait de produits ou de lots).

Surveillance

La surveillance relève du dispositif de pharmacovigilance qui impose le signalement par les professionnels de santé ou les laboratoires de tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ; les patients peuvent également procéder à une telle déclaration³¹.

A partir de cet inventaire des données disponibles dans le cadre des médicaments à usage humain, les ressources suivantes sont d'intérêt :

- Liste A et liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations ;
- Avis de l'EMA HMPC ;
- Pharmacopée française ;
- Pharmacopée européenne ;
- Médicaments à base de plantes autorisés pour la médecine humaine en France;
- Données de pharmacovigilance.

³¹ <https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable>

4.3 Compléments alimentaires et autres denrées alimentaires pour un usage humain

4.3.1 Définitions

Selon le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ces derniers sont définis comme étant des denrées alimentaires³² dont le but est de compléter le régime alimentaire normal chez l'Homme.

Les compléments alimentaires constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés.

Les compléments alimentaires sont commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Les compléments alimentaires contiennent des nutriments (vitamines ou minéraux), des substances à but nutritionnel ou physiologique ou des plantes et préparations de plantes.

4.3.2 Réglementation

4.3.2.1 Réglementation européenne

Au niveau européen, les compléments alimentaires sont soumis à l'ensemble des dispositions générales du droit alimentaire, mais également aux règles spécifiques définies par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, transposée en droit français par le décret n°2006-352.

L'ajout de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, y compris dans les compléments alimentaires, doit être conforme aux dispositions du règlement (CE) n°1925/2006. Par ailleurs, les compléments alimentaires peuvent contenir d'autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens du règlement (UE) n°2015/2283 relatif aux nouveaux aliments ou autorisés conformément à ce règlement.

Les allégations nutritionnelles et de santé mises en œuvre dans les communications à caractère commercial des compléments alimentaires doivent être conformes aux dispositions du règlement (CE) n°1924/2006. Par ailleurs, le règlement (UE) n°432/2012 établit la liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires. Il convient de noter que de nombreuses demandes d'allégations de santé portant sur des plantes utilisées dans les compléments alimentaires sont en attente d'évaluation auprès de la Commission européenne. Elles peuvent être revendiquées, en conformité avec la réglementation existante, en l'attente d'une évaluation ou d'une modification des conditions d'évaluation.

³² On entend par "denrée alimentaire" toute substance ou produit transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain. Ce terme exclut les aliments pour animaux, les animaux vivants (sauf exception), les médicaments, les cosmétiques, le tabac, les stupéfiants, les substances psychotropes et les contaminants.

Il convient de noter qu'il n'existe pas de liste de plantes harmonisée au niveau européen. Cependant, toute préparation de plante entrant dans la composition d'un complément alimentaire autorisée dans un pays de l'Union européenne est susceptible d'être autorisée pour le même produit en France dans le cadre du principe de reconnaissance mutuelle, conformément à l'article 16 du décret 2006-352.

4.3.2.2 Réglementation nationale et spécificités

Au niveau national, sur la base du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, les dispositions des arrêtés suivants ont été prises pour son application :

- Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires ;
- Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ;
- Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

4.3.2.3 Focus sur la réglementation des plantes et des huiles essentielles

■ Les plantes dans les compléments alimentaires

Au niveau national, l'utilisation des plantes dans les compléments alimentaires et leurs conditions d'emploi sont encadrées par l'arrêté du 24 juin 2014. Cet arrêté a pour objectif de s'assurer de la qualité des préparations de plantes utilisées dans les compléments alimentaires. En complément des articles précisant son champ d'application, l'arrêté contient trois annexes.

L'annexe I de cet arrêté établit une liste positive nationale de plantes. Cette liste n'est toutefois pas exhaustive et se limite aux plantes autorisées dans les compléments alimentaires en France. Par ailleurs, il convient de noter que certaines plantes de l'arrêté peuvent être présentes dans la liste A ou B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation.

Lors de sa publication en 2014, 540 plantes ont été inscrites dans cette liste. En 2019, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a publié une nouvelle liste de 1011 plantes.

Pour certaines plantes, des conditions d'utilisation, comme des restrictions (quantitatives ou qualitatives) ou des avertissements concernant des usages à risque, peuvent être précisées. Par ailleurs, certaines plantes peuvent contenir des nutriments ou des substances à but nutritionnel ou physiologique pour lesquels des teneurs maximales sont applicables conformément à l'arrêté du 9 mai 2006 et à l'arrêté du 26 septembre 2016, respectivement, ainsi qu'aux recommandations sanitaires relatives aux nutriments (DGCCRF, 2019).

L'annexe II de l'arrêté présente les informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes. Il s'agit du dossier qualité de la plante ou de la préparation de plante. Ce dossier est tenu à la disposition des services de contrôle de la DGCCRF.

L'annexe III de l'arrêté présente les informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la sécurité des préparations de plantes.

La responsabilité de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire à base de plantes incombe en premier lieu à son fabricant. Celui-ci est tenu de réaliser une analyse au cas par cas lui permettant d'identifier notamment les dangers potentiels.

■ **Les H.E. dans les compléments alimentaires**

Il convient de noter que l'arrêté du 24 juin 2014 n'autorise expressément aucune H.E. Lors de son entrée en vigueur le 1er janvier 2015, tout complément alimentaire contenant une H.E. devait faire l'objet d'une déclaration auprès de la DGCCRF en application de l'article 16 du décret n°2006-352.

En 2019, la DGCCRF a publié une liste des plantes dont les H.E. sont considérées comme traditionnelles, avec 77 huiles essentielles pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires³³. Il convient de noter que les notions d'organe producteur et de CT ne sont pas précisées dans cette liste.

Un document précisant les recommandations sanitaires pour l'emploi d'H.E. dans les compléments alimentaires a été publié en accompagnement de cette liste³⁴.

■ **Déclaration de mise sur le marché à la DGCCRF**

En tant que denrées alimentaires, les compléments alimentaires ne sont pas des produits soumis à autorisation nécessitant une évaluation des risques a priori, comme les médicaments à usage humain, les médicaments vétérinaires, les produits biocides ou les PPP. L'autorité compétente décisionnaire et gestionnaire pour les compléments alimentaires est la DGCCRF.

La demande de mise sur le marché d'un complément alimentaire se fait uniquement par le biais d'une déclaration à la DGCCRF. L'absence de réponse dans un délai de deux mois après réception du dossier complet de la déclaration vaut enregistrement du produit.

Un refus d'autorisation de commercialisation peut être motivé :

- soit par l'absence des documents et informations permettant d'attester que la plante ou la préparation de plante, ou le produit, sont légalement fabriqués ou commercialisés dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- soit par des éléments scientifiques, délivrés notamment par l'Anses, démontrant que le produit présente un risque pour la santé.

Depuis le 26 avril 2016, la déclaration est envoyée à la DGCCRF au moyen du téléservice dédié, appelé Télicare. La liste des compléments alimentaires déclarés depuis le 26 avril 2016 par le biais de ce service est disponible sur le site de télédéclaration de la DGCCRF.

Dans le cadre de ces déclarations, la DGCCRF peut saisir l'Anses afin d'évaluer les risques relatifs à l'utilisation d'une plante ou préparation de plante dans les compléments alimentaires et proposer des restrictions quantitatives ou qualitatives permettant de garantir la sécurité de

³³https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_HE_janvier2019.pdf

³⁴https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_RS_HE_janvier2019.pdf

son utilisation. De son côté, l'Anses peut également s'autosaisir sur des plantes ou préparations de plantes déjà autorisées et faisant l'objet d'alertes au niveau du dispositif de nutrивigilance ou d'autres dispositifs de surveillances au niveau national ou international.

4.3.3 Le dispositif de nutrивigilance de l'Anses

4.3.3.1 Description du dispositif

La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (2009-879) du 21 juillet 2009 a confié à l'Anses « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ».

L'objectif de ce dispositif de vigilance sanitaire, intégré dans le dispositif de sécurité sanitaire français, est d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement les effets indésirables aigus liés à la consommation de ces denrées alimentaires, afin de recommander la mise en place de mesures correctives ou préventives par les décisionnaires.

Le dispositif national de nutrивigilance repose sur les professionnels de santé (notamment les médecins et les pharmaciens), les fabricants ou distributeurs et les particuliers qui déclarent à l'Anses³⁵ les effets indésirables³⁶ potentiellement en rapport avec la consommation de compléments alimentaires ou, plus largement, des autres aliments visés par la loi.

A l'instar des autres systèmes de vigilance français et compte tenu de l'importance des conséquences en matière de santé et des décisions industrielles qui en découlent, l'analyse de la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrивigilance et l'effet indésirable déclaré doit être réalisée avec une méthode d'analyse appropriée et objective. Cette méthode dite « méthode d'imputabilité de nutrивigilance » estime le degré de causalité, d'un ou de plusieurs produits dans la survenue de l'effet indésirable déclaré, de manière standardisée, permettant d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs.

4.3.3.2 La méthode

La méthode d'imputabilité de nutrивigilance doit permettre d'évaluer de manière objective et reproductible la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrивigilance et l'effet indésirable porté à la connaissance de l'Anses.

Elle est destinée à être appliquée par la mission nutrивigilance de l'Anses et les experts mandatés par l'Agence pour l'analyse des déclarations d'effets indésirables de nutrивigilance.

La méthode d'imputabilité de nutrивigilance permet de déterminer un score d'imputabilité intrinsèque et un score d'imputabilité extrinsèque, indépendants l'un de l'autre.

³⁵ Directement sur le site de l'Anses (www.anses.fr) ou par l'intermédiaire du portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>)

³⁶ Conformément à l'article R1323-3 du CSP, « on entend par effet indésirable une réaction nocive se produisant dans les conditions normales d'emploi d'une denrée alimentaire chez l'homme ou résultant d'une utilisation non conforme à sa destination, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi mentionnées sur son étiquetage ».

Le score d'imputabilité intrinsèque repose sur la combinaison de deux scores, l'un chronologique et l'autre étiologique.

Le score d'imputabilité extrinsèque se base sur les connaissances disponibles dans la littérature scientifique relatives aux effets indésirables de chaque ingrédient des produits analysés.

Cette méthode d'imputabilité est systématiquement appliquée à l'analyse des déclarations d'effets indésirables suffisamment documentées reçues par l'Anses dans le cadre du dispositif de nutrivigilance. Pour chacune de ces déclarations, une expertise collective est réalisée et validée par le GT « Nutrivigilance ». Cette méthode a été actualisée dans le cadre de l'autosaisine n° 2018-SA-0026 dont l'avis est disponible sur le site de l'Anses.

Parmi les nombreux avis publiés depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance, on peut citer les avis suivants :

- Saisine 2017-SA-0215 : Avis relatif à trois cas d'allergie à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche ;
- Saisine 2014-SA-0096 : Risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ;
- Saisine 2012-SA-0200 : Risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus spp.* en contenant ;
- Saisine 2010-SA-0294 : Pertinence des travaux menés par un fournisseur d'ingrédients de compléments alimentaires pour s'assurer de l'innocuité des extraits alcooliques d'Igname (*Dioscorea*) produits.

4.3.4 Les évaluations du GT plantes de l'Anses

4.3.4.1 Historique

Le GT « Plantes » a été créé en 2016 à la suite de l'entrée en vigueur de l'arrêté du 24 juin 2014. Il est rattaché au CES « Nutrition humaine » qui valide les avis relatifs à ces travaux d'expertise.

La mission principale du GT « Plantes » est d'identifier et d'évaluer les plantes ou parties de plante autorisées dans les compléments alimentaires et pouvant présenter des risques pour la santé humaine, lorsque consommées dans les denrées alimentaires.

Dans ce cadre, il peut être saisi par la DGCCRF ou s'autosaisir suite à une alerte sanitaire, notamment en provenance du dispositif de nutrivigilance.

A ce jour, sur la base des travaux du GT « Plantes », l'Anses a publié trois avis correspondant aux plantes suivantes :

- macroalgues, microalgues et plantes halophytes (saisine 2017-SA-0086) ;
- plantes contenant de la berbérine (saisine 2018-SA-0095) ;
- H.E. de Melaleuca (saisine 2018-SA-0096) ;

A ces plantes, on peut ajouter les plantes contenant de la coumarine (saisine 2018-SA-0180).

Ce sont donc près de 85 plantes dont les conditions d'utilisation dans les compléments alimentaires ont été évaluées afin de garantir leur sécurité d'utilisation dans les compléments alimentaires et les autres denrées alimentaires.

4.3.4.2 L'évaluation des plantes et extraits de plantes

Dans le cadre de ces travaux, les experts et rapporteurs du GT « Plantes » utilisent l'ensemble des données disponibles dans la littérature, auprès des Agences sanitaires nationales et internationales et des dispositifs de vigilances. Parmi les rapports scientifiques les plus utilisés dans les travaux du GT, on peut citer les avis scientifiques de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) et les monographies de l'EMA et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les travaux d'expertise présentent de manière exhaustive la caractérisation chimique pour une substance ou botanique pour une plante. En effet, il existe de nombreuses confusions et incertitudes sur les plantes ou parties de plantes utilisées dans les compléments alimentaires.

Les données de PK, pharmacologiques ou de métabolisme sont issues de la littérature scientifique, ainsi que les données toxicologiques lorsqu'il n'existe pas de valeur toxicologique de référence (VTR) pour la substance évaluée. Ces données permettent de déterminer les populations à risques et parfois, un apport maximal recommandé.

S'il existe des études toxicologiques, le CES « valeur sanitaire de référence » peut être sollicité pour proposer, selon la qualité des études utilisées, une VTR ou une valeur toxicologique indicative (VTi).

Les données de vigilance relatives aux effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant la plante ou la préparation à base de plante évaluée sont recensées en collaboration avec le dispositif de nutrivigilance, auprès des centres antipoison (CAP), de la pharmacovigilance, de l'ensemble des dispositifs des pays européens et de l'Efsa, ainsi que sur les sites de la *Food and Drug Administration* (FDA) et de Santé Canada. Des données concernant les interactions médicamenteuses peuvent également être issues de ces dispositifs de vigilance, complétées par une revue de la littérature. Ces données permettent d'appuyer les restrictions qualitatives ou quantitatives proposées ou d'ajouter des avertissements liés à l'utilisation des compléments alimentaires contenant la plante ou préparation de plante.

Dans le cadre des travaux d'expertise, l'ensemble des usages connus de la plante est décrit (alimentaires, compléments alimentaires, médicaments, cosmétiques et autres). Cependant, seule l'exposition par VO est prise en compte dans l'évaluation du risque sanitaire lié à la consommation de compléments alimentaires. Lorsqu'il existe des données de consommation (étude Inca3 par exemple), une estimation de l'exposition est réalisée en comparaison avec la VTR existante. L'évaluation peut alors aboutir à une estimation quantitative du risque.

Il convient de rappeler que les conclusions et les recommandations du GT « Plantes » reprises dans les avis de l'Anses concernent uniquement la sécurité d'emploi de plantes ou parties de plantes pouvant entrer dans la composition d'un complément alimentaire. Ce dernier pouvant contenir de nombreux autres ingrédients.

De plus, les conclusions de l'Anses constituent des éléments scientifiques qui peuvent être pris en compte par la DGCCRF, autorité compétente pour modifier ou retirer du marché les compléments alimentaires.

A partir de cet inventaire des données disponibles dans le cadre des compléments alimentaires et autres denrées alimentaires pour un usage humain, les ressources suivantes sont d'intérêt :

- Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ;
- Listes des plantes dont les H.E. qui sont considérées comme traditionnelles de la DGCCRF publiées en 2019 ;
- Avis Anses du GT « Plantes » ;
- Données de nutrivigilance

4.4 Produits phytosanitaires, matières fertilisantes et biocides

Concernant ces différents types des produits, différentes réglementations existent avec des échelles variées entre les niveaux national et européen.

4.4.1 Produits phytosanitaires

4.4.1.1 Réglementation pour les produits phytosanitaires

4.4.1.1.1 Niveau européen

La mise sur le marché des produits phytosanitaires en Europe se déroule selon plusieurs étapes. Dans un premier temps, la SA qui entre dans la composition d'un ou plusieurs produits doit être approuvée en Europe selon le règlement (CE) n°1107/2009. Dans un second temps, des LMR de cette SA doivent être définies pour chaque denrée alimentaire selon le règlement (CE) n°396/2005. Après approbation de la SA et adoption des LMR, des AMM peuvent être accordées aux PPP qui la contiennent. Une liste des produits d'origine végétale entrant dans l'alimentation humaine usuelle est disponible en annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005.

Le règlement (CE) n°1107/2009 distingue 3 catégories de substances qui peuvent être autorisées pour des durées différentes : les substances actives classiques, les substances dites à faibles risques et les substances de base. Des plantes et extraits de plantes sont retrouvés dans chacune de ces catégories.

■ Substances à faible risque

Une SA n'est pas considérée comme une SA à faible risque si, elle est ou doit être classée dans au moins une des catégories suivantes : cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction, produits chimiques sensibilisants, très toxique ou toxique, explosive, corrosive. L'article 22 du règlement (CE) n°1107/2009 précise qu'une substance ne peut pas être considérée comme une SA à faible risque si :

- elle est persistante (durée de demi-vie dans le sol supérieure à soixante jours) ;
- le facteur de bioconcentration est supérieur à 100 ;
- elle est suspectée être un perturbateur endocrinien ou elle a des effets neurotoxiques ou immunotoxiques.

En 2021, 23 substances remplissent ces critères. Parmi elles, on retrouve quelques plantes (extraits de thé, d'ail...), beaucoup de microorganismes et une série de substances en cours d'approbation (ces substances sont présumées entrer dans cette catégorie). Ces substances sont approuvées pour une période n'excédant pas 15 ans.

■ Substances de base

Ces substances sont définies comme étant des « substances, principalement non utilisées comme des PPP, mais qui sont utiles pour la protection des végétaux et dont l'intérêt économique pour faire approuver ces substances peut être limité ». Elles sont approuvées

pour une durée illimitée. Sont retrouvés, par exemple, le sucre, le petit lait, le vinaigre, la bière et des plantes telles que la prêle, la moutarde, l'huile de tournesol, l'ortie, l'oignon.

4.4.1.1.2 Niveau national : substances dites de biocontrôle et préparations naturelles peu préoccupantes à usage phytosanitaire

La notion de biocontrôle est nationale ; elle a été introduite en octobre 2014 par la loi d'avenir pour l'agriculture qui modifie le code rural et de la pêche maritime (article L. 253-6 modifié) (extrait) : « Le plan (plan d'action national fixant des objectifs en vue de réduire les risques et les effets de l'utilisation des PPP ou ecophyto) prévoit des mesures tendant au développement des produits de biocontrôle, qui sont des agents et produits utilisant des mécanismes naturels dans le cadre de la lutte intégrée contre les ennemis des cultures. Ils comprennent en particulier :

- 1° Les macro-organismes ;
- 2° Les PPP comprenant des micro-organismes, des médiateurs chimiques comme les phéromones et les kairomones et des substances naturelles d'origine végétale, animale ou minérale. »

L'article L.253-1 du code rural et de la pêche maritime introduit lui la notion de « préparation naturelle peu préoccupante », composée exclusivement, soit de substances de base au sens de l'article 23 du règlement (CE) n°1107/2009 (pas d'AMM), soit de substances naturelles à usage biostimulant (matière fertilisante).

Le décret n° 2009-792 introduit la notion de préparations naturelles peu préoccupantes à usage phytopharmaceutique et établit les dispositions pour leur mise sur le marché. Ainsi, ce texte définit une “préparation naturelle peu préoccupante”, comme toute préparation satisfaisant aux deux conditions suivantes : être élaborée exclusivement à partir d'un ou plusieurs éléments naturels non génétiquement modifiés et être obtenue par un procédé accessible à tout utilisateur final.

Toute une série de mesures existent en France pour favoriser la mise sur le marché de ces produits s'ils sont efficaces et sans risque : taxe réduite, dépôts sans notification, priorisation...

4.4.1.2 Documents d'évaluation

4.4.1.2.1 Règlement n°283/2013 et n°284/2013

Le règlement (EU) n°283/2013 précise les données requises par le règlement (CE) n°1107/2009 dans le cas des substances actives, et son Annexe IV précise les méthodes officielles qui doivent être suivies pour satisfaire ces exigences. Le règlement (EU) n°284/2013 précise les données requises par le règlement (CE) n°1107/2009 dans le cas des préparations contenant ces substances. Les exigences peuvent être différentes suivant le type de substances (microorganismes, phéromones, etc.)

4.4.1.2.2 Document-guide pour les extraits de plante

Au niveau européen, le document guide pour les extraits de plantes (SANCO/10472/2003) précise que pour ces extraits, les dangers et l'exposition sont à identifier de façon classique mais que des argumentations et l'étude de la littérature voire d'autres législations peuvent être soumis à la place des études.

Ce document guide définit 3 groupes de plantes :

- Groupe 1 : les substances connues pour n'avoir aucun effet notable sur la santé (ce sont les plantes de qualité alimentaire) et pour lesquelles une évaluation très simplifiée sera suffisante ;
- Groupe 2 : les substances pouvant contenir un composant connu (ex : huile d'orange contenant du D-limonène) ayant des propriétés toxicologiques déjà identifiées ;
- Groupe 3 : les substances n'appartenant pas à l'une des 2 catégories précédentes, et pour lesquelles une identification et une caractérisation complète du risque devrait être requise. Les composants non connus et présents en quantité significative (plus de 10% de l'extrait) devront être identifiés et une évaluation complète du risque devra ensuite être conduite.

On distinguera alors les composants identifiés et connus pour n'être pas pertinents d'un point de vue toxicologique, les composants connus ayant des propriétés toxicologiques identifiées, et les autres composants qui devront être identifiés et quantifiés dans l'extrait. Après identification du composant, des études permettant la caractérisation du danger devront être soumises en vue de l'établissement de VTR. Des extrapolations (*read across*) et l'utilisation de modèle *in silico*, par exemple de type QSAR, ou des approches de type TTC (*Toxicological Threshold Concern*) peuvent, dans certains cas, être envisagées.

Concernant l'évaluation de l'exposition, des données devront être fournies. Dans certains cas, il est possible de comparer l'exposition aux historiques d'utilisation ou de consommation, par exemple, en comparant l'exposition liée au traitement par rapport à l'exposition naturelle et donc de s'affranchir de données toxicologiques détaillées.

4.4.1.2.3 Document guide sur les critères pour l'inclusion des substances actives à l'annexe IV du règlement (CE) n°396/2005

Ce document permettant à une substance d'être exemptée de LMR n'est pas adapté aux extraits de plantes en général. En effet, il détermine quelles substances peuvent être incluses à l'annexe IV du règlement (CE) n°396/2005, c'est-à-dire les substances pour lesquelles il n'est pas nécessaire de fixer une LMR (Annexe 8).

Il s'agit :

- des substances de base ;
- des aliments ;
- des substances pour lesquelles il n'y a pas de préoccupation toxicologiques (aucune préoccupation, aucun classement) ;
- des substances pour lesquelles une exposition au traitement sera inférieure à une exposition naturelle si l'exposition naturelle est habituelle et chronique ;
- des substances pour lesquelles la démonstration d'une absence absolue d'exposition est disponible quel que soit l'usage.

Dans tous les autres cas, une LMR est fixée selon le règlement (CE) n°396/2005 pour une SA donnée pour l'ensemble des denrées avec une limite de quantification fixée par défaut à 0,01 mg/kg.

4.4.2 Matières fertilisantes

En France, la mise sur le marché et l'utilisation des matières fertilisantes, dites biostimulantes, sont subordonnées à l'obtention d'une AMM, délivrée selon les conditions de l'article L. 255-7 du code rural et de la pêche maritime, c'est-à-dire à l'issue d'une évaluation qui, dans les conditions d'emploi prescrites, révèle l'absence d'effet nocif sur la santé humaine, sur la santé animale et sur l'environnement, ainsi que l'efficacité à l'égard des végétaux et produits végétaux ou des sols.

Au niveau européen, le règlement (UE) n°2019/1009 donne un cadre à ces matières en leur attribuant une définition liée à leur(s) fonction(s) et en les intégrant dans la famille des matières fertilisantes : « un biostimulant des végétaux est un produit qui stimule les processus de nutrition des végétaux indépendamment des éléments nutritifs qu'il contient, dans le seul but d'améliorer une ou plusieurs des caractéristiques suivantes des végétaux ou de leur rhizosphère»

Ce nouveau règlement (UE) n°2019/1009 sera d'application le 16 Juillet 2022.

Par ailleurs, les préparations naturelles peu préoccupantes (PNPP) sont définies à l'article L.253-1 du code rural et de la pêche maritime. Une PNPP est composée exclusivement soit de substances de base, au sens de l'article 23 du règlement (CE) n°1107/2009, soit de substances naturelles à usage biostimulant (SNUB). Les PNPP sont obtenues par un procédé accessible à tout utilisateur final.

Les SNUB sont définies dans le cadre de la réglementation applicable au niveau national. Conformément au point 4° de l'article L. 255-5 du code rural et de la pêche maritime, les SNUB sont dispensées d'une AMM. Toutefois, elles sont soumises à une procédure d'autorisation et d'évaluation, dont les modalités sont fixées à l'article D. 255-30-1 du code rural et de la pêche maritime.

Le décret d'application n° 2019-329 du 16 avril 2019 précise la procédure et les conditions d'autorisation des SNUB et des PNPP en contenant. Ainsi, une SNUB est autorisée, le cas échéant avec des prescriptions particulières d'utilisation, par son inscription sur une liste publiée par arrêté du ministre chargé de l'agriculture, lorsque :

- elle est d'origine végétale, animale (à l'exclusion des micro-organismes), ou minérale, et elle n'est pas génétiquement modifiée ;
- elle est obtenue par un procédé accessible à tout utilisateur final, correspondant à une absence de traitement ou à un traitement reposant exclusivement sur des moyens manuels, mécaniques ou gravitationnels, la dissolution dans l'eau ou dans l'alcool, la flottation, l'extraction par l'eau ou par l'alcool, la distillation à la vapeur ou le chauffage uniquement pour éliminer l'eau ;
- à l'exception des cas où la substance est mentionnée à l'article D. 4211-11 du CSP, elle a fait l'objet d'une évaluation par l'Anses qui s'assure de l'absence d'effet nocif sur la santé humaine, sur la santé animale et sur l'environnement.

L'arrêté du 27 avril 2016 établissant la liste des SNUB autorise en tant que substances naturelles à usage biostimulant les plantes ou parties de plantes mentionnées à l'article D. 4211-11 du CSP, sous la forme dans laquelle elles y sont inscrites ou lorsqu'elles résultent d'un procédé accessible à tout utilisateur final au sens de l'article D. 255-30-1 du code rural et de la pêche maritime, tel que décrit ci-dessus.

Le décret du 16 avril 2019 prévoit qu'un arrêté du ministre chargé de l'agriculture peut préciser les critères de cette évaluation et introduit l'exemption d'évaluation par l'Anses des SNUB issues de parties consommables de plantes utilisées en alimentation animale ou humaine lorsqu'elles entrent dans la composition d'une PNPP conforme à un cahier des charges approuvé en application du point 3 de l'article L. 255-5 du code rural et de la pêche maritime.

Enfin, l'arrêté du 14 juin 2021 définit le cahier des charges à respecter pour la fabrication, la commercialisation et l'utilisation des PNPP.

L'article R. 255-29 du code rural et de la pêche maritime précise que le cahier des charges mentionné au point 3 de l'article L. 255-5 est approuvé par arrêté du ministre chargé de l'agriculture, après avis de l'Anses.

4.4.3 Produits biocides

La mise sur le marché des substances et produits biocides en Europe est encadrée par le règlement (UE) n°528/2012. Afin d'encourager l'utilisation de produits alternatifs qui présentent des caractéristiques plus favorables pour l'environnement ou la santé humaine ou animale que les molécules synthétiques, une procédure simplifiée d'autorisation pour de tels produits biocides est prévue par cette réglementation. Pour pouvoir prétendre à la procédure simplifiée, le produit biocide doit contenir une ou plusieurs substances figurant à l'annexe I du règlement, ne pas contenir de substance préoccupante ni de nanomatériau, être suffisamment efficace, et ne pas nécessiter de matériel de protection individuelle pour sa manipulation et son utilisation. La liste des substances actives de l'annexe I inclut des substances recensées comme présentant un risque faible conformément à l'annexe IV du règlement (CE) n°1907/2006 ou à l'annexe I ou I A de la directive 98/8/C, des substances recensées en tant qu'additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1333/2008, des phéromones et d'autres substances considérées comme ayant une toxicité faible, telles que les acides faibles, les alcools et les huiles végétales utilisées dans les cosmétiques et l'alimentation. Il n'y a pas de catégorie spécifique pour les extraits de plantes qui peuvent, ou non, faire partie des substances actives de l'annexe I (Annexe 9).

A partir de cet inventaire des données disponibles dans le cadre des matières fertilisantes, biocides et PPP, les ressources suivantes sont d'intérêt :

- **Liste des produits d'origine végétale (ou animale) entrant dans l'alimentation humaine usuelle : annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005 ;**
- **Evaluations de l'EFSA des substances actives ;**

4.5 Additifs pour alimentation animale

4.5.1 Définitions

Selon le règlement (CE) n°1831/2003, on entend par additifs pour l'alimentation animale : « Des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémelanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions suivantes :

- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;
- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;
- Avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;
- Répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;
- Avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;
- Avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ;
- Avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique. »

Il existe 5 catégories d'additifs pour l'alimentation animale selon leurs fonctions et leurs propriétés :

- Additifs technologiques : toutes les substances ajoutées aux aliments pour animaux à des fins technologiques ;
- Additifs sensoriels : toutes les substances qui, ajoutées à l'alimentation animale, améliorent ou modifient les propriétés organoleptiques des aliments pour animaux ou les caractéristiques visuelles des denrées alimentaires issues d'animaux ;
- Additifs nutritionnels ;
- Additifs zootechniques : tous les additifs utilisés pour influencer favorablement les performances des animaux en bonne santé ou l'environnement ;
- Coccidiostatiques et histomonostatiques.

4.5.2 Réglementation européenne

Le règlement (CE) n°1831/2003 régit les conditions d'autorisation et d'utilisation des additifs en alimentation animale dans toute l'Union européenne. Tout additif doit faire l'objet d'une autorisation de la Commission européenne avant sa commercialisation. L'autorisation repose sur une évaluation préalable par l'Efsa.

Le dossier de demande d'autorisation doit contenir, entre autres :

- Identification de l'additif ;
- Efficacité dans la ou les fonctions qu'il revendique ;
- Risques pour l'animal qui le consomme, le consommateur de denrées produites par l'animal, l'utilisateur qui le manipule et l'environnement.

La liste des additifs autorisés est disponible sur le registre des additifs autorisés de la Commission européenne. L'annexe I recense les autorisations en vigueur et l'annexe II les autorisations sur le point d'être retirées.

Ce règlement couvre l'ensemble des additifs, dont les extraits de plantes.

Ce règlement prévoyait le dépôt de dossiers d'autorisation pour tous les additifs présents sur le marché. Ce processus a commencé en 2010 et devrait être finalisé en 2026. Actuellement, 160 dossiers d'extraits de plantes et plus de 600 dossiers d'additifs « chimiquement définis » sont en cours de ré-autorisation.

4.5.3 Evaluation

L'évaluation scientifique menée par l'Efsa doit démontrer que l'additif n'a aucun effet néfaste aux doses d'utilisation sur la santé animale et humaine ni sur l'environnement. Le groupe *Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)* de l'Efsa est en charge d'émettre les avis scientifiques relatifs à la sécurité et/ou à l'efficacité des produits ou substances utilisées dans l'alimentation animale.

4.5.3.1 Références réglementaires

Le règlement (CE) n°1831/2003 prévoit que l'Efsa définitisse des lignes directrices pour l'autorisation des additifs pour l'alimentation animale. Les guides ci-dessous ont été publiés par l'Efsa et sont disponibles sur son site internet :

- *Guidance on the identity and characterization of feed additive characterization*, Efsa 2017³⁷
- *Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms*, Efsa 2018³⁸
- *Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the target species*, Efsa 2017³⁹
- *Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the consumer*, Efsa 2017⁴⁰
- *Guidance on the assessment of the efficacy of feed additives*, Efsa 2018⁴¹
- *Guidance on user safety*, Efsa 2012⁴²
- *Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the environment*, Efsa 2019⁴³

Ces guides sont régulièrement mis à jour.

³⁷ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5023>

³⁸ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5206>

³⁹ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5021>

⁴⁰ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5022>

⁴¹ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5274>

⁴² <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2539>

⁴³ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1595>

4.5.3.2 Guides pour l'évaluation des plantes et extraits de plantes

Des guides ont été spécifiquement rédigés par l'Efsa pour l'évaluation des plantes et préparations à base de plantes :

- *Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements*, Efsa 2009⁴⁴
- *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements*, Efsa, 2012⁴⁵

4.5.3.3 Evaluation du dossier qualité

Le dossier analytique de l'extrait de plante qui doit être fourni dans le dossier de demande d'autorisation a un niveau d'exigence identique à celui du médicament vétérinaire. La composition et la caractérisation de l'extrait et des substances actives doivent être les plus précises possible, le but étant d'évaluer le risque lié à la présence d'éventuels composés toxiques.

4.5.3.4 Evaluation de l'innocuité pour le consommateur

La démarche pour l'évaluation de l'innocuité des additifs pour le consommateur est la même que celle des médicaments vétérinaires, si ce n'est qu'il n'y a pas d'étude de déplétion pour les additifs. Pour les additifs, il y a une étude qui permet de caractériser les résidus mais uniquement à la fin de l'administration. Cette évaluation doit permettre d'évaluer le potentiel毒ique des substances et de déterminer un niveau d'exposition acceptable pour l'Homme. Selon l'Efsa, les études ci-dessous doivent permettre de déterminer une DSE :

- Génotoxicité (Efsa 2011a): études *in vitro*, qui peuvent être complétées par des études *in vivo* en cas de résultat(s) positif(s) :
 - Test d'Ames (OCDE 471)
 - Test du micronoyau (OCDE 487) ;
- Toxicité subchronique (Efsa 2009a) : études 90 jours par VO chez une espèce rongeur (OCDE 408) ou non rongeur (OCDE 409) ;

Si nécessaire, des études de toxicité chronique et/ou de toxicité sur la reproduction et la fertilité et/ou des études de cancérogenèse.

Sur la base de la plus faible DSE observée (généralement dans l'étude de toxicité subchronique), une DJA est calculée.

La seconde étape est l'étude ADME (lorsqu'elle est requise) et l'exposition potentielle à des résidus. Cette évaluation se base sur les résidus mesurés lors des études réalisées ou des données disponibles dans la littérature :

- Etudes ADME : études radiomarquées *in vivo* sur espèces cibles et sur animaux de laboratoire ou études *in vitro* ;

⁴⁴ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1249>

⁴⁵ <https://efsajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2663>

- Etudes de résidus : étude radiomarquée avec caractérisation des résidus totaux (RT) et du RM sur des échantillons prélevés à la fin de la période d'administration.

Ces études doivent permettre de conclure sur la métabolisation (vitesse et comparaison entre les différentes espèces) et sur les métabolites formés (ratio RM/RT). Cette approche est difficilement applicable aux produits d'origine naturelle.

L'exposition des consommateurs est évaluée sur la base de l'*«Efsa Comprehensive database on food consumption at individual levels»* et de l'estimation des teneurs en résidus dans les denrées animales.

La DJA calculée est ensuite comparée à l'exposition des consommateurs en résidus. Si cette consommation est inférieure à la DJA avec une marge de sécurité suffisante, l'additif sera considéré comme sûr d'utilisation pour le consommateur. Si la marge de sécurité est insuffisante ou si la consommation est supérieure à la DJA, deux options sont possibles. La première, qui est la détermination de LMR et d'un temps d'attente, n'est jamais utilisée pour les additifs. La seconde option est d'abaisser les teneurs maximales dans l'aliment.

4.5.3.5 Exemptions et allégements possibles pour l'innocuité pour le consommateur

La base des exemptions est l'alimentarité d'une plante ou d'une substance au travers de l'alimentation humaine ou de sa consommation par les additifs déjà sur le marché ou au travers du régime alimentaire des animaux.

Des exemptions de fournir des études s'appliquent si :

- l'additif est autorisé en alimentation humaine et qu'aucune DJA n'a été déterminée ;
- ou si l'additif fait partie du régime alimentaire humain sans aucune restriction.

La condition pour utiliser ces exemptions est de vérifier que le métabolisme des substances chez les espèces cibles est similaire à celui des animaux de laboratoire et de l'Homme. Pour cela, il est possible d'utiliser des données bibliographiques ou de fournir une étude *in vitro* de comparaison du métabolisme notamment sur des cultures ou fractions cellulaires hépatiques de rats ou de l'espèce cible.

- ou si l'additif n'est pas absorbé par VO.

Pour utiliser cette exemption, il est nécessaire de prouver une absorption non significative, par la fourniture de données bibliographiques.

- ou si les substances naturellement présentes dans l'alimentation humaine ou animale à des concentrations significatives.

Dans le cas des additifs autorisés en alimentation humaine et pour lesquels une DJA a été déterminée ou pour lesquels il existe un risque d'augmentation de la consommation de cette substance au travers des résidus présents dans les denrées d'origine animale, des études de résidus sont nécessaires. Sur la base des concentrations mesurées, l'exposition du consommateur est alors estimée et comparée à la DJA.

4.5.3.6 Tolérance pour les espèces cibles

La DSE pour l'animal peut être déterminée sur la base :

- d'études de toxicité réalisées sur l'animal ou sur la base des données bibliographiques. Il est possible d'extrapoler une dose maximale pour l'animal de destination en appliquant un facteur de sécurité aux DSE des études retenues. Il est ensuite possible de déterminer des concentrations maximales dans l'aliment en rapportant cette dose au poids de l'animal et à sa consommation d'aliment ;
- ou d'études de tolérance avec des doses multiples sur une durée généralement de 42 jours en fonction des différentes espèces. Les paramètres suivis dépendent des doses ;
- ou de l'approche dite « basée sur les composants » (component-based approach) ;

A partir de cet inventaire des données disponibles dans le cadre des additifs pour l'alimentation animale, les ressources suivantes sont d'intérêt :

- **Registre des additifs autorisés de la Commission européenne ;**
- **Avis de l'Efsa FEEDAP.**

4.6 Autres réglementations et lignes directrices

■ Substances aromatisantes

L'évaluation des risques associés aux substances aromatisantes est réalisée par le groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les arômes (FAF) de l'Efsa. Une évaluation de toutes les substances déjà commercialisées a déjà été réalisée par groupes chimiques. La liste des substances aromatisantes autorisées a été établie en 2012 par la Commission européenne à partir de ces évaluations de l'Efsa. La liste des substances aromatisantes autorisées dans les aliments est disponible dans le règlement d'exécution (UE) n°872/2012.

■ *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals (REACH)*

Le règlement européen n°1907/2006 REACH prévoit l'obligation d'enregistrement des substances chimiques par les fabricants et importateurs en Europe, sous condition de tonnage, auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Le règlement REACH est complété par un règlement sur la classification, l'étiquetage et l'emballage (CLP)

Sur le site internet de l'ECHA⁴⁶, le statut de chaque substance est disponible, (pré-enregistrement, enregistrement ou exemption d'enregistrement), ainsi que sa classification selon le règlement CLP. Pour les substances enregistrées, les données d'enregistrement sont disponibles dont des données toxicologiques et les rapports d'évaluation.

■ Monographies de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'OMS a publié de 1999 à 2009 des monographies sur les plantes médicinales les plus utilisées. Ces monographies visent à fournir des informations scientifiques sur l'innocuité, l'efficacité et le contrôle qualité. Ces monographies ne sont pas des monographies de la pharmacopée mais des références scientifiques complètes pour les autorités de réglementation des médicaments et pour les professionnels de la santé.

■ European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

L'ESCOP qui regroupe les associations nationales de phytothérapie a publié des monographies de plantes. Elle dispose d'un comité scientifique composé d'experts européens qui réalise une revue des données scientifiques disponibles sur l'innocuité et la pharmacologie des plantes.

■ Rapports de l'Efsa- Novel foods and food allergens (NDA)

Les nouveaux aliments sont les aliments n'ayant pas été consommés de manière significative en Europe avant mai 1997, ils sont définis dans le règlement (UE) n°2015/2283. L'Efsa est en charge de l'évaluation de la sécurité des nouveaux aliments sur demande de la Commission européenne. Un catalogue est disponible sur le site de la Commission européenne pour connaître le statut des aliments⁴⁷. Les évaluations de ces nouveaux aliments sont disponibles sur le site de l'Efsa.

⁴⁶ <https://www.echa.europa.eu/fr/>

⁴⁷ https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm#

Le groupe scientifique sur la nutrition, les nouveaux aliments et les allergènes alimentaires (NDA) de l'Efsa est responsable des questions liées à la nutrition humaine, aux nouveaux aliments, aux sources de nutriments ajoutés aux aliments, aux aliments destinés à des groupes particuliers tels que les nourrissons, aux allégations de santé portant sur des produits alimentaires, aux valeurs nutritionnelles de référence et aux allergies alimentaires. Les avis scientifiques de ce groupe sont disponibles sur le site de l'Efsa.

■ **Données du *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA)**

Le JECFA est un comité international d'experts scientifiques. Ce comité est administré conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'OMS. Initialement créé pour évaluer les additifs alimentaires, le JECFA évalue également les contaminants, les toxines naturelles et les résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées de consommation issues d'animaux. Les avis scientifiques du JECFA sont disponibles sur son site internet.

En résumé, voici la liste de l'ensemble des ressources d'intérêt utilisées pour documenter l'évaluation préliminaire qui sera menée sur les plantes et/ou préparations utilisés en phytothérapie et aromathérapie pour les animaux producteurs de denrées alimentaires:

- Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les LMR dans les aliments d'origine animale ;
- Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement, pharmacopée française ;
- Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu, pharmacopée française ;
- Avis de l'EMA HMPC ;
- Pharmacopée française ;
- Pharmacopée européenne ;
- AMM en France ;
- Données de pharmacovigilance ;
- Arrêté du 24/06/2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ;
- Listes des plantes dont les huiles essentielles qui sont considérées comme traditionnelles, DGCCRF 2019 ;
- Rapports et avis de l'Anses ;
- Données de nutrivigilance ;
- Liste des produits d'origine végétale (ou animale) entrant dans l'alimentation humaine usuelle : annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005;
- Evaluation de l'Efsa des substances actives ;
- Registre des additifs autorisés de la Commission européenne ;
- Avis de l'Efsa FEEDAP ;
- Règlement (UE) n°872/2012 sur la liste des substances aromatisantes autorisées dans les aliments ;
- Site internet de l'ECHA ;
- Monographies sur les plantes médicinales de l'OMS ;
- Monographies de l'ESCOP ;
- Catalogue de l'Efsa sur les nouveaux aliments ;
- Avis de l'Efsa NDA ;
- Avis du JECFA

5 Proposition d'une méthodologie d'évaluation du risque consommateur pour les médicaments vétérinaires à base de plantes

L'objectif de ce rapport est de proposer une approche adaptée aux spécificités des plantes, préparations de plantes et/ou H.E., et à leurs usages traditionnels à la différence de l'approche LMR en vigueur.

L'approche proposée reprend les notions qui permettent de conclure « aucune LMR n'est requise » pour des substances lors de l'approche LMR (cf. règlement (UE) n°2018/782). L'approche a été élaborée suite au travail sur les plantes et leurs préparations retenues dans l'évaluation préliminaire des risques pour le consommateur (cf. partie 6).

Le but est de classer chaque plante, préparation de plantes et/ou H.E. dans l'une des 3 catégories suivantes :

- Préparation utilisable en médecine vétérinaire sans risque pour le consommateur ;
- Préparation potentiellement préoccupante pour le consommateur sur la base des données disponibles et donc à l'heure actuelle non utilisable. ;
- Préparation non utilisable en médecine vétérinaire car existence d'un risque pour le consommateur.

Pour ce faire, un arbre décisionnel est proposé. Il a été construit et doit être renseigné sur la base de la méthodologie expliquée ci-dessous.

5.1 Méthodologie

L'approche est globale, c'est-à-dire avec la prise en compte de l'ensemble des données disponibles sur les plantes, préparations de plantes et/ou H.E. telles qu'utilisées chez l'animal. Il faut donc connaître, a minima, ce qui est utilisé (partie de plante, préparation) et comment cela est administré (mode/voie d'administration, posologie). C'est pourquoi cette méthodologie ne peut s'appliquer qu'aux plantes, préparations de plantes et/ou H.E. d'usage traditionnel pour lesquelles ces informations sont connues.

Le terme « préparation de plante » habituellement utilisé pour des plantes soumises à des traitements tels que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation sera utilisé dans le texte et l'arbre décisionnel pour une lecture plus facile et en remplacement de « plantes, préparations de plantes et/ou H.E. ».

Au regard de ses spécificités en termes de composition, l'H.E. doit faire l'objet d'une évaluation distincte de la plante employée pour son obtention.

5.1.1 Recherche des données

Les données utilisées proviennent de différentes organisations nationales (ANSM – dont pharmacopée française, Anses, ...), européennes (EMA, Efsa, REACH, pharmacopée, ...), voire internationales (JECFA, JMPR⁴⁸, OMS, ...). Pour compléter et/ou actualiser ces données, des recherches bibliographiques peuvent être nécessaires. La liste des différents règlements, organisations et sources recommandées ainsi que les données à rechercher sont indiquées ci-dessous.

Au niveau réglementaire :

- Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (Annexe 1) ;
- Règlement (UE) n°2018/62 de la Commission du 17 janvier 2018 - remplaçant l'annexe I du règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil. (Annexe 1) ;
- Règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission du 1^{er} octobre 2012 portant adoption de la liste de substances aromatisantes prévue par le règlement (CE) n°2232/96 du Parlement européen et du Conseil, introduction de ladite liste dans l'annexe I du règlement (CE) n°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil et abrogation du règlement (CE) n°1565/2000 de la Commission et de la décision 1999/217/CE de la Commission ;
- Liste des produits d'origine végétale (ou animale) entrant dans l'alimentation humaine usuelle : annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005;
- Règlement (CE) n°1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux (Annexe 1) ;
- Arrêté du 24/06/2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

Avis d'Agences :

- Avis de l'EMA HMPC ;
- Avis de l'Efsa FEEDAP ;
- Avis de l'Efsa NDA.
- Rapports et avis de l'Anses
 - Avis du JECFA ;
 - Evaluation de l'Efsa des substances actives des pesticides.
- Avis du *Scientific committee on food* (SCF) de la Commission européenne

Autres ressources :

- Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement, pharmacopée française ;
- Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu, pharmacopée française ;
- Monographies de la Ph. Eur. et de la pharmacopée française ;

⁴⁸ Réunion conjointe FAO-OMS d'experts des résidus de pesticides

- AMM en France;
- Normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) ;
- Monographies sur les plantes médicinales de l'OMS ;
- Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles, DGCCRF 2019 ;
- Données par substances sur le site internet de l'ECHA
- Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR)
 - Efsa
 - Registre des additifs autorisés de la Commission européenne
 - Monographies de l'ESCOP
 - Catalogue de la Commission européenne sur les nouveaux aliments
- Données de pharmacovigilance et de nutrividéillance
- Livres et thèse :
 - Livre “*Essentiel Oil Safety. A guide for Health Care Professionals*” de R. Tisserand et R. Young;
 - Livre “*Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales*” de J. Bruneton ;
 - Thèse « Aromathérapie vétérinaire : établissement du profil toxicologique en vue d'une évaluation du danger pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale » de Céline Guilbaut (ENVN).

Les différentes données recherchées de façon systématique car nécessaires à l'évaluation sont :

- La composition de la plante, préparation de plante ou de l'H.E. de CT déterminé ;
- Utilisation chez les animaux et/ou chez l'Homme ;
- DJA ou autres VTR pertinentes par rapport à la problématique des résidus dans les denrées alimentaires ;
- Données toxicologiques ;
- Données de nutrividéillance ;
- Données d'ADME chez l'animal de laboratoire, l'animal producteur de denrées ou chez l'Homme ;
- Données d'exposition du consommateur ;
- D'autres listes officielles peuvent être consultées au cas par cas.

5.1.2 Données générales, usages et composition

En tout premier lieu, il est important de définir la préparation de plante sur laquelle portera l'évaluation. Toutes les données et conclusions porteront sur cette préparation de plante et ne seront pas systématiquement extrapolables à une autre préparation de la même plante.

Il est nécessaire de s'assurer que la préparation de plante correspond bien à un usage traditionnel (*cf. 2.1*), tel que défini par la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Article 16 quater 1c)).

Un certain nombre de règlements européens doivent être consultés. Si la préparation de plante est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, son usage est autorisé chez les animaux producteurs de denrées selon les dispositions indiquées. Les informations indiquées dans la colonne « autres dispositions (conformément à l'article 14 du paragraphe 7 du règlement (CE) n°470/2009) » doivent être vérifiées. Ces informations peuvent limiter l'usage en médecine vétérinaire (voie d'administration, restriction à l'usage homéopathique...). Si ces dispositions sont restrictives, il faut poursuivre l'évaluation. Par exemple, l'inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 « uniquement pour un usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon la pharmacopée homéopathique à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci » ne permet pas l'usage de la préparation de plante en médecine vétérinaire dans le cadre de la phytothérapie. On remarquera que l'inscription au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010, qui interdit strictement l'usage chez les animaux producteurs de denrées, selon le règlement (CE) n°470/2009, ne concerne actuellement, pour les plantes, que le genre *Aristolochia* et l'ensemble de ses préparations.

Dans un second temps, il est nécessaire de vérifier si la préparation de plante fait partie des « nutriments essentiels ou des constituants normaux de l'alimentation humaine ou animale » sans restriction connue (cf. règlement (UE) n°2018/782). Pour cela une liste exhaustive des plantes présentes dans l'alimentation humaine usuelle existe (annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005). Cette liste est utilisée lors de l'évaluation des produits phytosanitaires. Il n'y a pas de liste officielle à laquelle se référer pour savoir si une préparation de plante fait partie de l'alimentation animale usuelle. La présence de la plante dans le pâturage ou des utilisations manifestes de préparations dans un cadre alimentaire hors pâturage ainsi que la liste des additifs en alimentation animale sont des sources d'informations utilisables. Si la préparation de plante est autorisée dans l'alimentation humaine ou animale sans restriction, son usage vétérinaire est possible. Les H.E. ne sont pas d'emblée considérées comme faisant partie de l'alimentation humaine usuelle.

De la même façon, l'autorisation de la préparation de plante en tant qu'additif alimentaire (règlement (CE) n°1831/2003) ou agent aromatisant (règlement (UE) n°872/2012) dans l'alimentation humaine ou animale sans restriction, permet son usage en médecine vétérinaire, sous réserve de l'absence de préoccupation génotoxique notamment pour les agents aromatisants, les additifs alimentaires autorisés ne présentant pas de potentiel génotoxique. Si le risque est avéré par des données génotoxiques *in vivo*, la préparation est préoccupante pour le consommateur et non utilisable en médecine vétérinaire. Si un doute persiste sur le potentiel génotoxique, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires ou d'avoir recours à l'approche LMR.

Les restrictions et dispositions sont entendues au sens réglementaire, selon des recommandations d'usage par voie d'administration, sous-population, DJA, teneur dans l'aliment... Il faut s'assurer qu'elles sont compatibles avec l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire. Dans le cas contraire, l'évaluation est poursuivie.

La conformité de la préparation de plante à un usage traditionnel permet de poursuivre l'évaluation. Dans le cas contraire, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires ou d'avoir recours à l'approche LMR.

Un usage au travers des compléments alimentaires chez l'Homme n'est pas pris en compte dans les premières étapes de l'évaluation, puisque ces autorisations ne font suite qu'à une évaluation limitée du risque consommateur. De même, l'autorisation en médecine humaine n'est pas prise en compte dans les premières étapes de l'évaluation, car cette autorisation est basée sur un rapport bénéfice/risque positif. De plus, l'exposition médicamenteuse est très souvent ponctuelle et ne correspond pas à l'approche risque consommateur qui est basée sur une exposition « tout au long de la vie ».

5.1.3 DJA, VTR et exposition du consommateur

Il existe très peu de VTR pertinentes pour les plantes, préparations de plantes ou H.E. dans leur globalité. C'est pourquoi à ce stade, il peut être nécessaire de connaître les substances préoccupantes contenues dans les préparations de plantes et ainsi définir des substances à suivre en tant que marqueurs. Ces composants doivent être identifiés et quantifiés. Cette approche est utilisée pour les produits phytosanitaires (OCDE 2017).

Les substances préoccupantes sont des substances qui présentent une préoccupation toxicologique majeure, qui sont potentiellement génotoxiques (ex. du méthyleugénol) ou qui ont une structure d'alerte connue pour avoir des propriétés génotoxiques. Cette notion de substances préoccupantes est fonction des connaissances actuelles. L'utilisation de la notion de relations structure-activité peut être utilisée pour les substances pour lesquelles peu de données toxicologiques sont disponibles

Pour identifier ces composants, les normes de la pharmacopée sont utilisées en priorité, puis celles de l'AFNOR, lorsqu'elles sont disponibles, ou à défaut celles proposées dans la littérature telle que les ouvrages « Essential oil safety » de Tisserand et Young et « Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes médicinales (5^e édition) » de Jean Bruneton.

Les posologies de médicaments humains peuvent servir de VTR en dernier recours. Les données de vigilance (pharmacovigilance, nutrivigilance, ...) sont également des éléments à prendre en compte lorsqu'elles sont disponibles.

L'exposition sera estimée selon un scénario « pire cas » (« worst case »). La quantité de substances ingérée peut-être estimée par rapport à la posologie de la préparation chez l'animal. La biodisponibilité chez l'animal est alors supposée être totale (100%). En prenant le panier de consommation standard de 500 g de viande, 1,5 L de lait et 100 g d'œuf pour un homme de 60 kg pc (règlement (UE) n°2018/782), il est ainsi possible d'estimer une exposition maximale théorique du consommateur et de la comparer à la DJA. (Ex. du méthyleugénol sur l'H.E. de l'arbre à thé).

Dans le cas où l'exposition du consommateur est inférieure à la VTR, la préparation peut être utilisée dans les conditions traditionnelles d'emploi. Dans le cas contraire, la préparation doit être considérée comme potentiellement préoccupante pour le consommateur de denrées et il n'est pas possible de conclure. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires ou d'avoir recours à l'approche LMR..

Si des composants identifiés sont à risque (génotoxicité, par exemple), l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire ne sera pas possible sans une évaluation plus complète, voire une approche LMR.

5.1.4 Approche par substances

Dans le cas où des VTR pour la préparation de plante et/ou pour toutes les substances préoccupantes contenues dans la plante ne sont pas disponibles, une approche substance par substance doit être appliquée.

5.1.4.1 Données d'ADME et de résidus

Des données d'ADME chez l'animal de destination, voire chez l'animal de laboratoire sont nécessaires. Si des données chez l'Homme sont disponibles, elles sont également utilisées.

Les données d'absorption sont prises en compte en premier lieu :

- Chez l'animal de destination, si l'absorption selon la voie d'administration de la préparation de plante est négligeable, l'exposition du consommateur sera donc négligeable. Dans ce cas l'utilisation de la préparation de la plante chez l'animal sera possible selon la voie d'administration en question. Il faudra limiter l'usage de la préparation de plante à cette seule voie d'administration.
- Si l'absorption par VO de la substance est négligeable chez le consommateur et que celle-ci n'est pas connue pour avoir des effets locaux sur le tractus digestif, l'utilisation de la préparation de plante sera possible en médecine vétérinaire au regard du risque pour le consommateur.

Le profil métabolique et l'élimination de la substance sont des éléments à prendre en compte.

Tout comme lors d'une évaluation selon l'approche LMR, les extrapolations *in vitro/in vivo* (animal de laboratoire/animaux producteurs de denrées) sont possibles en appliquant des facteurs d'incertitude (cf. règlement (UE) n°2018/782). De plus, des approches PK tels que les modèles « *physiologically based pharmacokinetics (PBPK)* » sont utilisables lorsqu'elles sont disponibles et validées pour les animaux producteurs de denrées.

Un métabolisme important et rapide en métabolites sans risque identifié chez l'Homme ou l'animal permet également l'utilisation de la préparation de plante. Les données de métabolisme sur cellules hépatocytaires ou microsomes sont exploitables.

Malheureusement, peu de données d'ADME sont disponibles pour les préparations de plantes. Des modèles prédictifs sont en cours d'élaboration dans le cadre de l'OCDE sur le métabolisme des pesticides. Cet outil doit permettre de prédire le devenir des molécules et d'avoir des informations sur la toxicocinétique. Ils pourraient être utilisés pour les médicaments

vétérinaires si la base de données est complétée pour cet usage. Il existe des avis de l'EMA sur les produits de transformation de certains constituants d'H.E. Des outils ont également été mis au point pour la prédition de la toxicité au niveau européen : ToxTree⁴⁹ et Toolbox⁵⁰

5.1.4.2 Données toxicologiques

A cette étape de l'approche, il est nécessaire de connaitre le profil toxicologique de la substance voire de ses métabolites potentiellement préoccupants.

Si des métabolites identifiés sont préoccupants (génotoxiques, par exemple), l'utilisation de la préparation de plante en médecine vétérinaire ne sera pas possible sans une évaluation plus complète voire selon l'approche LMR.

Si les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour l'une des substances préoccupantes, l'usage de la préparation est non autorisé en raison d'une incertitude sur l'existence d'un risque.

5.1.4.3 Détermination d'une DJA

Dans le cas où les données toxicologiques sur la substance ou le métabolite à risques étudié sont suffisantes, une VTR doit être définie par une autorité compétente, en priorité la DJA ou à défaut d'autres VTR pertinentes. Ces informations sont peu disponibles pour les composants, métabolites provenant de plantes, parties de plantes ou d'H.E.

En l'absence de données toxicologiques, l'approche TTC peut être utilisée par substances préoccupantes L'Efsa utilise cette méthode pour les plantes. Cette approche ne pourra être utilisée qu'au cas par cas pour sur les substances minoritaires dans la préparation (ex. des métabolites à faible exposition).

5.1.4.4 Niveaux d'exposition limites en usage traditionnel chez l'Homme

Dans le cas où il n'est pas possible de définir une DJA, toutes données disponibles concernant les effets observés chez l'Homme sont à prendre en compte (usage en médecine humaine, nutrivigilance, épidémiologie...). Des repères d'exposition peuvent être utilisés, par exemple des posologies en médecine humaine.

S'il n'existe pas de niveaux d'exposition limites en usage traditionnel chez l'Homme, des études seront nécessaires. L'approche LMR est requise.

⁴⁹ <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam>

⁵⁰ <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.html>

5.1.4.5 Exposition du consommateur

Si une DJA est disponible, la dernière étape est de vérifier que l'exposition du consommateur n'est pas supérieure à cette dernière ou de s'assurer de l'absence de préoccupation toxicologique.

Si des données de résidus, c'est-à-dire les concentrations des substances ou des métabolites potentiellement préoccupants, dans les denrées (muscle, foie, rein, graisse, lait, œuf) chez les animaux ayant reçu la préparation de plante ou la substance sont disponibles, celles-ci permettent d'évaluer l'exposition du consommateur.

Si l'exposition est supérieure à la DJA, l'utilisation n'est pas possible en médecine vétérinaire. L'approche LMR doit être suivie de façon à affiner le risque consommateur.

Si l'exposition est inférieure à la DJA, l'usage de la préparation de plante contenant cette substance est possible dans les conditions traditionnelles d'emploi. Il faut refaire l'analyse pour les autres substances préoccupantes de la préparation de plante.

L'usage vétérinaire de la préparation de plante sera autorisé lorsque cette analyse sera favorable pour toutes les substances identifiées préoccupantes.

5.2 Arbre décisionnel

L'approche présentée dans la partie précédente a été organisée sous la forme d'un arbre décisionnel comportant deux étapes.

La première étape de l'arbre s'applique aux plantes et préparations de plantes. Cette étape peut conduire à une potentielle préoccupation de la préparation pour le consommateur. Dans ce cas, des données supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur le risque consommateur ou à défaut utiliser l'approche LMR.

Si la première étape ne permet pas de conclure à une absence de préoccupation pour le consommateur ou à un risque, une évaluation substance par substance doit être appliquée (étape n°2).

Lorsqu'il y a un doute sur une réponse, il faut poursuivre l'évaluation selon l'arbre décisionnel vers le cas le plus défavorable de façon à assurer la protection du consommateur.

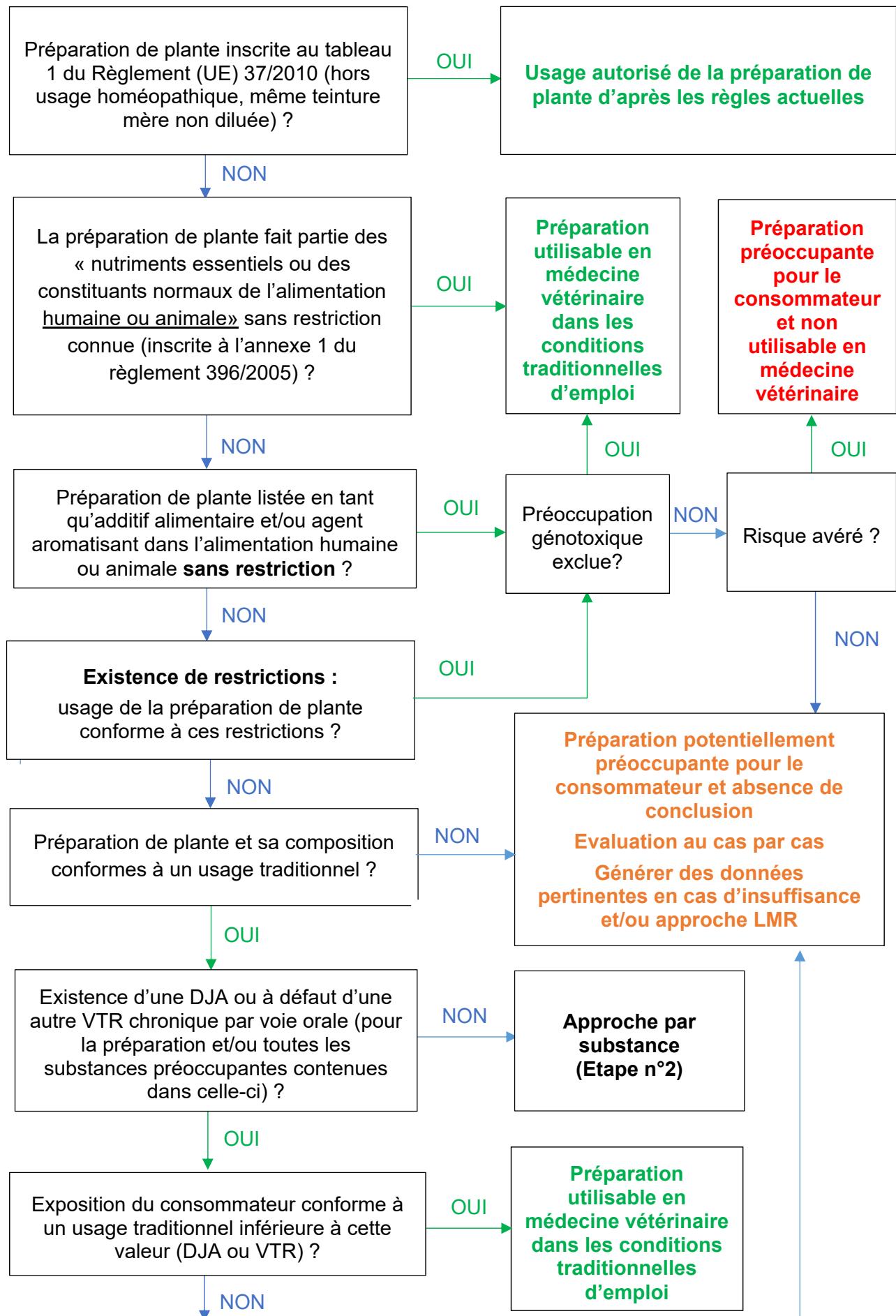


Figure 1 : Arbre de décision pour l'étape n°1 : approche globale (préparations de plantes)

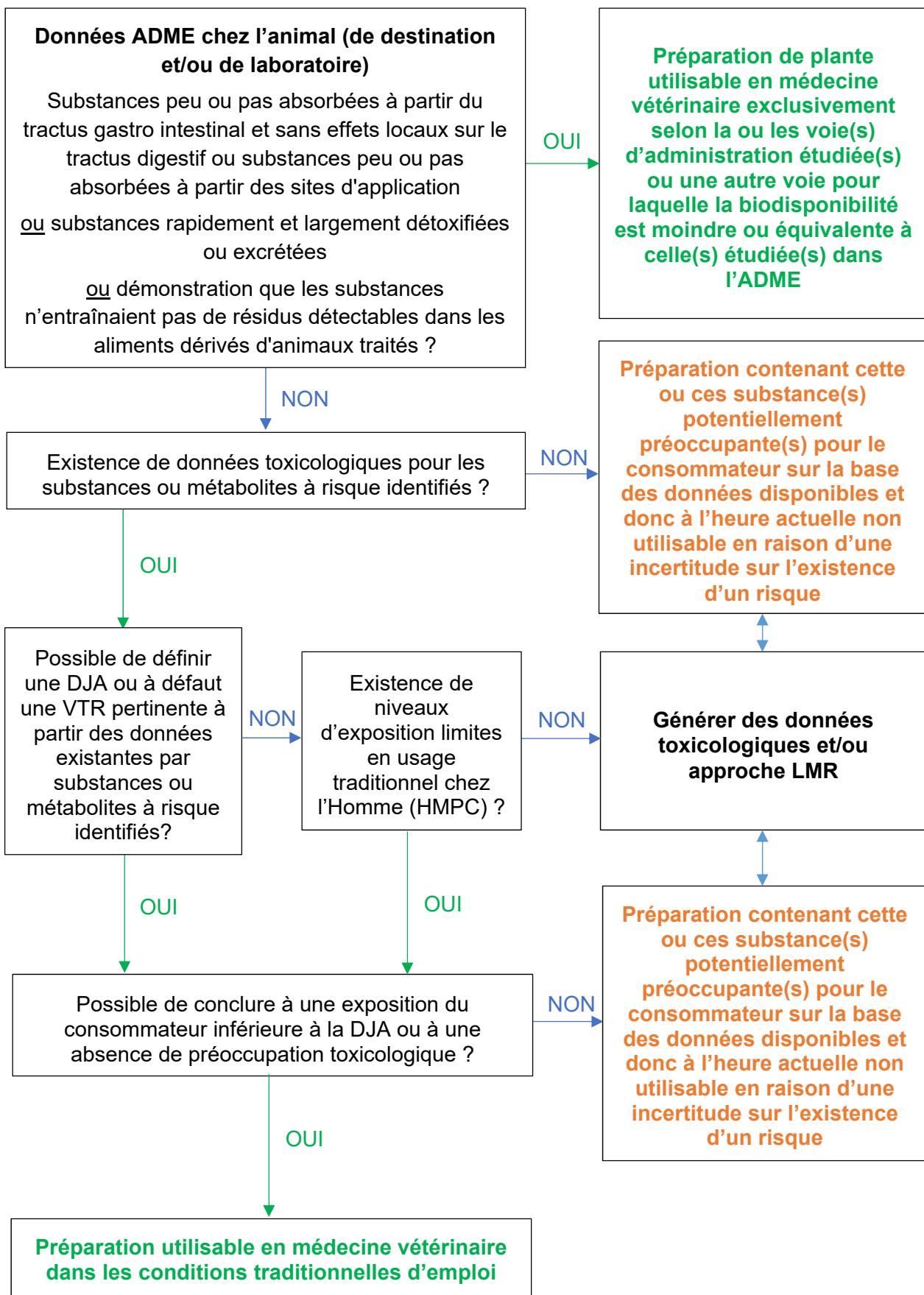


Figure 2 : Arbre de décision pour l'étape n°2 : approche par substances chimiquement définies lorsque l'approche globale est impossible

6 Evaluation préliminaire du risque consommateur pour les plantes et leurs préparations retenues

Pour chacune des plantes, substances ou H.E. sélectionnées suite à l'enquête sur les usages en élevage, une évaluation préliminaire du risque pour le consommateur de denrées a été conduite. Ce travail préliminaire a permis l'établissement de l'arbre décisionnel proposé en partie 5.

A partir des différentes sources décrites précédemment, les données ci-dessous ont été extraites :

- Données générales ;
- Statut dans les réglementations et lignes directrices ;
- Avis des Agences européennes ;
- Composition ;
- Présence dans l'alimentation animale et humaine usuelle ;
- Exposition humaine ;
- Données toxicologiques ;
- Données PK et sur les résidus ;
- Effets indésirables recensés.

Concernant les données de vigilance sanitaire, les données de nutrivigilance ont été extraites mais les données de pharmacovigilance de l'ANSM n'ont pas pu être récupérées. Une recherche a également été conduite sur les bases de données de la FDA et de Santé Canada.

6.1 Synthèse des évaluations

Le résumé des conclusions obtenues est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Synthèse des évaluations pour les substances traitées

	Absence de préoccupation pour le consommateur	Données supplémentaires nécessaires pour conclure
Plantes	Ail Chardon-Marie Echinacées Pissenlit Ronce	Armoise commune Artichaut Tanaïsie
H.E.	H.E. de lavande vraie et de lavandin H.E. de ravintsara H.E. d'arbre à thé	H.E. de palmarosa
Substances	Carvacrol Cinnamaldéhyde Citral Géraniol Linalol Limonène Pinènes	Thuyones

Toutes les évaluations ont permis de classer les plantes, H.E. et substances d'intérêt dans les 3 catégories présentes dans le tableau. Sur l'ensemble des évaluations, aucune n'a abouti à une préoccupation pour le consommateur de denrées. A l'inverse, l'absence de préoccupation a été déterminée pour 16 des 21 évaluations réalisées. Les 5 évaluations restantes n'ont pas permis d'écartier ou d'identifier une préoccupation pour le consommateur. Des données supplémentaires sont donc nécessaires pour conclure sur l'armoise commune, l'artichaut, la tanaïsie, l'H.E. de palmarosa et les thuyones.

Plusieurs informations ont été déterminantes pour conclure sur chaque plante, H.E. et substance :

- La présence dans l'alimentation humaine usuelle et/ou animale ;
- L'existence de données ou de limites réglementaires ;
- Les données toxicologiques et notamment de génotoxicité, mutagénicité et reprotoxicité ;
- Les données PK et sur les résidus.

La catégorie intermédiaire « données supplémentaires » regroupe les évaluations pour lesquelles plusieurs ou l'ensemble de ces informations n'étaient pas disponibles.

Une synthèse de chaque évaluation est proposée ci-dessous avec une conclusion sur les préoccupations liées à la consommation de denrées.

6.2 Plantes

6.2.1 Ail

6.2.1.1 Données générales

Tableau 7 : Données générales sur l'ail

Nom vernaculaire	Ail
Nom latin	<i>Allium sativum</i> L., Liliaceae
Synonymie	<i>Garlic</i> (anglais)
Partie de la plante concernée	Bulbe

6.2.1.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 8 : Statut de l'ail dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A
	Pharmacopées	Monographies « poudre d'ail » et « bulbe d'ail pour préparations homéopathiques » (Ph. Eur.)
	OMS	Monographie (bulbe frais ou sec) (WHO 1999)
	AMM en France	Enregistrement
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 DGCCRF 2019	Listé sans restriction
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement (CE) n°1831/2003	Catégorie 2b, sous forme d'oléorésine (<i>Garlic oleoresin</i> CAS 8000-78-0), d'huile (<i>oil</i> , CAS 8000-78-0), d'extrait (<i>Garlic extract</i>) et de teinture (<i>garlic tincture</i>)
Substances aromatisantes	Règlement (UE) n°872/2012	Non listé

6.2.1.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 9 : Avis d'Agences européennes sur l'ail

EMA HMPC	Rapport d'évaluation. Monographie médicalisée (EMA 2017a, 2017c)
Efsa – Evaluation des substances actives des pesticides	Une monographie sur l'« extrait d'ail ».

Seules les données concernant le bulbe et la poudre de bulbe d'ail sont reprises ci-dessous.

6.2.1.4 Composition

La composition de l'ail est décrite dans différentes sources officielles (pharmacopée, OMS, EMA-HMPC). Elle est complexe et peut varier en fonction du mode de traitement de la drogue végétale.

L'ail contient, outre des glucides, des enzymes (alliinase, peroxydase, myrosinase), des saponosides et des composés volatils soufrés (0,1 à 0,36 %). Dans l'ail frais, le constituant principal est l'alliine (sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine). Cette molécule est dégradée, à la contusion, par l'alliinase, pour donner de l'acide 2-propènesulfénique, transformé en allicine (diallylthiosulfinate ; 0,3 % m/m poids frais). Il est considéré que 1 mg d'alliine correspond à 0,45 mg d'allicine (ESCOP 2019; Barnes, Anderson et Phillipson 2002; Paris et Moyse 1981). Selon la pharmacopée, la poudre d'ail doit contenir au minimum 0,45 % d'allicine. Des produits de dégradation et de condensation sont ensuite spontanément formés : autres thiosulfinates (dont *E*-ajoène, *Z*-ajoène), sulfides, vinyldithiines (2-vinyl-(4H)-1,3-dithiine, 3-vinyl-(4H)-1,2-dithiine). Pour l'Efsa, 4 marqueurs sont identifiés : sulfure, disulfure, trisulfure et tétrasulfure de diallyle.

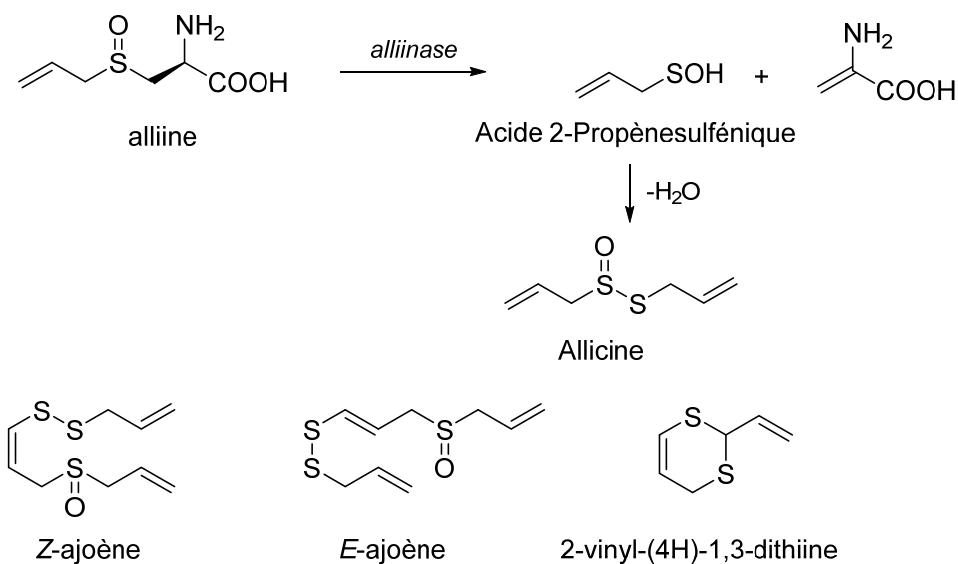


Figure 3 : Constituants de l'ail

6.2.1.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

L'ail est présent dans l'alimentation humaine usuelle.

6.2.1.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Au regard de l'usage en alimentation humaine, ce point n'est pas documenté.

6.2.1.7 Exposition humaine

Chez l'humain (OMS et EMA-HMPC), des doses maximales journalières sont définies :

- 5 g d'ail cru/jour selon l'OMS.
- 1,2 ou 1,38 g de poudre d'ail/jour selon l'OMS ou l'EMA-HMPC respectivement.

Selon la monographie EMA⁵¹ (2017a, 2017c), en raison de l'absence de données, les préparations pharmaceutiques d'ail ne sont pas recommandées aux individus de moins de 18 ou 12 ans (selon le type d'indications) ni lors de la gestation et de l'allaitement.

Au niveau de l'Efsa, étant donné que l'ail fait partie de l'alimentation de l'Homme, il n'a pas été jugé nécessaire de caractériser la toxicité de l'ail et de définir une DJA.

Par précaution, relativement au risque hémorragique, la consommation d'ail est à éviter 7 jours avant une chirurgie (EMA 2017a, 2017c).

Données de consommation chez l'Homme

En Europe, l'exposition chronique à l'ail est comprise entre 0,002 à 0,065 g/kg pc/jour soit une consommation journalière de 0,013 à 3,9 g en fonction des régions (Efsa 2020a).

Selon les 36 régimes alimentaires du modèle PRIMO 3.1, l'exposition aux extraits d'ail exprimés en ail, est comprise entre 0,03 et 0,46 g/kg pc/jour. La plus grande consommation d'ail est de 0,0833 g/kg pc/jour qui correspond à 4,9 g/jour. Le 97,5^e percentile est de 0,64 g/kg pc/jour et correspond à une consommation de 42,7 g/jour (cela correspond au régime végétarien du Royaume Uni).

6.2.1.8 Exposition animale

Cette information n'est pas nécessaire puisque l'Homme est directement exposé à l'ail (bulbe) via son alimentation.

⁵¹ Monographie EMA : poudre, extrait huileux (DER 2-3:1), extrait hydro-alcoolique (34 % d'éthanol) (EMA 2017a)

6.2.1.9 Données toxicologiques

Tableau 10 : Données toxicologiques sur l'ail

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Peu d'informations. L'ail est considéré comme ayant une faible toxicité et est listé GRAS (<i>Generally Recognised as Safe</i>) par la FDA.			
Toxicité après administrations répétées			
Poudre d'ail	Rat, PO	LOEL ⁵² = 300 mg/kg pc/jour. Equivalent en dose chez l'Homme = 50 mg de poudre d'ail/kg pc/jour soit pour un adulte de 50 kg 2,5 g/jour. Un impact sur la fertilité chez l'Homme n'est pas exclu.	Dixit et Joshi (1982)
Ail	Volontaires sains PO 10 g d'ail/ j, 2 mois,	Aucun effet indésirable.	(ESCOP 2019)
Huile d'ail (120 mg équivalent à 60 g d'ail frais)	Volontaires sains, PO 120 mg d'huile d'ail /jour, 3 mois	Aucun effet toxique ou indésirable	
Génotoxicité / Mutagénicité			
Pas d'étude réglementaire Des préparations à base d'ail ou ses constituants induisent des aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Tests d'AMES négatif : non mutagène			(EMA 2017a, 2017c)
Cancérogénicité			
Pas d'étude.			
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Pas d'étude réglementaire Effet sur la spermatogenèse (rat) à des doses au moins 2 fois supérieures à la dose journalière maximale chez l'Homme			(EMA 2017a, 2017c)
Autres			
Réactions allergiques Risque hémorragique post opératoire Interactions avec la warfarine			(WHO 1999; EMA 2017a, 2017c)

⁵² Lowest observed effect level

6.2.1.10 Données PK et sur les résidus

- Au regard de son usage alimentaire chez l'Homme, l'Efsa n'a pas jugé nécessaire de disposer de données de cinétique chez l'Homme, ni chez l'animal.
- Un passage dans le lait maternel est observé.
- Il n'y a pas de données de PK de l'ail mais des données de PK de l'allicine et du S-allylcystéine sont disponibles (EMA 2017a, 2017c).
- Une interaction PK avec le propranolol a été observée chez le rat (son absorption est augmentée et sa clairance diminuée).
- Chez le rat, l'alliine est absorbée et éliminée plus rapidement que les 2 autres composants, allicine et vinyldithiine. Après une administration orale d'une dose de 8 mg/kg pc, les T_{max} sont de 10, 30-60 et 120 min respectivement pour l'alliine, l'allicine et la vinyldithiine. L'excrétion est principalement rénale (ESCOP).

6.2.1.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrivigilance

Quatre cas sont reportés. Il s'agit de compléments alimentaires contenant de l'ail : effet dermatologique (sévérité 1), rhumatologique et hépatique (sévérité 3) et gastro-intestinal (sévérité 1).

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Un cas rapporté au Canada et 2 sérieux aux USA : effet neurologique et/ou gastro-intestinal.

Il ne s'agit pas de produit monovalent.

6.2.1.12 Synthèse de l'évaluation

Pour l'usage d'extrait liquide d'ail en tant que pesticide (Efsa), l'ail est classé en annexe IV, c'est-à-dire comme substance n'ayant pas besoin de LMR. L'argument principal est que l'exposition de l'Homme à l'ail via l'ingestion de végétaux traités avec ces extraits d'ail serait nettement plus faible que par l'usage alimentaire. Un même raisonnement pourrait être fait pour l'usage de l'ail (bulbe ou poudre de bulbe) en tant que médicament vétérinaire.

Considérant que l'ail (bulbe ou poudre de bulbe) :

- n'est pas inscrit au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- est largement présent dans l'alimentation humaine usuelle ;
- représente une exposition chronique comprise entre 0,002 et 0,065 g/kg pc/jour chez l'Homme, en Europe ;
- n'est que très faiblement toxique et n'est pas mutagène ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que cette plante n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.2.2 Armoise commune

6.2.2.1 Données générales

Tableau 11 : Données générales sur l'armoise commune

Nom vernaculaire	Armoise vulgaire, armoise commune
Nom latin	<i>Artemisia vulgaris</i> L., Asteraceae
Synonymie	58 synonymes sur le site ThePlantList : tous des variétés ou des formes d' <i>A. vulgaris</i> Mugwort (anglais)
Partie de la plante concernée	Parties aériennes, feuilles, sommités fleuris

6.2.2.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 12 : Statut de l'armoise commune dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listée (l'espèce <i>A. abrotanum</i> fait l'objet d'un avis de l'EMA / CVMP (EMEA 1999a), pour sa teinture-mère homéopathique (pas de dossier LMR pour celle-ci et ses dilutions ; emplois : VO, voie parentérale). L'avis mentionne que les substances préoccupantes d' <i>A. abrotanum</i> sont des constituants de l'H.E. (eucalyptol, principalement ; thuyones) et renvoie vers <i>A. absinthium</i> .
	Liste des plantes médicinales	Liste A, hors monopole. Remarque : H.E. au monopole pharmaceutique
Médicament à usage humain	Pharmacopées	Pas de monographie à la Ph. Eur. ou française
	OMS	Pas de monographie médicalisée
	AMM en France	Phytothérapie : pas de médicaments ; Inscrite au Cahier de l'Agence du médicament n°3 (médicaments à base de plantes, 1986) : les 2 drogues végétales sont traditionnellement utilisées comme apéritif et dans les règles douloureuses.
	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Listée Parties utilisées : feuille, fleur, tige Substances à surveiller : thuyones, eucalyptol, camphre L'H.E. est interdite dans les compléments alimentaires en France
Compléments alimentaires	Catalogue de l'Efsa	Non listée

Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Teinture autorisée comme substance aromatique (toutes les espèces animales) Remarque : H.E. sur annexe 2 (registre 2020) [<i>Artemisia vulgaris</i> L.: Armoise / Mugwort oil CAS 8008-93-3 CoE 72 EINECS 284-503-2]
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listée

6.2.2.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 13 : Avis d'Agences européennes sur l'armoise commune

Efsa-FEEDAP	Avis relatif à l'emploi de la teinture comme additif sensoriel, toutes espèces animales
--------------------	---

6.2.2.4 Composition

L'armoise commune contient des monoterpènes volatiles et donne une H.E. peu abondante (1-2 mL/kg), de composition très variable. Les molécules retrouvées sont usuellement : camphre, bornéol, vulgarol, carbures terpéniques (constants), thuyones (inconstantes, souvent absentes) (Bruneton 2016). Une revue récente (Ekert *et al.* 2020), rapporte de faibles teneurs en thuyones (α - et β - : 0 à 4,5 %, faible à modéré pour la *cis*-thuyone : 0-12,9 %) et la présence des composés majoritaires suivants : **eucalyptol** (1,8-cinéole) (2,6-17,6 %), acétate de chrysanthényle (0-23,6 %), **camphre** (0-47,7 %), β -caryophyllène (0-38 %), germacrène D (5-15 %). La variabilité, liée notamment à l'origine géographique, est détaillée dans plusieurs revues. Des CT différents sont décrits pour un même pays producteur (Judzentiene et Budiene 2018; Abiri *et al.* 2018).

La plante contient également des flavonoïdes (hétérosides et analogues de quercétine, kaempférol ; autres flavonoïdes usuels ; la vitexine est décrite (4 mg/kg)), des polyines, des lactones sesquiterpéniques (vulgarine, psilostachine, yomogine) avec des teneurs variables (Bruneton 2016), des coumarines (esculine, ombelliferone, scopoletine), des acides phénols (dérivés de l'acide cafféoyl-quinique), des caroténoïdes, des hétérosides cyanogènes (prunasine, teneur non décrite).

Des auteurs rapportent la présence d'artémisinine (0-2,3 % m/m). Des sesquiterpènes tricycliques atypiques sont aussi décrits (il n'y a pas de données quantitatives publiées).

6.2.2.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

L'armoise commune n'est pas présente dans l'alimentation humaine usuelle, hormis des emplois anecdotiques comme aromatisant. La plante figure sur la liste des substances végétales aromatisantes reconnues en Europe (livre bleu du conseil de l'Europe 1981) ⁵³. L'alimentarité de la plante est donc reconnue, dans ce cadre⁵⁴.

⁵³ 8 *Artemisia* retenus : *A. absinthium* L., *A. abrotanum* L., *A. caerulescens* L., *A. vulgaris* L., *A. campestris* L., *A. glacialis* L., *A. maritima* L., *A. umbelliformis* Lam., *A. pontica* L.

⁵⁴ Cf. doc DGCCRF :

https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/manifestations/colloques/aromes_alimentaires/04_mainguet.pdf

Des restrictions relatives aux thuyones dans les aliments existent en Europe⁵⁵ :

Tableau 14 : Restrictions relatives aux thuyones dans les aliments en Europe (en mg/kg)

Thuyones (α et β)	Boissons alcoolisées, à l'exception de celles produites à partir des espèces d' <i>Artemisia</i>	10 mg/kg
	Boissons alcoolisées produites à partir des espèces d' <i>Artemisia</i>	35 mg/kg
	Boissons non alcoolisées produites à partir des espèces d' <i>Artemisia</i>	0,5 mg/kg

6.2.2.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

La présence de l'armoise commune dans l'alimentation animale est possible, la plante étant abondante à l'état sauvage.

6.2.2.7 Exposition humaine

Il n'y a pas de données publiées par le JEFCA pour *A. vulgaris*. Le JEFCA a publié un rapport sur les thuyones⁵⁶ (pas de DJA par manque de données) ; le camphre⁵⁷, le 1,8-cinéole⁵⁸ (*No safety concern at current levels of intake when used as a flavouring agent*).

Un DJA de 0,11 mg/kg pc/jour (sur la base du risque convulsif chez le rat, lors d'une exposition chronique) est proposée pour les thuyones par le National Toxicology Program (NTP) (soit environ 6,5 mg/jour pour un adulte de 60 kg) (Lachenmeier et Uebelacker 2010). L'EMA retient une exposition maximale aux thuyones de 6 mg/jour pendant 2 semaines au maximum pour les médicaments de phytothérapie à base de sauge officinale, chez l'adulte. (EMA 2016)

6.2.2.8 Exposition animale

L'Efsa FEEDAP a rendu un avis (2 textes) (Efsa 2019a, 2020c) relatif à l'emploi d'une teinture d'*A. vulgaris* comme additif sensoriel pour l'alimentation animale – toutes espèces animales – à la dose de 2 à 400 mg/kg d'aliment. La caractérisation chimique indique une teneur de 0,1 % de polyphénols totaux, de moins de 0,005 % de thuyones, de 0,001 % d'eucalyptol.

6.2.2.9 Données toxicologiques

Il y a un manque de données toxicologiques pour la plante. L'évaluation d'une teinture par l'Efsa FEEDAP repose sur les molécules présentes et pas sur une évaluation de la préparation ou d'autres extraits : référence à l'exposition aux dérivés de type acides-phénols⁵⁹, aux constituants d'H.E.⁶⁰ dans les avis de l'Efsa FEEDAP (Efsa 2019a, 2020c).

⁵⁵ Règlement (CE) n°1334/2008

⁵⁶ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je25.htm>

⁵⁷ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_344.htm

⁵⁸ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_840.htm

⁵⁹ “none of the individual compounds would exceed the threshold value for Cramer Class I (ranging from 0.3 mg/kg feed for poultry to 1.5 mg/kg feed for salmonids and dogs) no concern for the target species arises from the phenolic fraction”.

⁶⁰ “At the maximum proposed use level, the concentration of 1,8-cineole in feed would be 4.4 lg/kg feed, that of a- and b-thujone (belonging to Cramer Class II) would be below 20 lg/kg feed. Since none of

Tableau 15 : Données toxicologiques sur l'armoise commune

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Pas de données			
Toxicité après administrations répétées			
Extrait non caractérisé	Souris, VO : 1 g/kg/jour, 14 jours.	Pas de modification des paramètres hépatiques, rénaux, hématologiques	(Kodippili <i>et al.</i> 2011; Batiha <i>et al.</i> 2020; Soon <i>et al.</i> 2019)
Génotoxicité			
Extrait méthanolique, caractérisé pour ses polyphénols (dont présence d'un hétéroside de quercétine)	Test des micronoyaux (<i>Cytokinesis-block micronucleus assay</i> , sur lymphocytes)	Augmentation significative des micronoyaux à 50-250 µg/mL, mais pas 10 µg/mL.	(Jakovljević <i>et al.</i> 2020)
Cancérogenèse			
Pas de données			

Il est important de noter que les données de génotoxicité *in vitro* ont été obtenues à de fortes concentrations, avec un extrait riche en composés ne présentant pas de génotoxicité connue *in vivo* (Harwood *et al.* 2007).

6.2.2.10 Données PK et sur les résidus

Pas de données spécifiques pour la plante. Des données existent pour des constituants de son H.E.

these components would exceed the threshold value for Cramer Class II (ranging from 0.1 mg/kg feed for poultry to 0.5 mg/kg feed for salmonids and dogs), the presence of these impurities is not considered of concern for the target species”

6.2.2.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour l'armoise commune et ses préparations (hors H.E.) :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette plante est susceptible d'être présente dans l'alimentation humaine comme aromatisant et peut être présente dans l'alimentation animale ;
- la présence de faibles quantités de thuyones est décrite¹ ;
- une alerte génotoxique *in vitro* a été identifiée ;
- très peu de données toxicologiques sont disponibles ;
- aucune donnée PK ou sur des résidus potentiels n'est disponible ;

le GT estime qu'en l'absence de données suffisantes et complémentaires, malgré une probable absence de risque suggérée par sa présence dans l'alimentation animale, il n'est pas possible de conclure à une absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.2.3 Artichaut

6.2.3.1 Données générales

Tableau 16 : Données générales sur l'artichaut

Nom vernaculaire	Artichaut
Nom latin	<i>Cynara scolymus</i> L., Asteraceae ⁶¹
Synonymie	<i>Cynara cardunculus</i> L., <i>Cynara cardunculus</i> var. <i>scolymus</i> (L.) Benth., notamment Artichoke (anglais)
Partie de la plante concernée	Feuille

6.2.3.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 17 : Statut de l'artichaut dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A
	Pharmacopées	Ph. Eur. : artichaut (feuille d') (04/2018 :1866, corrigé 10.0), extrait sec de feuille (01/2010 : 2389)
	OMS	Rapport d'évaluation. Monographie (feuille de <i>Cynara cardunculus</i> L.) (WHO 2009)
	AMM en France	CHOPHYTOL® HEPANEPHROL®
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 DGCCRF 2019	Listé sans restriction. Parties utilisées : feuille et capitule
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listé
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listé

⁶¹ sources : The Plant List, World Flora Online

6.2.3.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 18 : Avis d'Agences européennes sur l'artichaut

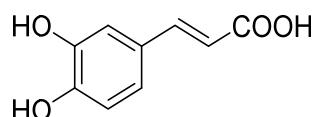
EMA HMPC	Rapport d'évaluation sur <i>Cynara cardunculus L.</i> (EMA 2018a) Monographie médicalisée (EMA 2018c)
Efsa NDA	Avis scientifique sur la justification d'une allégation de santé relative à la combinaison d'un extrait sec de feuilles d'artichaut standardisé en acides caféoylquiniques, de monacoline K dans la levure de riz rouge, de policosanols dérivés de la canne à sucre, d'OPC d'écorce de pin maritime français, de l'extrait sec d'ail standardisé en allicine, de l'hydrogénosuccinate de d- α -tocophéryl, de la riboflavine et de l'hexanicotinate d'inositol dans Limicor® et la réduction des concentrations sanguines de cholestérol LDL conformément à l'article 14 du règlement (CE) n°1924/2006 (Efsa 2013c).

6.2.3.4 Composition

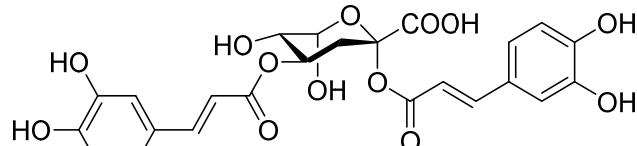
D'après le rapport de l'EMA HMPC (2018a), les différents constituants de l'artichaut sont :

- des acides-phénols (jusqu'à 2 %) : acide caféïque, acide chlorogénique, acides monocaféylquinique et dicaféylquinique (cynarine). Pour la Ph. Eur., la feuille séchée, entière ou divisée, contient au minimum 0,7 % d'acide chlorogénique. La cynarine est considérée comme l'un des principaux métabolites secondaires biologiquement actifs de l'artichaut, retrouvé dans les parties vertes de la plante ;
- des flavonoides : scolymodise, cynaroside, rutoside, isoquercétine ;
- des sesquiterpènes lactoniques, dont la cynaropicrine.

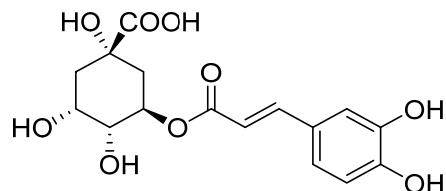
Acide caféïque



Cynarine
(Acide dicaféylquinique)



Acide chlorogénique



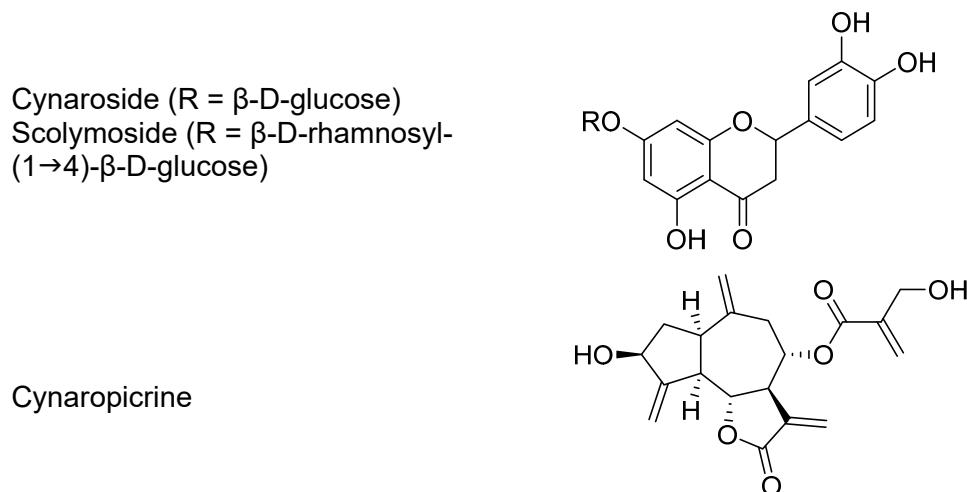


Figure 4 : Principaux constituants de l'artichaut

■ Préparations (EMA 2018a)

- Feuilles séchées broyées pour tisane ;
- Feuilles séchées en poudre ;
- Extrait aqueux sec de feuilles séchées, solvant d'extraction eau ;
- Extrait aqueux sec de feuilles fraîches, solvant d'extraction eau ;
- Extrait aqueux mou de feuilles fraîches, solvant d'extraction eau ;
- Extrait hydroalcoolique (20 % d'éthanol) mou de feuilles séchées.

6.2.3.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Les feuilles ne font pas partie de l'alimentation humaine, seule la base du capitule et des bractées est consommée.

6.2.3.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

L'artichaut n'est pas considéré comme faisant partie de l'alimentation animale usuelle. La consommation est cependant possible.

6.2.3.7 Exposition humaine

L'Homme n'est pas exposé en tant que tel aux extraits d'artichaut *via* son alimentation, mais il existe des compléments alimentaires à base d'artichaut qui peuvent servir à fixer des valeurs sans effets indésirables observés.

Le complément alimentaire LIMICOL® est composé, entre autres, d'extraits sec de feuilles d'artichaut à raison de 200 mg par gélule titré à 5 % de cynarine, minimum. La consommation de 3 gélules par jour pendant 16 semaines (soit 600 mg/jour et 30 à 36 mg de cynarine) a un effet significatif sur la baisse du taux de cholestérol. L'Efsa indique une seule restriction quant à l'usage de ce complément alimentaire en lien avec la présence de riz rouge qui pourrait être potentiellement contaminé par une mycotoxine, la citrinine. Il n'y a pas de DJA, mais les données issues de l'utilisation du LIMICOL® peuvent être utilisées pour définir une VTR. La dose journalière sans effet indésirable est de 600 mg/personne/jour, soit pour une personne de 60 kg, une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 10 mg/kg pc/jour d'extrait de feuilles

d'artichaut, soit en équivalent en cynarine de 30 mg/personne/jour, soit 0,5 mg/kg pc/jour (pour un adulte de 60 kg). L'EMA consacre une monographie à la plante⁶²

L'EMA HMPG souligne le fait qu'il n'y a pas de données en génotoxicité et en reprotoxicité.

En phytothérapie humaine, les extraits d'artichauts sont autorisés en France, jusqu'à 600 mg par jour pendant 2 semaines à 5 % de cynarine.

6.2.3.8 Exposition animale

Non concerné.

6.2.3.9 Données toxicologiques

Tableau 19 : Données toxicologiques sur l'artichaut

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Extrait hydroalcoolique de feuilles d'artichaut (19 % d'acide cafféoylquinique)	Rat (mâle), PO	DL ₃₀ (dose létale) 2 000 mg/kg pc	(EMA 2018a)
	Rat (mâle), Intra-Péritonéale (IP)	DL ₁₀ > 1 000 mg/kg pc	
Extrait purifié (46 % d'acide cafféoylquinique)	Rat, PO	DL ₄₀ = 2 000 mg/kg pc	
	Rat, IP	DL ₅₀ = 265 mg/kg	
Extrait hydroalcoolique de feuilles	Rat, PO	DL ₅₀ = 2 000 mg/kg pc	
	Rat, IP	DL ₅₀ = 1 000 mg/kg pc	
Cynarine	Souris, PO	DL ₅₀ = 1 900 mg/kg pc	
	Rat, IP	DL ₅₀ = 800 mg/kg pc	
	Lapin Intra-Veineuse (IV)	DL ₅₀ = 1 000 mg/kg pc	
Toxicité après administrations répétées			
Cynarine	Rat, IP 50 à 400 mg/kg pc/jour, 15 jours	Aucune anomalie macroscopique, histologique, ni de modifications des paramètres sanguins	(EMA 2018a)
	Rat, application cutanée d'extrait de feuilles de 1 à 3 g/kg	Aucun effet sur les paramètres sanguins Non irritant pour la peau et les yeux	

⁶² Monographie EMA : plante pour tisane, extraits aqueux secs et mou (DER jusqu'à 15-35 : 1), extrait hydroalcoolique à 20 % mou (DER 2,5-3,5 : 1).

Extrait sec de feuilles	1 g/kg pc/jour, rat mâle Wistar, 60 jours	Aucun effet sur les testicules, la motilité spermatique, les capacités antioxydantes au niveau testiculaire. Les extraits réduisent les effets délétères de la nandrolone sur la fonction testiculaire	(Mohammed et al. 2020)
Génotoxicité <i>in vitro</i>			
Micronoyau sur cellules d'ovaires d'hamster chinois CHO-K1 Extraits aqueux de feuilles (m/v 1 :10, 80°C, 30 minutes, puis lyophilisation ; principales substances actives : flavonoïdes, acides phénols et saponines).	Après 1 h ou 24 h d'incubation, les extraits induisent une augmentation statistiquement significative de la fréquence de micronoyaux.		(Jacociunas et al. 2013)
Test des comètes sur HepG2 Extrait de feuille Les cellules avec ou sans prétraitement H ₂ O ₂ , exposées 1 à 24 h aux extraits de 0,62 à 2,5 mg/L	Induction de dommages à l'ADN et en même temps activité protectrice sur l'H ₂ O ₂ en pré-traitement uniquement.		(da Silva et al. 2017)
Cynarine Test d'aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs (ECSs), du micronoyau et des comètes sur lymphocytes humains	Pas de dommages à l'ADN dans les tests du micronoyau, des comètes et des aberrations chromosomiques. Augmentation des ECSs uniquement à la forte concentration. De plus, la cynarine inhibe les propriétés clastogéniques de la mitomycine C (MMC) et de l'H ₂ O ₂ .		(Erikel, Yuzbasioglu et Unal 2019)
Acide chlorogénique et acide caféïque Test des comètes et du micronoyau sur cellules HL60 et Jurkat.	Négatif		(Hernandes et al. 2020)
Génotoxicité <i>in vivo</i>			
Test SMART sur Drosophile Extraits de feuilles et de capitules	Aucun effet avec les extraits seuls.		(Jacociunas et al. 2013)

<p>Tests des comètes (sang circulant et moelle osseuse) et du micronoyau sur moelle osseuse (MN) Gavage à 2 000, 1 000 et 500 mg/kg/jour d'extraits de feuilles pendant 3 jours consécutifs.</p>	<p>Dosages des composés principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acide chlorogénique 778 µg/g • Acide cafïque 43,8 µg/g • Rutoside 309 µg/g • Isoquercétine 1 388 µg/g <p>Augmentation statistiquement significative de la fragmentation de l'ADN uniquement dans les cellules de la moelle osseuse à la forte dose. Pas d'induction de MN</p>	<p>(Zan <i>et al.</i> 2013)</p>
Cancérogenèse		
<p>L'acide cafïque est classé 2B par le Centre national de recherche sur le cancer (CIRC), cancérogène possible pour l'Homme, sur la base de résultats positifs sur l'animal au niveau de l'estomac non glandulaire du rat et au niveau rénal dans les études de cancérogenèse. Il est à noter que l'acide chlorogénique est métabolisé en acide cafïque chez l'Homme.</p>		

6.2.3.10 Données PK et sur les résidus

Dans des études de métabolisme chez des volontaires sains à partir de deux extraits de feuilles d'artichaut (28,9 % d'acide dicaféylquinique, 8,8 % de flavonoïdes pour l'extrait A et 6,2 % d'acide dicaféylquinique et 0,94 % de flavonoïdes pour l'extrait B), seuls certains métabolites ont été retrouvés, alors qu'aucun composé-parent n'a été détecté dans le plasma (Wittemer *et al.* 2005; Wittemer et Veit 2003).

6.2.3.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour l'artichaut (feuille) :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette plante n'est pas présente dans l'alimentation humaine, mais sa présence est possible dans l'alimentation animale ;
- cette plante n'est ni listée comme additif alimentaire, ni comme aromatisant ;
- une incertitude existe sur sa génotoxicité ;

le GT estime qu'en l'absence de données suffisantes et complémentaires, il n'est pas possible de conclure sur une absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçu dans un cadre vétérinaire.

6.2.4 Chardon-Marie

6.2.4.1 Données générales

Tableau 20 : Données générales sur le chardon-Marie

Nom vernaculaire	Chardon-Marie
Nom latin	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn., Asteraceae
Synonymie	<i>Milk thistle</i> (anglais).
Partie de la plante concernée	Fruit

6.2.4.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 21 : Statut du chardon-Marie dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture-mère et aux dilutions de celle-ci.
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A
	Pharmacopées	Ph Eur 01/2014 : 1860 Chardon-Marie et Ph Eur 01/2014: 2071 Chardon-Marie (extrait sec purifié et titré de)
	OMS	Monographie (fruit) (WHO 2009)
	AMM en France	LEGALON® 70 mg, comprimé enrobé, 2 comprimés, 2 à 3 fois par jour, 1 comprimé enrobé contient : 86,5–94,5 mg d'extrait sec de chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i> L. Gaertn) correspondant à 70 mg de silymarine exprimée en silibinine. ARKOGELULES® CHARDON MARIE, gélule (dose journalière : 170 mg de poudre de fruits de chardon-Marie, soit 27 mg de silymarine).
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 DGCCRF 2019	Listé sans restriction Parties utilisées : parties aériennes et fruit
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Hors catalogue Novel Food pour les parties aériennes (utilisé dans les compléments alimentaires avant 1997).

Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listé
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listé
REACH	Silymarine substance pré-enregistrée. Selon la classification fournie par les notifiants à l'ECHA, cette substance est suspectée avoir des effets néfastes pour la fertilité ou la descendance et peut causer des dommages aux organes après expositions prolongées et répétées.	

6.2.4.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 22 : Avis d'Agences européennes sur le chardon-Marie

EMA HMPC	Rapport d'évaluation (EMA 2018b) Monographie (fruit) (EMA 2018e) ⁶³
Efsa NDA	Avis scientifique sur la justification d'une allégation de santé liée à la Silymarine BIO-C® et l'augmentation de la production de lait maternel après l'accouchement. Le panel d'experts a conclu qu'il n'y avait pas de lien entre la consommation de Silymarine BIO-C® et une augmentation de la production de lait maternel. Dans cette étude, 50 volontaires ont reçu soit un placebo, soit 420 mg/jour d'extrait de chardon-Marie contenant 40 à 80 % de silymarine, pendant 63 jours (Efsa 2010).

6.2.4.4 Composition

■ D'après l'EMA, le fruit du chardon-Marie contient (EMA 2018b) :

- Flavonolignanes (1,3-3 %) :
 - silibinine, isosilibinines A et B, silichristine et silidianine. L'ensemble des ces composés, identifié comme principe actif, est nommé silymarine (silibinine (ou silybine) A et B (50 - 60 %), isosilibinine (ou isosilybine) A et B (5 %), silichristine A et B (20 %) et silidianine (10 %)). Le fruit en contient au moins 1,5 % et l'extrait sec purifié titré de 35 à 60 %, d'après la Ph. Eur.
- Flavonoïdes :
 - Flavones : apigénine, chrysoériol, ériodyctiol ;
 - Flavonols: taxifoline, quercétol, dihydrokaempférol, kaempférol.
- Lipides (20 - 30 %) :
 - Acides linoléique (35-55 %), oléique (24-30 %), palmitique (8-12 %), linolénique (3-7 %), béhenique (3-9 %), etc.
- Phytostérols (0,2 - 0,6 %) :

⁶³ a) Substance végétale broyée pour tisane ; b) Substance végétale en poudre ; c) Extrait sec (DER 20-70:1), solvant d'extraction acétone ; d) Extrait sec (DER 30-40:1), solvant d'extraction éthanol 96 % (V/ V) ; e) Extrait sec (DER 20-35:1), solvant d'extraction acétate d'éthyle ; f) Extrait sec (DER 26-45:1), solvant d'extraction acétate d'éthyle ; g) Extrait sec (DER 36-44:1), extraction solvant acétate d'éthyle ; h) Extrait sec (DER 20-34:1), solvant d'extraction méthanol 90 % (V/V) ; i) Extrait mou (DER 10-17:1), solvant d'extraction éthanol 60 % (V/V).

- β -sitostérol.
- Autres composés : alcool déhydrodiconiférylique, 5,7-dihydroxychromone; H.E. (constituée principalement de monoterpènes).

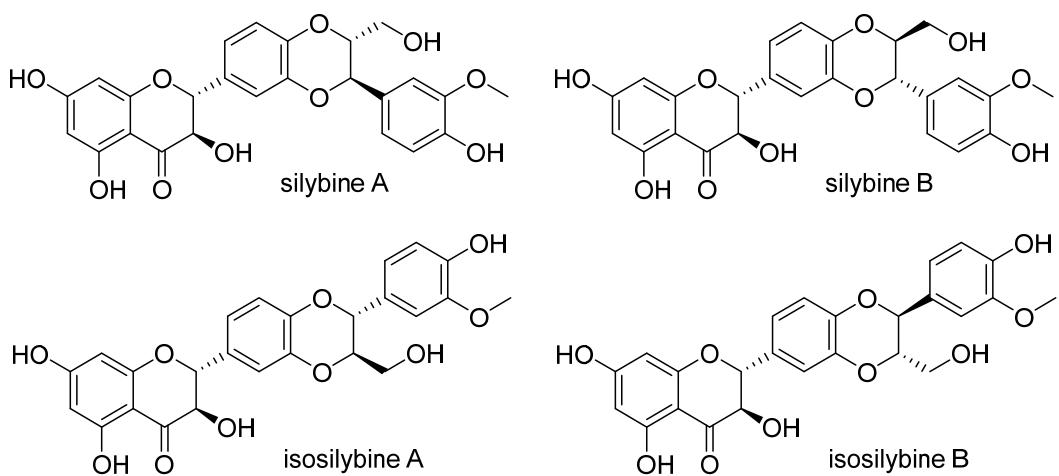


Figure 5 : Flavanolignanes du chardon-Marie

6.2.4.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le chardon-Marie n'est pas présent dans l'alimentation humaine usuelle.

6.2.4.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

La présence du chardon-Marie dans l'alimentation animale est possible, la plante étant présente à l'état sauvage.

6.2.4.7 Exposition humaine

- Pas de restriction connue en additifs alimentaires et arômes ;
- Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes dans les avis de l'EMA ;
- Exposition humaine :
 - si on se base sur les données disponibles pour la phytothérapie humaine ou les compléments alimentaires, on peut dériver une DSENO ;
 - le médicament LEGALON® 70 mg, comprimé enrobé contient : 86,5 – 94,5 mg d'extrait sec purifié et titré de chardon-Marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn) correspondant à 70 mg de silymarine exprimée en silibinine. La posologie est de 2 comprimés, 2 à 3 fois par jour. La posologie maximale de 6 comprimés/jour, soit 570 mg/personne/jour, correspond à une exposition de 10 mg d'extrait/kg pc/jour. En silymarine cela correspond à 420 mg/personne/jour, soit 7mg de silymarine/kg pc/jour.

6.2.4.8 Exposition animale

Le chardon-Marie est inscrit au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 avec comme restriction : usage uniquement dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci.

Extraits fluides de Plantes Standardisés et glycérinés (EPS) PhytoStandard CHARDON-MARIE du laboratoire Wamine :

- Espèces cibles : animaux de compagnie, nouveaux animaux de compagnie (NAC), animaux d'élevages ;
- 1 mL/5 kg, 200 mg/kg pendant 5 jours, 3 fois par jour, ou 1 fois par jour pendant 20 jours.

6.2.4.9 Données toxicologiques

Tableau 23 : Données toxicologiques sur le chardon-Marie

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Extraits de fruits de <i>Silybum marianum</i>	Souris 500 à 2 000 mg/kg pc	Aucune mortalité à 48h	(EMA 2018b)
Extrait	Souris 20 g/kg pc	Aucune mortalité	
	Chien 1 g/kg pc		
Sylimarine	Rat, souris 2 500 à 5 000 mg/kg pc	Aucune mortalité	
Toxicité après administrations répétées VO			
Sylimarine	Rat 1 g/kg pc/jour, 15 jours 100 mg/kg, 16 ou 22 semaines	Aucun effet délétère observé	(EMA 2018b)
Extrait dans la nourriture	Rat F344/N 260 à 4 500 mg/kg pc/jour, 3 mois	Diminution de la motilité des spermatozoïdes aux 3 plus fortes concentrations. NOAEL ⁶⁴ = 525 mg/kg	(NTP 2011)
	Souris, 3 125, 6 250, 12 500, 25 000, ou 50 000 ppm (640, 1 340, 2 500, 5 280 ou 11 620 mg/kg pour les mâles et 580, 1 180, 2 335, 4 800, ou 9 680 mg/kg pour les femelles)	Mâle : aux deux plus fortes doses, diminution significative du poids absolu et relatif du thymus NOAEL = 2 500 mg/kg	
	Rat (mâles et femelles), administration via l'alimentation ; 0, 12 500, 25 000 ou 50 000 ppm d'extrait de chardon-Marie (équivalant à des doses quotidiennes moyennes d'environ 570, 1 180 ou 2 520 mg/kg pour les mâles et 630, 1 300 ou 2 750 mg/kg pour les femelles) pendant 105 à 106 semaines.	Femelles : aux deux plus fortes doses : augmentation significative de l'incidence des foyers de cellules claires et mixtes du foie NOAEL = 630 mg/kg pc/jour	

⁶⁴ Dose sans effet néfaste observé

Cancérogenèse		
Selon le <i>National Toxicology Program</i> (NTP), il n'y a pas de preuves de potentiel cancérogène du chardon-Marie chez les rats mâles et femelles F344/N et les souris mâles et femelles B6C3F1 exposés pendant 2 ans aux doses de 12,500, 25,000, or 50,000 ppm d'extrait de chardon-Marie dans la nourriture.		
Génotoxicité <i>in vitro</i>		
Test d'Ames TA98, 100, 102, 104, 1 535 et <i>E.coli</i> WP2 uvrA/pKM101 avec et sans S9 5 extraits 2 extraits éthanol/eau (1 utilisé pour l'étude 3 mois et l'autre pour l'étude 2 ans) 1 extract méthanol 2 extraits eau	1 extract éthanol/eau négatif 1 extract éthanol/eau positif sur TA98 avec S9 de rat. 1 extract méthanol positif sur TA98 avec S9 de rat et hamster. 2 extraits eau négatifs	(NTP 2011)
Silymarine	Positif sur TA98 et TA100 avec S9 de rat	(NTP 2011)
Silibine	Négatif	(NTP 2011)
Génotoxicité <i>in vivo</i>		
Test du micronoyau sur érythrocytes circulants	Souris, 3 125, 6 250, 12 500, 25 000, ou 50 000 ppm (640, 1 340, 2 500, 5 280, ou 11 620 mg/kg/jour chez les mâles et 580, 1 180, 2 335, 4 800, ou 9 680 mg/kg/j chez les femelles, 3 mois. Négatif	(NTP 2011)
Test des aberrations chromosomiques MO chez la souris	Extrait éthanolique 80 % de sylimarine Souris, VO, 2, 4, 8 et 20 mg/kg pc/jour, 21 jours. Négatif	(Anwar <i>et al.</i> 2018)
Mutations géniques sur colon chez le rat F344 transgénique gpt delta	Rat F344 gpt 500 ppm de sylimarine, 4 semaines. Négatif	(Toyoda- Hokaiwado <i>et al.</i> 2011)

L'ensemble des données disponibles ne montrent pas de préoccupation génotoxique des extraits de chardon-Marie ou de la silymarine.

6.2.4.10 Données PK et sur les résidus

Pas de données

6.2.4.11 Synthèse de l'évaluation

La NOAEL d'extrait de chardon-Marie dans l'étude 2 ans chez le rat est de 630 mg/kg pc/jour sur la base d'un faible effet hépatique à 1300 mg/kg pc/jour. Sur la base de cette NOAEL, une dose repère de 6,3 mg/kg pc/jour a été dérivée. Cette valeur est proche des valeurs issues

des études cliniques chez l'Homme, où une dose de 7 mg/kg pc/jour d'extrait pendant 63 jours ne produit aucun effet (Silymarin BIO-C ®).

Considérant que, pour le chardon-Marie :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette plante n'est pas présente dans l'alimentation humaine, mais sa présence est possible dans l'alimentation animale ;
- cette plante et des extraits purifiés sont utilisés dans des médicaments à usage humain et dans des médicaments vétérinaires homéopathiques ;
- cette plante est largement utilisée en tant que complément alimentaire¹ et additif alimentaire chez l'Homme et les animaux ;
- cette plante est faiblement toxique, non génotoxique et non cancérogène ;
- les valeurs d'expositions chez les animaux sont équivalentes à l'exposition humaine traditionnelle ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que cette plante n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.2.5 Echinacées

6.2.5.1 Données générales

Tableau 24 : Données générales sur les échinacées

Noms vernaculaires	Echinacée pourpre, échinacée à feuilles étroites, échinacée pâle
Nom latin	<i>Echinacea angustifolia</i> DC., <i>Echinacea pallida</i> Nutt., <i>Echinacea purpurea</i> Moench
Partie de la plante concernée	Echinacée pourpre : partie aérienne, racine Echinacée pâle, échinacée à feuilles étroites : racine

6.2.5.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 25 : Statut des échinacées dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	<ul style="list-style-type: none"> • Echinacées : <ul style="list-style-type: none"> - uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci. Pour usage topique uniquement. - uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix. ». • <i>Echinacea purpurea</i> : à usage topique uniquement
	Liste des plantes médicinales	Liste A (toutes espèces et parties concernées)
Médicament à usage humain	Pharmacopées	Ph Eur : 1823 <i>Echinacea purpurea</i> (parties aériennes fleuries) ; 1824 : <i>Echinacea purpurea</i> (racine) ; 1527 : <i>Echinacea angustifolia</i> (racine) ; 1529 : <i>Echinacea pallida</i> (racine)
	OMS	<i>Echinacea radix</i> ; <i>Herba Echinacea purpurea</i> (volume 1)
	AMM en France	Un médicament d'usage bien établi à base de parties aériennes d'échinacée pourpre (ECHINACEE POUPRE HUMEXPHYTO) existe sur le marché français.

Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Listé sans restriction. Parties utilisées : organes souterrains Substances à surveiller : échinacosides, cynarine, acide cichorique
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Hors catalogue <i>Novel Food</i> pour les plantes et leurs préparations (consommé avant 1997). Extraits à partir de cals de culture <i>in vitro</i> : <i>Novel Food</i> autorisé dans les compléments alimentaires.
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Les extraits d' <i>Echinacea purpurea</i> et d' <i>Echinacea angustifolia</i> figurent dans l'annexe I du registre européen.
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listé

6.2.5.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 26 : Avis d'Agences européennes pour les échinacées

EMA HMPC	Chacune des parties de plantes concernées fait l'objet d'une monographie médicalisée (EMA 2012c, 2015b, 2017d, 2018d)
Efsa NDA	2 avis scientifiques sur la justification d'allégations de santé ont été publiés. La sécurité n'est pas évaluée.

6.2.5.4 Composition

■ Composition

Les 3 échinacées sont de compositions proches : les acides phénoliques qu'elles contiennent sont employés comme marqueurs pour leur contrôle. A la Ph. Eur., les préconisations sont :

- *Echinacea purpurea* (parties aériennes fleuries) : > 0,1 % acide cichorique (acide dicaféylquinique) et acide caftarique,
- *Echinacea purpurea* (racine) : > 0,5 % acide cichorique et acide caftarique,
- *Echinacea angustifolia* (racine) (1527) : > 0,5 % d'échinacoside ; en CCM (Chromatographie Couche Mince) et en CLHP (Chromatographie Liquide Haute-Performance), la cynarine (ou acide dicaféoylquinique) est mise en évidence ; elle est abondante mais n'est pas quantifiée. D'autres acides-phénols peu abondants (dont l'acide cichorique) sont identifiés.
- *Echinacea pallida* (racine) (1529) : > 0,2 % d'échinacoside ; le profil des acides phénol en CLHP est proche de celui d'*E. angustifolia*.

Des alkylamides (isobutylamides de l'acide dodécatétraenoïque) sont susceptibles de porter l'activité immunostimulante et anti-inflammatoire de ces plantes. Ils sont usuellement présents à plus de 0,01 % dans les racines. On les retrouve également dans les parties aériennes. L'identité de ces composés varie entre les espèces. Des dérivés polyacétyléniques sont décrits. Des polysaccharides, potentiellement actifs, sont également présents. Des alcaloïdes

pyrrolizidiniques ont été identifiés, en faible quantité. Ils ne sont pas susceptibles d'être hépatotoxiques (dérivés saturés, non réactifs après métabolisation).

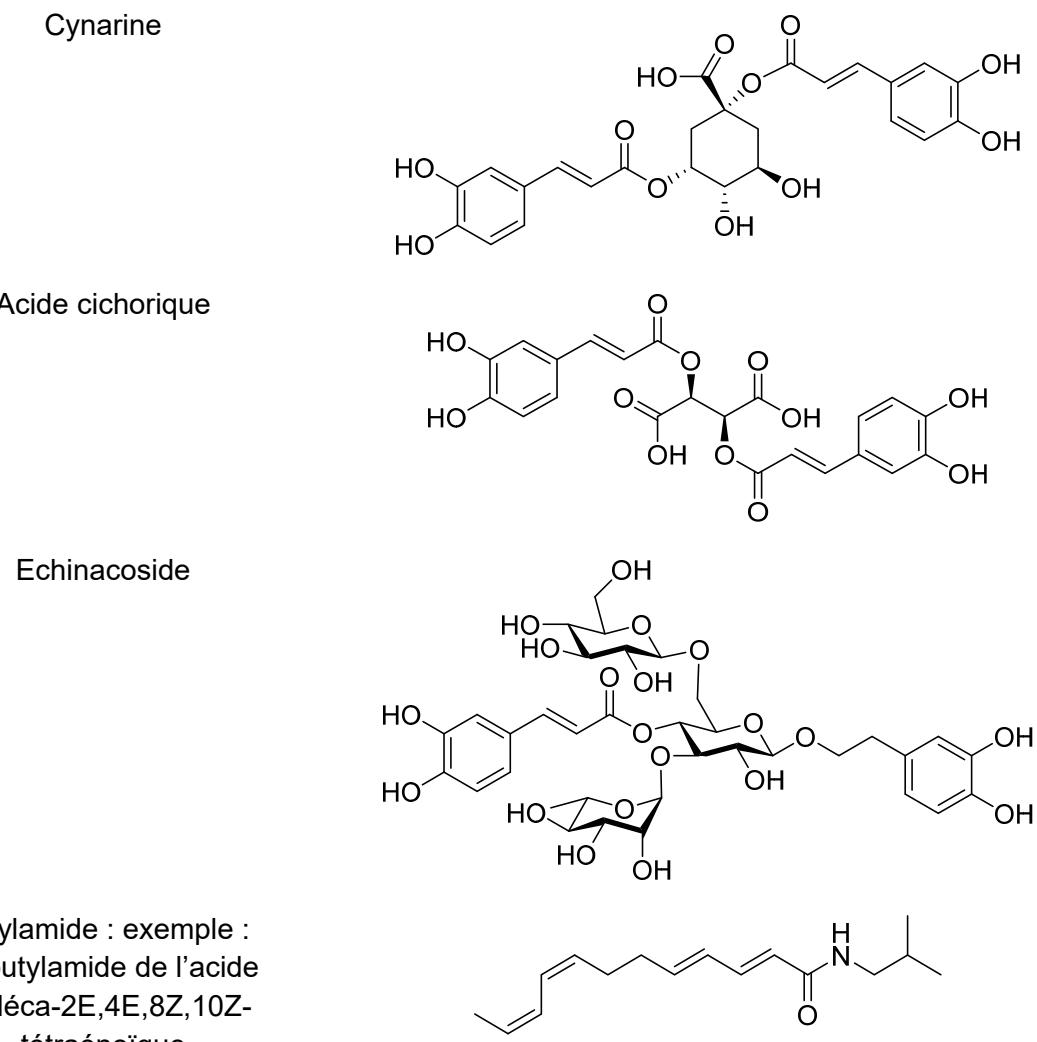


Figure 6 : Structure chimique des constituants des échinacées

■ Préparations :

Plantes en l'état, poudres, jus, extraits aqueux et hydro-alcooliques de titre fort.

6.2.5.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Les échinacées ne sont pas présents dans l'alimentation humaine.

6.2.5.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

La présence dans l'alimentation animale est possible pour les parties aériennes dans les zones de présence de la plante.

6.2.5.7 Exposition humaine

- Pas de restriction en tant qu'additifs alimentaires et arômes

- Selon les avis de l'EMA, en raison de l'absence de données, les préparations pharmaceutiques d'échinacées sont déconseillées aux femmes enceintes ou allaitantes et chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Exposition humaine :
 - Il n'y a pas de dose maximale dans les compléments alimentaires.
 - Les recommandations de l'EMA (HMPC), pour des utilisations sur 10 jours, amènent aux expositions suivantes :
 - Echinacée pourpre (parties aériennes) : 9 à 22,5 g/jour équivalents plante fraîche ;
 - Echinacée pourpre (racines) : 220 mg à 2,7 g/jour équivalents plante sèche ; enfant : extrait aqueux uniquement : 200 à 400 mg équivalents plantes sèche/jour ;
 - Echinacée à feuilles étroites (racines) : 0,5 à 1,5 g/jour équivalents plante sèche
 - Echinacée pâle (racines) : 96 mg à 480 mg/jour équivalents plante sèche.

6.2.5.8 Exposition animale

Les échinacées pourpre et à feuilles étroites (organes non précisés) sont autorisées comme additifs alimentaires chez le chien et le chat ; les teintures le sont chez toutes les espèces animales. Il n'y a pas de restrictions.

6.2.5.9 Données toxicologiques

Tableau 27 : Données toxicologiques sur les échinacées

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Parties aériennes d'échinacée pourpre	Rat, VO : 30 g/kg de jus	Pas de toxicité observée	(EMA 2018b)
Racines d'échinacée pourpre	Souris, VO : 3 g/kg (extrait)	Pas de toxicité observée	
Autres espèces	Pas de données, mais les études pharmacologiques précliniques ne montrent pas de toxicité		
Toxicité après administrations répétées			
Parties aériennes d'échinacée pourpre	Rat, VO : 2,4-8 g de jus / kg pc/jour, 4 semaines	Augmentation des phosphatases alcalines (PAL) (mâles), augmentation du taux de prothrombine (femelles), sans corrélation à la dose ; aucun signe de toxicité	(EMA 2018b)

Génotoxicité <i>in vitro</i>			
Parties aériennes d'échinacée pourpre : jus lyophilisé, extrait éthanolique ; constituants divers.	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538), avec et sans activation métabolique (S9) ; test sur lymphome de souris (MLA/TK), test du micronoyau <i>in vitro</i> sur lymphocytes humains, et test du micronucleus <i>in vivo</i> sur moelle osseuse de souris (25 g/kg)	Non génotoxique	(EMA 2018b)
Cancérogenèse			
Parties aériennes d'échinacée pourpre : jus	Pas de modifications morphologiques dans des cellules embryonnaires de hamster	Non cancérogène <i>in vitro</i>	(EMA 2014a)
Autres espèces ; racines		Pas de données	
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Echinacée pâle : poudre	Lapin ; 3 g/kg d'aliments, 90 ou 125 jours	Pas de modification des paramètres hématologiques (à l'exception d'une diminution des basophiles chez les adultes), pas de reprotoxicité	(EMA 2017b)

Malgré le manque de données toxicologiques disponibles pour les racines d'échinacées, les données relatives aux parties aériennes d'échinacée pourpre suggèrent une bonne tolérance. Un fort recul clinique existe, par ailleurs.

6.2.5.10 Effets indésirables recensés

Pour les échinacées, la tolérance observée dans les évaluations cliniques est bonne (David et Cunningham 2019). L'EMA relève cependant des données de pharmacovigilance et des cas publiés d'allergies, parfois sévères. Quelques purpuras thrombocytopéniques et des diminutions du nombre de globules blancs ont déjà été observés. L'EMA considère cependant les échinacées comme sûres.

Leur usage est déconseillé en cas de troubles du système immunitaire (EMA, OMS).

6.2.5.11 Données PK et sur les résidus

Des alkylamides d'échinacées ont fait l'objet d'une étude PK chez le rat. Leur biodisponibilité est de l'ordre de 30 à 50 % (Jedlinszki *et al.* 2014).

Il n'y a pas de données sur les résidus.

6.2.5.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que les échinacées à feuilles étroites, pâle et pourpre (toutes parties) :

- ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- ne sont pas présentes dans l'alimentation humaine, mais que leur présence est éventuellement possible dans l'alimentation animale ;
- sont utilisées dans des médicaments à usage humain ;
- sont utilisées en tant que complément alimentaire¹ et additif alimentaire chez l'Homme et les animaux ;
- sont faiblement toxiques, non génotoxiques et non cancérogènes ;
- présentent des valeurs d'exposition chez les animaux équivalentes à l'exposition humaine traditionnelle ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que ces plantes ne sont pas préoccupantes pour le consommateur de denrées provenant d'animaux les ayant reçues dans un cadre vétérinaire.

6.2.6 Pissenlit

6.2.6.1 Données générales

Tableau 28 : Données générales sur le pissenlit

Nom vernaculaire	Pissenlit
Nom latin	<i>Taraxacum officinale</i> Weber ex Wigg. (Asteraceae)
Synonymie	<i>Dandelion (anglais)</i> , dent de lion <i>Taraxacum campylodes</i> G.E.Haglund, <i>Leontodon officinale</i> With.
Partie de la plante concernée	Partie aérienne et racine

6.2.6.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 29 : Statut du pissenlit dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A (racine, feuille (hors monopole pharmaceutique, en l'état), partie aérienne (hors monopole pharmaceutique, en l'état))
	Pharmacopées	Ph Eur 07/2012/ 1851 Pissenlit (partie aérienne et racine de)
	OMS	Monographie <i>Radix cum Herba Taraxaci</i> (WHO 2007)
	AMM en France	Non : 3 médicaments à base de plantes contenant du pissenlit ne sont plus commercialisés depuis 2020.
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Listé sans restriction
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Hors catalogue <i>Novel Food</i> pour les plantes et leurs préparations (consommé avant 1997).
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Oui
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listé

6.2.6.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 30 : Avis d'Agences européennes sur le pissenlit

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation concerne la plante entière (EMA 2009) Plusieurs monographies existent pour les feuilles seules (EMA 2008)/2008), les parties aériennes et les racines (EMA 2019) et pour les racines seules (EMA 2020b)
-----------------	--

6.2.6.4 Composition

La composition des poudres et extraits de pissenlit est complexe (EMA 2008, 2019, 2020b; Bruneton 2016). Pour résumer, quatre grands groupes de composés sont mentionnés dans les parties aériennes et souterraines, avec des variations quantitatives et qualitatives :

- Lactones sesquiterpéniques : eudesmanolides (tétrahydroridentine B, β -D-glucopyranoside de taraxacolide), germacranolides (acide taraxinique et acide 11, 13-dihydrotaraxique sous forme d'esters de β -D-glucopyranose, ainslioside).
- Triterpènes pentacycliques et stérols : taraxastérol, ψ -taraxastérol, taraxérol et leurs dérivés hydroxylés et acétylés ; arnidol et faradiol, α - et β -amyrines, β -sitostérol et stigmastérol, lupéol.
- Acides phénols : dans les racines : acide chicorique et ses isomères, acide cafféique, acide chlorogénique, acide p-coumarique, acide férulique, acide hydroxyphénylacétique ; dans les feuilles : en plus des métabolites indiqués pour les racines, présence d'autres dérivés de l'acide hydroxycinnamique.
- Flavonoïdes : dérivés glycosylés de la lutéoline, de la quercétine et de l'isorhamnetine, dans les parties aériennes.

La racine contient de l'inuline (teneur soumise à des variations saisonnières, de 2 à 40 %).

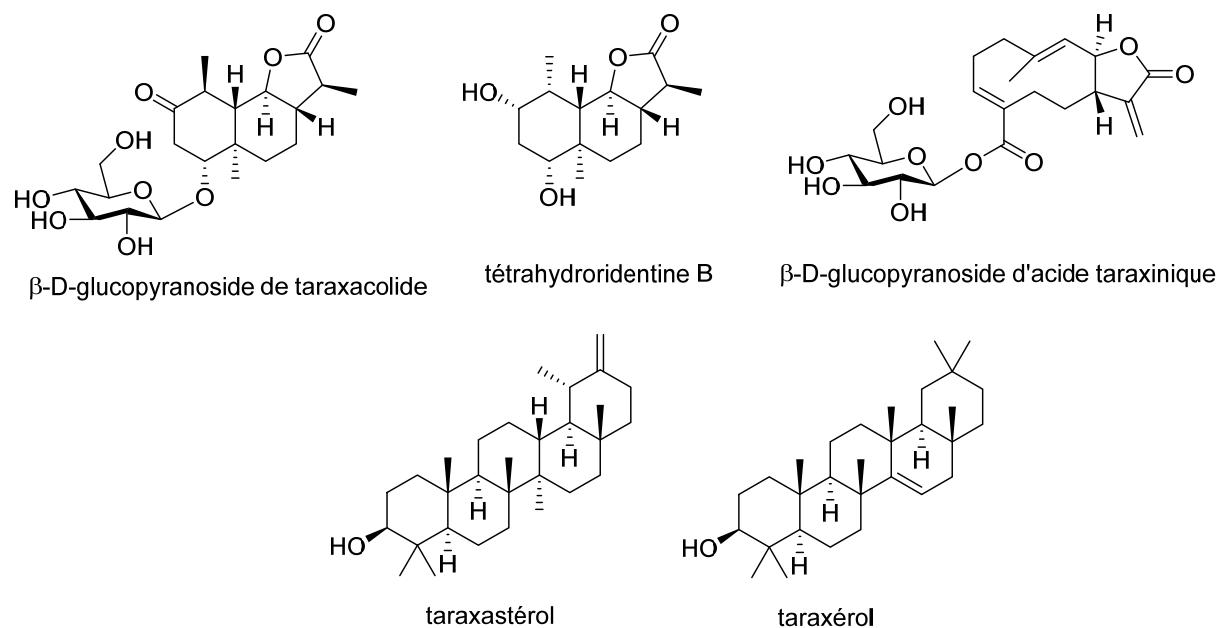


Figure 7 : Structure de constituants terpéniques du pissenlit

6.2.6.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le pissenlit est présent dans l'alimentation humaine usuelle.

Feuilles : usages plus occasionnels qu'usuels ; cependant, pour certaines personnes la consommation peut être assez régulière en saison.

Racines : comme pour la chicorée, des thés ou ersatz de café à base de racines torréfiées sont commercialisés⁶⁵.

6.2.6.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Les parties aériennes du pissenlit sont présentes dans l'alimentation usuelle des herbivores.

6.2.6.7 Exposition humaine

En phytothérapie humaine, l'EMA retient les préparations traditionnelles suivantes :

- Pour la plante entière : jus frais, poudre, extraits hydroalcooliques (30-60 %) secs et fluides ; l'exposition journalière équivaut à 3 à 5 g de plante sèche ;
- Pour les feuilles : jus frais, drogue pour infusion, extrait hydroalcoolique (25 %) fluide ; l'exposition journalière est de 30 g de plante sèche par jour, en infusion ;
- Pour les racines : jus frais, drogue pour infusion, extrait hydroalcoolique (30 %) fluide, teinture ; l'exposition journalière est de 15 g de plante sèche par jour.

6.2.6.8 Exposition animale

Le pissenlit (parties aériennes) est présent dans l'alimentation usuelle des herbivores. Il n'est pas signalé par l'Efsa FEEDAP ou l'Efsa NDA comme additif alimentaire ou aliment complémentaire.

6.2.6.9 Données toxicologiques

Tableau 31 : Données toxicologiques sur le pissenlit (plantes entières, racines ou parties aériennes)

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Feuilles ou racines séchées et extraits éthanoliques	Souris IP	DL ₅₀ feuilles = 28,8 g/kg pc DL ₅₀ racines = 36,6 g/kg pc	(ESCOP 2003)
Extraits éthanoliques	Souris et rat, PO	Pas de toxicité à 10 g/kg pc	(ESCOP 2003; Tita <i>et al.</i> 1993)
	Souris et rat, IP	Pas de toxicité à 4 g/kg pc	

⁶⁵https://ec.europa.eu/food/system/files/2017-09/fs_food-improvement-agents_guidance_1333-2008_annex-2.pdf

« Chez le rat, aucun signe de toxicité aiguë n'a été identifié après administration orale de 36 g/kg pc de plante entière séchée (Akhtar, Khan et Khaliq 1985). D'autres données, résumées dans le tableau ci-dessus, indiquent également une faible toxicité. »		(EMA 2009)	
Toxicité après administrations répétées			
Pissenlit	Lapin, PO 3 à 6 g/kg pc	Aucun signe de toxicité	(Leslie et Salmon 1979)
Mutagénicité / Génotoxicité <i>in vitro</i>			
De nombreuses études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> ne suggèrent pas d'effets génotoxique, mutagène ou cancérogène pour des extraits de racine, de feuille ou de plantes entières de pissenlit		(Chatterjee et al. 2011; Nguyen et al. 2019; Ovadje et al. 2016; Ovadje et al. 2011; Rehman et al. 2017) (Karakuş, Değer et Yıldırım 2017; Leslie et Salmon 1979).	
En raison du faible nombre de données obtenues directement sur <i>T. officinale</i> , certaines données concernent des espèces congénériques dont les noms d'espèces sont indiqués. ⁶⁶		(Schütz, Carle et Schieber 2006; Martinez, 2015 #335)	
Extraits aqueux de <i>T formasanum</i>	Test d'Ames <i>Salmonella</i>	Pas de mutagenèse	(Tsai, Chang et Tseng 2020)
Extraits de <i>T. mirabile</i> et <i>T. farinosum</i> et non <i>T officinale</i>	Test d'Ames <i>Salmonella</i>	Pas de mutagénicité	(Uysal et al. 2016)
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Extraits éthanoliques	Lapin et rat 1,6 mL/kg	Aucun effet sur la fertilité et sur le développement prénatal (térotogénèse)	(Leslie et Salmon 1979; WHO 2007)

La conclusion générale de l'EMA (EMA 2009) : « Des données fiables concernant la toxicité aiguë ne portent que sur des extraits concernant l'ensemble de la plante et quelques extraits. L'administration orale de préparations à base de *Taraxaci radix cum herba* peut être estimée comme sans conséquences sanitaires pour la population à

⁶⁶ Le genre est chimiquement homogène

l'exception de patients présentant des pathologies particulières (insuffisance rénale ou troubles cardiaques, diabète). Pour ces patients, l'usage de préparations à base de pissenlit est à éviter en raison de complications potentielles liées à l'hyperkaliémie.

Les résultats toxicologiques sur le pissenlit restent très restreints. Cependant, aucune donnée collectée lors d'usage traditionnel de cette plante en Europe, ou sur les principaux constituants bioactifs, ne suggère des risques associés à l'usage des racines ou partie aériennes du pissenlit. »

6.2.6.10 Données PK et sur les résidus

Dans l'avis de l'EMA (2009) : “*Overview of available pharmacokinetic data regarding the herbal substance(s), herbal preparation(s) and relevant constituents thereof : No data available for Taraxaci radix cum herba.*”

6.2.6.11 Effets indésirables recensés

Depuis 2011, 17 rapports ont été identifiés dans la base nutrивigilance en lien avec des compléments alimentaires.

Des réactions allergiques en lien avec les lactones sesquiterpéniques sont signalées (EMA 2008, 2009; WHO 2007). Par ailleurs, le rapport de l'EMA (2009) insiste sur la teneur élevée en potassium d'extraits de pissenlit qui, selon les posologies proposées en phytothérapie, pourraient être à surveiller chez les enfants.

6.2.6.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour le pissenlit (partie aérienne, partie souterraine et plante entière) :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette plante est présente dans alimentation humaine (feuille, partie souterraine) et dans l'alimentation des herbivores (partie aérienne) ;
- cette plante est utilisée dans les compléments alimentaires¹ et comme additif alimentaire chez l'Homme et les animaux ;
- aucune alerte relative à une potentielle génotoxicité ou mutagénicité n'existe, des espèces congénériques ayant fait l'objet d'évaluations négatives ;
- malgré l'absence de données PK et sur des résidus potentiels ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que cette plante n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.2.7 Ronce

6.2.7.1 Données générales

Tableau 32 : Données générales sur la ronce

Nom vernaculaire	Roncier
Nom latin	<i>Rubus fruticosus</i> auct. [L.] ; <i>Rubus vulgaris</i> Weihe & Nees (<i>Rubus sect Rubus</i> pour les fruits)
Synonymie	La taxonomie est complexe. De nombreux synonymes existent. Le genre « <i>Rubus</i> sp. » est référencé par la pharmacopée française (liste A) <i>Bramble</i> (anglais ; <i>Blackberry</i> pour les fruits)
Partie de la plante concernée	Feuilles

6.2.7.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 33 : Statut de la ronce dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A (<i>Rubus</i> sp.) , feuille, hors monopole, en l'état
	Pharmacopées	Pas de monographie à la Ph. Eur. ou française
	OMS	Pas de monographie médicalisée
	AMM en France	Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Listée sans restrictions Parties utilisées : feuille, fruit, jeune pousse
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listée
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Sous forme <i>Rubus</i> spp., (e.g. <i>Rubus fruticosus</i> L.): Blackberry tincture CoE 408
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listée

6.2.7.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 34 : Avis d'Agences européennes sur la ronce

EMA HMPC	Aucun avis pour <i>Rubus fruticosus</i> mais il existe une monographie pour la feuille de framboisier EMA / HMPC/44211/2012 : <i>Rubus idaeus L.</i> , folium
-----------------	---

6.2.7.4 Composition

Les feuilles de roncier (*Rubus sp.*) contiennent des flavonoïdes, des tanins hydrolysables (8 à 14 %, au moins 5 % pour la pharmacopée ; notamment des dimères d'élagitannins), les acides citrique et isocitrique et des triterpènes (acides rubutique et rubinique, β-amyrine) (Bruneton 2009; Ziemlewska, Zagórska-Dziok et Nizioł-Łukaszewska 2021; Wichtl et Anton 2003).

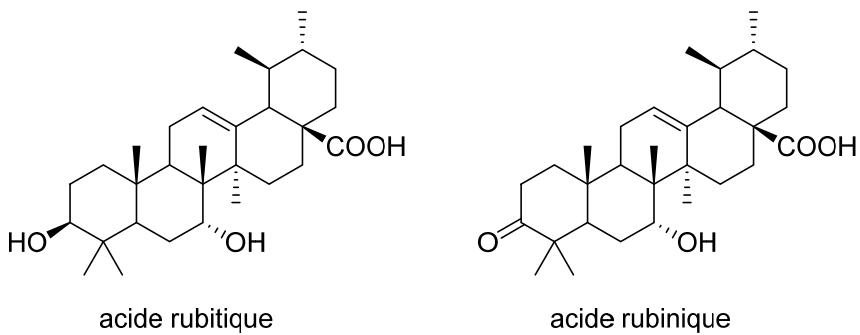


Figure 8 : Structure des triterpènes des feuilles de roncier

6.2.7.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Les fruits de diverses espèces de *Rubus sp* incluant les fruits de *Rubus fruticosus* (*Rubus sect Rubus*) et de *Rubus idaeus* sont inscrits au *Codex Alimentarius*.

6.2.7.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

La ronce est présente dans le pâturage des ruminants dans certains systèmes de conduite d'élevage.

6.2.7.7 Exposition humaine

Des usages en phytothérapie humaine sont connus.

La monographie du HMPC (EMA 2014c) relative à la feuille de framboisier retient les usages traditionnels en tisane (jusqu'à 8 g/jour) et sous forme d'extrait aqueux sec (environ 1 g/jour). Il n'y a pas de cas de surdosage mentionné. L'emploi n'est pas recommandé aux enfants de moins de 12 ans et pendant la gestation et l'allaitement (par absence de données).

6.2.7.8 Exposition animale

La ronce est présente dans l'alimentation animale usuelle pour les herbivores (Popay et Field 1996). Chez l'animal, *Rubus sp* est autorisé en complément alimentaire et aussi comme additif.

6.2.7.9 Données toxicologiques

Tableau 35 : Données toxicologiques sur la ronce

	Observations	Conclusion	Références
Toxicité après administration unique			
Extrait aqueux de feuilles de <i>R. fructicosus</i>	Souris, PO	DL ₅₀ = 8,1 g/kg pc	(Zia-Ul-Haq et al. 2014)
Ronce de Corée (<i>Rubus coreanus</i> , pas <i>R. fructicosus</i>)	Rat PO gavage Essai de toxicité aiguë = observation 14 jours	Aucune toxicité NOAEL = 2 500 mg/kg pc/jour.	(Om et al. 2016)
Toxicité après administrations répétées			
Ronce de Corée (<i>Rubus coreanus</i> , pas <i>R. fructicosus</i>)	Rat, PO gavage Toxicité chronique par administration quotidienne (13 semaines)	Aucune toxicité NOAEL = 2 500 mg/kg pc/jour.	(Om et al. 2016)
Mélange d'extraits aqueux de 5 plantes dont <i>R. fructicosus</i> (10% du mélange)	Rat modèle de diabète type 1, PO10 et 20 g/kg pc 28 jours	Aucune toxicité signalée	(Madić et al. 2021)
Mutagénicité / Génotoxicité <i>in vitro</i>			
Extrait aqueux de feuilles	Essai de génotoxicité sur <i>Allium cepa</i> 1 200 µg/mL à 48 h	Résultat négatif	(Madić et al. 2019)

6.2.7.10 Données PK et sur les résidus

Pas de données.

6.2.7.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour la ronce (feuilles) :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette partie de la plante ne fait pas partie de l'alimentation humaine ;
- cette plante fait partie de l'alimentation des herbivores, notamment des petits ruminants ;
- il n'existe pas d'avis de l'EMA (HMP) relatif à l'emploi cette partie de la plante en phytothérapie humaine ; cependant, un avis de l'EMA est disponible sur l'emploi des feuilles de *Rubus idaeus*, avec des informations sur les doses maximales recommandées ;
- les quelques études disponibles montrent une absence de toxicité aigüe et chronique ;
- aucune alerte relative à une potentielle génotoxicité ou mutagénicité n'existe ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que cette plante n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.2.8 Tanaisie

6.2.8.1 Données générales

Tableau 36 : Données générales sur la tanaisie

Nom vernaculaire	Tanaisie
Nom latin	<i>Tanacetum vulgare</i> L.
Synonymie	<i>Tansy</i> (anglais), tanaisie commune
Partie de la plante concernée	Feuilles et sommités fleuris

6.2.8.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 37 : Statut de la tanaisie dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listée
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales de la Pharm. Française	Liste B (sommité fleurie) Remarque : H.E. au monopole pharmaceutique
	Pharmacopées	Pas de monographie à la Ph. Eur. ou française
	OMS	Pas de monographie médicalisée ; l'OMS répertorie les parties aériennes de la grande camomille (<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz Bip.), de composition différente
	AMM en France	Un médicament homéopathique soumis à enregistrement
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Listée avec restrictions
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Hors catalogue <i>Novel Food</i> pour les parties aériennes (utilisée dans les compléments alimentaires avant 1997)
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listée sous forme de teinture (<i>Tanacetum vulgare</i> L. : <i>Tansy tincture</i>)
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listée

6.2.8.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 38 : Avis d'Agences européennes pour la tanaisie

EMA HMPC	Non référencée. Rapport d'évaluation et monographie qui concernent une autre espèce du genre (<i>T. parthenium</i>)
Efsa – Evaluation des substances actives des pesticides	Rapport d'évaluation de <i>Tanacetum vulgare</i> suite à une demande d'autorisation pour une utilisation dans la protection des plantes comme répulsif sur les vergers, les vignobles, les légumes et les plantes d'ornement

6.2.8.4 Composition

La tanaisie contient :

- des flavonoïdes dont la casticine (Ivanescu *et al.* 2018) ;
- des monoterpènes volatiles (Cote *et al.* 2017) dont les thuyones, le (-)-camphre et le 1,8-cinéole (Burkhard *et al.* 1999). Plusieurs CT existent. Les constituants principaux de l'H.E. sont, suivant les origines : β-thuyone, artemisia-cétone, bornéol et acétate de bornyle, (E)-pinéocarvol, α-pinène, terpinèn-4-ol, camphre, 1,8-cinéole et α-thuyone (Cote *et al.* 2017; Tisserand et Young 2014). Des sesquiterpènes sont également décrits dans l'H.E ;
- des lactones sesquiterpéniques (Rosselli *et al.* 2012) ;

Selon l'Efsa (2014b), « d'après les informations fournies, il semble que la nature chimique de la plante soit très complexe et qu'il existe de grandes variations de composition d'une région à l'autre et d'un pays à l'autre. Il n'y a pas de spécification proposée ni de données à l'appui d'une spécification ».

6.2.8.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

La tanaisie n'est pas présente dans l'alimentation humaine usuelle, à l'exception d'emplois comme aromatisant (livre bleu du conseil de l'Europe 1981).

6.2.8.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

La tanaisie est présente dans l'alimentation animale usuelle.

6.2.8.7 Exposition humaine

■ **DJA JEFCA :**

Selon l'Efsa (2014b), « le profil toxicologique de *Tanacetum vulgare* n'ayant pu être entièrement quantifié, il n'a pas été possible de procéder à une évaluation fiable des risques pour le consommateur ».

■ **Exposition humaine maximale (VO) à la plante :**

La tanaisie contient plusieurs composés épileptogènes (thuyones, camphre et 1,8-cinéole) susceptibles d'être à l'origine de convulsions chez l'Homme (Burkhard *et al.* 1999). La neurotoxicité des H.E. à thuyones (thuya, absinthe, tanaisie, sauge officinale) est connue : ces H.E. induisent des crises épileptiformes et tétaniformes, des troubles psychiques et sensoriels nécessitant l'hospitalisation. Les accidents qu'elles ont provoqués ont conduit à la mise en

place, en France, d'une législation restrictive : la loi n° 84-534 du 30 juin 1984 a complété l'article L-512 du CSP par la mention: « est réservée aux pharmaciens [...] la vente au détail et toute délivrance au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires. » Le décret n° 86-778 du 23-06-1986) inscrit sur la liste prévue par le texte précédent les essences provenant de l'absinthe, de la petite absinthe, de l'armoise, du cèdre, de l'hysope, de la sauge, de la tanaisie et du thuya (Bruneton 2016).

L'exposition est aussi possible, mais à la marge, via des alcools, comme c'est le cas pour l'armoise.

6.2.8.8 Exposition animale

La tanaisie est présente dans l'alimentation animale usuelle (dont les pâturages).

6.2.8.9 Données toxicologiques

Tableau 39 : Données toxicologiques sur la tanaisie

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Extrait aqueux de feuilles de <i>T. vulgare</i>	Souris, 0 à 13 g/kg pc	DL ₅₀ = 9,9 g/kg	(Lahlou, Israili et Lyoussi 2008; Pooja et al. 2016)
Toxicité après administrations répétées VO			
Extrait aqueux de feuilles de <i>T. vulgare</i>	Rat, 100, 300 et 600 mg/kg pc/jour, 90 jours	Aucune mortalité, aucun signe clinique et aucune modification des paramètres sanguins hématologiques et biochimiques n'ont été observées, à l'exception d'une hypoglycémie. NOEL ⁶⁷ = 0,6 g/kg/jour	

La tanaisie a fait l'objet d'études de toxicité aiguë, subaiguë et subchronique par VO chez le Rat et la Souris.

⁶⁷ Dose sans effet nocif observé

La tanaisie possède donc une très **faible toxicité aiguë, subaiguë et subchronique** chez le Rat et la Souris par VO, et donc par extrapolation chez les animaux de production.

6.2.8.10 Données PK et sur les résidus

Pas de données.

6.2.8.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrivilance

Aucun cas rapporté.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Sont répertoriés, du 01/01/1965 au 31/01/2021, 33 cas de nutrivilance au Canada avec le plus souvent des effets indésirables digestifs (appétit diminué, vomissements, modification de la couleur des fèces, melena, diarrhées), musculaires (myalgies), articulaires (arthralgies) et neurologiques (sensations vertigineuses). Ces cas concernent *Tanacetum parthenium*.

Sont répertoriés, entre 2004 et 2021, 5 cas de nutrivilance aux USA avec des effets indésirables très divers. Ces cas concernent *Tanacetum parthenium*.

6.2.8.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour la tanaisie et ses préparations (hors H.E.) :

- cette plante n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette plante est présente dans l'alimentation humaine comme aromatisant et est présente dans l'alimentation animale ;
- la présence de thuyones est décrite¹ ;
- très peu de données PK et toxicologiques sont disponibles (notamment en terme de génotoxicité, mutagénicité et reprotoxicité) ; il n'est pas possible de définir une VTR en l'état actuel des connaissances ;
- aucune donnée PK n'est disponible;

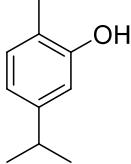
le GT estime qu'en l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible de conclure sur une absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.3 Substances des huiles essentielles

6.3.1 Carvacrol

6.3.1.1 Données générales

Tableau 40 : Données générales sur le carvacrol

Nom usuel	Carvacrol
Nom IUPAC	2-Méthyl-5-propan-2-ylphénol
Synonymie	<i>p</i> -Cymène-2-ol, 2-hydroxy- <i>p</i> -cymène, isopropyl-o-crésol, isothymol
CAS n°	499-75-2
EINECS n°	207-889-6
FLAVIS n°	[04.031]
CoE n°	2055
JECFA n°	710
FEMA n°	2245
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₁₀ H ₁₄ O Masse molaire : 150,22 g/mol Description : liquide incolore ou légèrement jaune avec une odeur piquante. Solubilité dans l'eau à 20°C : 0,33 g/L LogP : 3,33
Structure chimique	

6.3.1.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 41 : Statut du carvacrol dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	OMS	Pas de monographie médicalisée
	AMM en France	Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé

Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Autorisé comme additif alimentaire sensoriel
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé
	Médecine humaine en France	Pas d'AMM
	REACH	Enregistré

6.3.1.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 42 : Avis d'Agences européennes sur le carvacrol

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation sur les préparations à base de thym (<i>Thymus vulgaris L.</i> , <i>Thymus zygis L.</i> , <i>aetheroleum</i>) (EMA 2020a)
Efsa FEEDAP	Un avis sur la sécurité et l'efficacité du carvacrol comme additif alimentaire aromatisant pour toutes les espèces animales (2012e), à partir d'HE issue d' <i>Origanum vulgare</i> contenant environ 78 % de carvacrol (2019a) et de quatre additifs zootechniques dans la composition desquels entre le carvacrol d'H.E.
Efsa AFC⁶⁸	L'utilisation du carvacrol comme arôme alimentaire a également été évaluée par le panel AFC en 2008 (Efsa 2008c).
Anses	Le CES « ALimentation ANimale (ALAN) » a émis en 2014 un avis, relative à la création d'un nouveau groupe fonctionnel d'additifs décontaminants des aliments pour animaux, dans laquelle l'efficacité du carvacrol a été étudiée vis-à-vis de la décontamination des aliments en salmonelles. Dans le cadre de cet avis, le CES ALAN a évalué l'impact du carvacrol sous forme d'H.E. sur la santé animale, la santé humaine et l'environnement, ainsi que les conséquences envisageables de son utilisation en terme de développement de résistance des micro-organismes nuisibles, en particulier les salmonelles.
JECFA	Le carvacrol a été évalué comme arôme alimentaire par le JECFA (WHO 2000) et il a été autorisé comme substance aromatisante utilisable dans les aliments. DJA : Aucun problème de sécurité aux niveaux actuels d'ingestion lorsqu'il est utilisé comme agent aromatisant (WHO 2001)

⁶⁸ The Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food

6.3.1.4 Présence dans les H.E.

D'après Tisserand et Young (2014), les H.E. qui contiennent le plus de carvacrol sont listées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 43 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de carvacrol

Ajowan	1,0–16,4 %
Nigelle, <i>Nigella sativa</i> L. (graine)	0,5–4,2 %
Marjolaine, <i>Origanum majorana</i> L. (CT carvacrol) (feuilles)	76,4–81,0 %
Marjolaine, <i>Origanum majorana</i> L. (CT linalol) (feuilles)	23,3 %
Origan, <i>Origanum vulgare</i> L. (parties aériennes)	61,6–83,4 %
Sarriettes, <i>Satureia hortensis</i> L., <i>Satureia montana</i> L. (parties aériennes)	,43,6–75,,0 %
Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L. (CT carvacrol) (parties aériennes)	41,8 %
Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L. (CT thymol) (parties aériennes)	5,5–16,3 %
Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L. (CT limonène) (parties aériennes)	20,5 %
Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L. (CT linalol) (parties aériennes)	1,0–1,1 %
Thym, <i>Thymus zygis</i> L. (CT carvacrol) (parties aériennes)	43,9 %
Thym, <i>Thymus zygis</i> L. (CT thymol/carvacrol) (parties aériennes)	22,8 %
Thym, <i>Thymus zygis</i> L. (CT thymol) (parties aériennes)	Traces - 5,9 %
Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L., <i>Thymus zygis</i> L. (parties aériennes) (Ph. Eur., 10 ^e édition)	0,5–5,5 %
Serpolet, <i>Thymus serpyllum</i> L. (CT thymol/carvacrol) (parties aériennes)	15,6–27,8 %

6.3.1.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le carvacrol est une substance aromatisante autorisée en alimentation humaine. Ces principales caractéristiques, rappelées ci-dessous, concernant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ont été décrites par l'OMS (2000) et dans divers avis Efsa (Efsa 2006, 2008b, 2012e).

6.3.1.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Deux additifs zootechniques, dans la composition desquels entre le carvacrol, sont autorisés dans l'Union européenne , par le règlement (UE) n°2015/1490 et par le règlement (UE) n°2020/160.

6.3.1.7 Exposition humaine

Le panel FEEDAP du comité scientifique Efsa (2019b) a considéré appropriée l'utilisation de l'approche TTC : le carvacrol est un composé de classe I selon la classification de Cramer et l'évaluation de l'exposition quotidienne sans danger correspondante est de 30 µg/kg pc/jour.

Quelle que soit la classe d'âge (nourrissons, tout-petits, autres enfants, adolescents, adultes, personnes âgées et très âgées), la plus haute estimation de l'exposition alimentaire chronique au carvacrol est comprise entre 1,0 (personnes très âgées) et 2,6 (autres enfants) µg/kg pc par jour. En considérant les adultes – probablement la classe de consommateur la plus exposée – l'estimation de l'exposition chronique était de 1,5 µg/kg pc par jour, ce qui correspond à 5% de l'apport sans-danger dérivé de la TTC. Par ailleurs, selon la base de données FLAVIS, l'exposition liée aux usages en tant qu'arôme alimentaire dans l'Union européenne n'est que de 14 µg/personne et par jour (sur la base de l'apport maximal quotidien issu d'enquêtes), ce qui correspond à 1% de la TTC (correspondant à 1 800 µg/personne et par jour). Par conséquent, aucune préoccupation toxicologique pour la sécurité des consommateurs n'a été identifiée.

6.3.1.8 Données toxicologiques

Tableau 44 : Données toxicologiques sur le carvacrol

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Carvacrol	Lapin	DL ₅₀ = 100 mg/kg pc	(Caujolle et Franck 1944; Jenner <i>et al.</i> 1964; D.L.J. Opdyke 1979a; Tisserand et Young 2014)
	Rat	DL ₅₀ = 810 mg/kg pc	
Toxicité après administrations répétées			
Carvacrol	Porclet, études de résidus, 400 à 480 mg de carvacrol /kg d'aliment/jour, 45 jours	Concentrations en résidus < limites de détection et de quantification du carvacrol	(Efsa 2020b)
Génotoxicité / Mutagénicité			
Carvacrol	Test d'Ames <i>Salmonella typhimurium</i> 30 à 300 µg/plaque (sans activation métabolique) et 300 à 500 µg/plaque (avec activation métabolique)	Absence d'effet mutagène	(Efsa 2020b; Ipek <i>et al.</i> 2005; Kono, Yoshida et Itaya 1995; Tisserand et Young 2014)

	Tests des comètes (lignée V79) 150, 750 ou 3 750 mg/L	Non génotoxique.	(Undege et al. 2009)
	Rat, IV 10, 30, 50 ou 70 mg/kg pc	Aucun effet génotoxique dose – dépendant au niveau des cellules de moelle osseuse	(Azirak et Rencuzogullari 2008)
	<i>in vitro</i> sur cellules humaines, en présence de peroxyde d'hydrogène	Prévention des cassures de l'ADN.	(Slamenová et al. 2007)
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Satureja khuzestanica (une H.E. composée de 93,9 % de carvacrol)	Rate (femelles gestantes), 100, 500 ou 1 000 ppm de <i>Satureja</i> <i>khuzistanica</i> Jamzad (une H.E. composée de 93,9 % de carvacrol) via l'eau potable, les 15 premiers jours de gestation	Aucun signe de toxicité maternelle ou de tératogénicité. Augmentation significative du nombre d'implantations et de fœtus vivants aux 2 doses les plus fortes	(Abdollahi 2004; Abdollahi et al. 2003)
Hépatotoxicité			
À 73 mg/kg en IP, le carvacrol n'est pas hépatotoxique chez le rat et protège contre l'hépatotoxicité induite par l'ischémie-reperfusion (Canbek et al. 2008). Il n'y a pas non plus de toxicité à 125 mg/kg en IP (Jiménez et al. 1993).			

6.3.1.9 Données PK et sur les résidus

Caractéristiques ADME.

Le carvacrol est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La détoxicification du carvacrol implique sa conjugaison avec le sulfate *via* les sulfotransférases (SULT) qui catalyse le transfert d'un groupement sulfonate à partir d'un sulfate actif, le 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) et/ou de l'acide glucuronique pour produire des métabolites inactifs permettant de l'excréter principalement dans l'urine (Scheline 1991; WHO 2000). En effet, Austgulen et al. (1987) ont montré que le carvacrol est éliminé dans les urines du rat sous forme conjuguée, 24 heures après administration par intubation intra-gastrique. De manière similaire, Schröder et Vollmer (1932) ont montré que le carvacrol est excrété dans les urines chez le lapin.

En 2001, le comité d'experts sur les additifs alimentaires de l'OMS a considéré que la structure chimique du carvacrol permettait une détoxication métabolique efficace, permettant de classer cette substance comme ayant un faible potentiel toxique par VO. Ce comité a estimé que les

niveaux d'exposition au carvacrol n'étaient pas susceptibles de saturer les voies métaboliques impliquées dans sa métabolisation et son élimination.

Étude des résidus

Les études de résidus réalisées sur des porcelets exposés pendant 45 jours à une dose de 400 à 480 mg de carvacrol/kg d'aliment ont montré que les concentrations en résidus dans les échantillons de tissu adipeux, de muscle, de foie et de rein sont inférieures aux limites de détection et de quantification du carvacrol (LOQ : 0,1 mg/kg de tissu adipeux, 0,3 mg/kg de muscle, 0,25 mg/kg de foie et 0,25 mg/kg de rein).

6.3.1.10 Synthèse de l'évaluation

Considérant que le carvacrol :

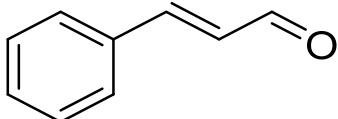
- **n'est pas inscrit au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;**
- **est inscrit sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;**
- **est autorisé en tant que constituant de plusieurs additifs en alimentation animale ;**
- **est non génotoxique et non reprotoxique ;**
- **est rapidement métabolisé et excréte ;**
- **a fait l'objet d'études de résidus chez le porcelet qui montrent qu'il n'est pas détecté dans la graisse, le muscle , le foie et le rein ;**

le GT conclut, d'après les données disponibles, que la présence du carvacrol n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.2 Cinnamaldéhyde

6.3.2.1 Données générales

Tableau 45 : Données générales sur le cinnamaldéhyde

Nom usuel	Cinnamaldéhyde
Nom IUPAC	(2E)-3-Phénylprop-2-enal
Synonymie	(E)-Cinnamaldéhyde, benzylidene acétaldéhyde, cassia aldehyde, β-phénylacroléine
CAS n°	104-55-2
EINECS n°	203-213-9
FLAVIS n°	[05.014]
CoE n°	102
JECFA n°	656
FEMA n°	2286
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₉ H ₈ O Masse molaire : 132,16 g/mol Description : huile jaune avec une odeur de cannelle et un goût sucré. Classe fonctionnelle : agent aromatisant Solubilité dans l'eau 1,42 g/L LogP : 1,9
Structure chimique	

6.3.2.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 46 : Statut du cinnamaldéhyde dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	OMS	Pas de monographie médicalisée
	AMM en France	Pas de médicaments enregistrés en France

Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Autorisé comme additif alimentaire sensoriel avec une inscription spécifique dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis). Une inscription comme additif zootechnique dans lequel le cinnamaldéhyde fait partie de la composition est autorisée dans l'Union européenne, par le règlement d'exécution (UE) n°2015/1490
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé
REACH		<p>Selon la classification fournie par les sociétés à l'ECHA dans les enregistrements REACH, le cinnamaldéhyde provoque une irritation oculaire grave, est nocif pour la vie aquatique avec des effets à long terme, est nocif par contact avec la peau, provoque une irritation cutanée et peut provoquer une réaction allergique cutanée.</p> <p>La substance est ainsi enregistrée comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - substance soumise à des restrictions à l'annexe III du règlement sur les produits cosmétiques - fragrance allergène interdite / restreinte dans les jouets (annexe II, sec III) - substance biocide active (allégation abandonnée) <p>Par ailleurs, le cinnamaldéhyde n'est pas considéré comme une substance (PBT / vPvB) persistante, bioaccumulable et toxique</p>

6.3.2.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 47 : Avis d'Agences européennes sur le cinnamaldéhyde

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation qui concerne l'écorce du cannelier de Ceylan dont l'H.E. contient majoritairement du cinnamaldéhyde (EMA 2010a)
Efsa FEEDAP	Un avis scientifique sur la sécurité et l'efficacité de XTRACT® Evolution-B (carvacrol, cinnamaldéhyde et oléorésine de capsicum) comme complément alimentaire pour les poulets d'engraissement (Efsa 2015b).

	Un avis scientifique sur la sécurité et l'efficacité des dérivés d'alcools primaires, d'aldéhydes, d'acides, d'esters et d'acétals aryl-substitués appartenant au groupe chimique 22 lorsqu'ils sont utilisés comme arômes pour toutes les espèces animales (Efsa 2017).
Efsa CEF	L'utilisation du cinnamaldéhyde comme arôme alimentaire a été évaluée par le panel CEF de l'Efsa en 2008, 3 avis scientifiques sont disponibles. (Efsa 2008b, 2008a, 2009b)
Anses	<p>Le CES ALAN a émis en 2014 un avis (Anses 2014), relative à la création d'un nouveau groupe fonctionnel d'additifs décontaminants des aliments pour animaux, dans laquelle l'efficacité du cinnamaldéhyde a été étudiée vis-à-vis de la décontamination des aliments en salmonelles.</p> <p>En février 2018, le CES ALAN et le GT « Alternatives aux antibiotiques », a émis un rapport d'expertise collective (Anses 2018), relatif à l'état des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage, notamment des poissons et des poulets de chair.</p> <p>Le cinnamaldéhyde est enregistré dans le catalogue des PPP et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture autorisés en France (E-Phy ANSES⁶⁹) depuis le 19 Juillet 2018, indiquant que c'est une substance non approuvée par l'Union européenne mais qu'elle est pré-enregistrée à l'ECHA dans le cadre du règlement REACH pour un tonnage compris entre 1000 et 10000 tonnes par an.</p>
JECFA	Le cinnamaldéhyde a été évalué par le Comité d'experts FAO/WHO sur les additifs alimentaires lors de la 55 ^{ème} rencontre (WHO 2000) : aucun problème de sécurité aux niveaux actuels d'ingestion lorsqu'il est utilisé comme agent aromatisant n'a été identifié.

6.3.2.4 Présence dans les H.E. :

Les H.E. qui contiennent le plus de cinnamaldéhyde sont listées dans le tableau ci-dessous. (Tisserand et Young 2014)

⁶⁹ <https://ephy.anses.fr/>

Tableau 48 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de cinnamaldéhyde

H.E. de cannelier de Chine (« Cassia »), <i>Cinnamomum cassia</i> Blume (syn. <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees).	
Ecorce :	(E)-Cinnamaldéhyde : 73,2–89,4 % (Z)-Cinnamaldéhyde : 0,8–12,3 %
Feuille :	(E)-Cinnamaldéhyde 54,6–90,1 % (Z)-Cinnamaldéhyde : 0,4–10,5 %.
H.E. de cannellier de Ceylan, <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl. (syn. <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume)	
Ecorce :	(E)-Cinnamaldéhyde : 63,1–75,7 %
Feuille :	(E)-Cinnamaldéhyde : 0,6–1,1 %

6.3.2.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le cinnamaldéhyde est autorisé comme additif alimentaire sensoriel avec une inscription spécifique dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis).

6.3.2.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Un additif zootechnique contenant du cinnamaldéhyde est autorisé dans l'Union européenne, par le règlement d'exécution (UE) n°2015/1490.

6.3.2.7 Exposition humaine

Les concentrations en cinnamaldéhyde détectées dans des huiles de sources naturelles, telles que l'écorce interne et les feuilles d'arbres de *Cinnamomum* utilisées pour fabriquer de la cannelle, peuvent atteindre 750 g/kg. Le volume total de production annuelle des composés de type « cinnamyl » destinés à être utilisés comme agents aromatisants est d'environ 60 tonnes en Europe et 480 tonnes aux États-Unis. Environ 30 % du volume annuel total de la production en Europe et plus de 93 % de celui des États-Unis sont représentés par le cinnamaldéhyde. En Europe, l'apport quotidien par habitant en cinnamaldéhyde est ainsi estimé à 2,5 mg. Les apports quotidiens estimés par habitant de tous les autres agents aromatisants de ce groupe de composés sont compris entre 0,003 et 690 µg, la plupart des valeurs se situant à l'extrême inférieure de cette fourchette.

Parmi l'ensemble des 55 substances de type « cinnamyl » évaluées par l'OMS, 90 % d'entre elles ont été classées, en regard de leur structure chimique, comme ayant un faible potentiel毒ique et étant métabolisées en produits inoffensifs. Par ailleurs, les apports quotidiens estimés de 51 de ces substances (47 de classe I et 4 de classe II) restent inférieurs aux seuils de préoccupation de leurs classes structurelles (respectivement 1800 µg/jour et 540 µg/jour).

Pour le cinnamaldéhyde, l'apport quotidien par habitant est de 2,5 mg en Europe (42 µg/kg pc) et de 59 mg aux Etats-Unis (990 µg/kg pc). Cela dépasse donc largement le seuil de préoccupation de la classe structurelle. L'évaluation de l'OMS a donc tenu compte de la

NOAEL retenue à 620 mg/kg pc par jour à partir d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat.

Le Comité de l'OMS a donc conclu que le cinnamaldéhyde ne devrait pas poser de problème de sécurité.

6.3.2.8 Exposition animale

Pour le cinnamaldéhyde, un niveau normal d'utilisation en tant qu'additif dans l'alimentation animale est rapporté à 25 mg/kg d'aliment et un niveau élevé est considéré autour de 125 mg/kg d'aliment. L'évaluation de la sécurité sanitaire a été réalisée sur la base du niveau le plus élevé d'incorporation de cinnamaldéhyde. Le panel FEEDAP a ainsi conclu que l'incorporation de cinnamaldéhyde ne posait aucun problème de sécurité : au niveau d'incorporation le plus élevé (125 mg/kg) dans les aliments complets pour les salmonidés, les veaux de boucherie et les chiens ; et au niveau d'incorporation normal (25 mg/kg) pour les autres espèces. Par ailleurs, aucun problème de sécurité alimentaire ne se poserait pour le consommateur du fait de l'utilisation de cinnamaldéhyde jusqu'aux niveaux d'utilisation sûrs les plus élevés proposés précédemment dans les aliments pour animaux (Efsa 2017).

6.3.2.9 Données toxicologiques

Tableau 49 : Données toxicologiques sur le cinnamaldéhyde

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Cinnamaldéhyde	Rat, PO	DL ₅₀ = 2 220 à 3 400 mg/kg pc	(Adams, Cohen et Doull 2004; Jenner <i>et al.</i> 1964; D. Opdyke 1979b; Sporn, Dinu et Stanciu 1965; Tisserand et Young 2014)
	Cobaye, PO	DL ₅₀ = 1 160 mg/kg pc	
	Souris, IP	DL ₅₀ = 200 et 2 320 mg/kg pc	
Toxicité après administrations répétées			
Cinnamaldéhyde	Rat, PO via l'alimentation : 0,1 %, 0,25 % ou 1,0 % (environ 50, 125 et 500 mg/kg/jour), 16 semaines	Aucun effet observé à 0,1 % ou 0,25 % ; à 1,0 %, un léger gonflement des cellules hépatiques a été observé et une légère hyperkératose de la partie squameuse de l'estomac	(Hagan, Hansen et Fitzhugh 1967; Feron, Til et De Vrijer 1991)

Cinnamaldéhyde microencapsulé	Rat et souris, PO : 275 jusqu'à 4 000 mg/kg pc/jour, 15 semaines Souris, PO : 625 à 5 475 mg/kg pc/jour 15 semaines	Souris, NOAEL= 625 mg/kg pc (dégénérescence épithéliale olfactive). Rat, NOAEL = 275 mg/kg pc (nODULES blancs multifocaux diffus de la muqueuse du préestomac). Le groupe FEEDAP a retenu une NOAEL = 275 mg/kg pc/jour chez le rat en tant que NOAEL de groupe pour le cinnamaldéhyde et les dérivés cinnamyl apparentés. Souris LOAEL ⁷⁰ = 1 310 mg/kg pc/jour NOAEL = 656 mg/kg pc/jour Rat, 125 mg/kg pc/jour < NOAEL < 1 000 mg/kg pc/jour.	(Hooth, Sills et Burka 2004; NTP 2004) (Efsa 2017) (WHO 2000) ECHA
-------------------------------	--	--	--

Génotoxicité / Mutagénicité

Cinnamaldéhyde	Test d'Ames (avec ou sans S9) sur les souches <i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA 100, TA102, TA104, TA1535 et TA1537.	NTP : le cinnamaldéhyde est non mutagène dans le test d'Ames (que ce soit avec ou sans S9) dans les souches TA98, TA102, TA104, TA1535 et TA1537. Seule la souche TA100 avec S9 a révélé un effet dans certaines études.	(Tisserand et Young 2014; NTP 2000; Dillon, Combes et Zeiger 1998; Ishidate, Sofuni et Yoshikawa 1984; Lutz, Eder et Neudecker 1982; Eder, Deininger et Muth 1991; Sasaki et Endo 1978; Marnett, Hurd et Hollstein 1985; Mortelmans,
----------------	---	--	--

⁷⁰ Dose minimale avec effets néfastes

			Haworth et Lawlor 1986; Azizan et Blevins 1995; Shaughnessy, Setzer et DeMarini 2001)
	Test de réparation de l'ADN sur <i>Bacillus subtilis</i>	Présence d'effet mutagène	(Sekizawa et Shibamoto 1982)
	<i>In vitro</i> sur cellules cancéreuses du côlon humain et <i>E. coli</i>	Pas d'effets mutagènes	(Shaughnessy, Schaaper et Umbach 2006; King, Shaughnessy et Mure 2007)
	Tests des micronoyaux vis-à-vis du foie chez la souris et le rat	Augmentation marginale de la fréquence d'hépatocytes micronucléés	(Hayashi, Kishi et Sofuni 1998; Mereto, Brambilla-Campart et Ghia 1994)
	<i>In vitro</i> sur cellules murine de moelle osseuse exposées aux rayons X.	Réduction des aberrations chromosomiques	(Sasaki, Ohta et Imanishi 1990)
Cancérogénicité			
Cinnamaldéhyde	Souris PO : 125, 270 ou 550 mg/kg /jour, 2 ans	Aucune augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques et non néoplasiques.	(Hooth, Sills et Burka 2004; NTP 2004)
	Rat F344/N : PO a. 0, 235, 470, 940, 1 880 mg/kg pc/jour, 5 jours par semaine (12 doses au total). b. 0, 235, 470, 940, 1 880 ou 3 750 mg/kg pc/jour dans un volume de 5 mL/kg pc ,16 jours (12 doses au total). .	Plus faible dose : aucun effet ≥ 470 mg/kg : hyperplasie minime à modérée du pré-estomac chez les mâles 1 880 ou 3 750 mg/kg : distension du tractus gastro-intestinal 940 mg/kg (femelles) : diminution du poids corporel (pc)	ECHA(⁷¹)

⁷¹ <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14462/7/8>

Reprotoxicité et toxicité développementale			
Cinnamaldéhyde	<i>Essai in vitro</i> sur embryons de poulet, 72 heures d'incubation	Valeur tératogène de 43,05% par rapport à une valeur témoin de 7,9%.	(Forschmidt 1979)
	Souris (femelles gestantes), <i>PO</i> : 1200 mg/kg pc/jour du jour 6 à 13 de gestation	Aucun effet significatif sur le gain de poids corporel chez les mères ou sur le poids des petits à la naissance par rapport aux témoins	(Hardin, Schuler et Burg 1987)
	Rat (femelles gestantes), voie sous-cutanée (SC) : 50, 75 ou 100 mg/kg de cinnamaldéhyde dans le DMSO à des rates gestantes, 1 seule injection entre 3h avant à 24h après injection de 5 AC	Inhibition des altérations fœtales induites par la 5-azacytidine. Pas d'augmentation de la mortalité foetale	(Kurishita et Ihara 1990)
	Rat, <i>PO</i> , 2 mg de cinnamaldéhyde administration à deux générations d'animaux pendant 223 jours ou 210 jours.	Pas de modification du poids corporel des adultes ou de la progéniture, du nombre de femelles gestantes, du développement et de la viabilité des nouveau-nés. La teneur en lipides hépatiques augmente de 20 % quelle que soit la génération	(Sporn, Dinu et Stanciu 1965) ECHA (72)
Néphrotoxicité et hépatotoxicité			
Cinnamaldéhyde	Rat, gavage : 2,14 ; 6,96 ; 22,62 ou 73,5 mg/kg de cinnamaldéhyde pendant 10, 30 ou 90 jours Rat, 4 100, 8 200, 16 500 ou 33 000 ppm cinnamaldéhyde microencapsulé via l'alimentation, soit environ	73,5 mg/kg pc/jour pendant 90 jours : changements histologiques dans les reins associés à une protéinurie, une créatinurie, et une augmentation des activités des enzymes rénales, sériques et urinaires. L'activité enzymatique accrue est cohérente avec	(Gowder et Devaraj 2008) (NTP 2004).

⁷² <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14462/7/5/2>

	275, 625, 1 300 ou 4 000 mg trans-cinnamaldéhyde/kg pc mâles) et 300, 570, 1 090 ou 3 100 mg/kg pc (femelles)	des doses qui saturent les mécanismes de détoxicification. > 1300 mg/kg pc/jour : modification des niveaux de créatinine urinaire et des taux de protéines totales Néphrotoxicité présente également aux doses supérieures à 1300 mg/kg pc/jour	
Cinnamaldéhyde	Rat, IP. Rat IV, 25 ou 50 mg/kg/jour, 7 jours.	Diminution du glutathion hépatique de 47 % après 30 minutes et de 65 % après deux heures (Boyland et Chasseaud 1970) L'activité de la glutathion S-transférase est réduite de 43 %, mais les niveaux de glutathion ne sont pas réduits Dans les hépatocytes de rats, une heure d'exposition au cinnamaldéhyde induit de manière dose-dépendante une diminution rapide des niveaux en glutathion jusqu'à 80 %. La déplétion rapide du glutathion hépatocytaire par le cinnamaldéhyde, induit la formation de ROS et une peroxydation lipidique.	(Boyland et Chasseaud 1970) (Choi, Lee et Ka 2001) (Swales et Caldwell 1992)

6.3.2.10 Données PK et sur les résidus

■ Caractéristiques ADME

Le cinnamaldéhyde est rapidement absorbé par l'intestin. Chez des rats mâles F344 gavés avec 330 mg/kg de poids corporel de cinnamaldéhyde radiomarqué 77 à 83 % de la dose est excrétée dans les urines en 24 h et 0,9 % à 16 % dans les fèces. Après 72h, 90 % sont retrouvés dans les urines. L'administration IP de dose équivalente de cinnamaldéhyde à des

groupes de souris CD-1 montre un schéma similaire d'excrétion dans l'urine et les fèces à 24 h (75–93 %) et 72 h (> 93 %) ((Nutley 1990) cité par (WHO 2000)).

La distribution tissulaire et l'excrétion du cinnamaldéhyde ont été étudiées chez des rats mâles F344 prétraités avec des doses orales de 5, 50 ou 500 mg/kg pc de cinnamaldéhyde par gavage une fois par jour pendant 7 jours et la même dose orale unique de [¹⁴C]-cinnamaldéhyde 24 h plus tard. Comme indiqué précédemment, après 24 h, plus de 80 % de la dose sont récupérés dans les urines et moins de 7 % dans les fèces. Le niveau de radioactivité dans le sang reste inférieur à 0,15 % de la dose après 24 h pour toutes les doses testées. Le radiomarqueur a été distribué principalement dans le tractus gastro-intestinal, les reins et le foie. Une faible fraction de la dose a été trouvée dans les graisses (0,2 à 0,9 %) et moins de 0,3 % dans le cerveau, le cœur, les poumons, la rate et les testicules. Après 72 h, la récupération dans les urines et les selles atteint 95 %. La demi-vie d'élimination du cinnamaldéhyde a ainsi été évaluée entre 5 et 9 h pour le sang total et le foie, entre 5 et 8 h pour le muscle et se situe entre 17,3 h (à 5 mg/kg) et 73 h (à 500 mg/kg) pour le tissu adipeux. Le radiomarqueur était toujours détectable dans la graisse des animaux sacrifiés 3 jours après avoir reçu 50 ou 500 mg de cinnamaldéhyde/kg pc (Sapienza *et al.* 1993).

D'une manière générale, les voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme du cinnamaldéhyde sont: i) l'oxydation de la fonction alcool en acide pour former l'acide cinnamique ; (ii) la β-oxydation de la chaîne latérale, conduisant à la formation de l'acide benzoïque ; (iii) la conjugaison avec des acides aminés comme la glycine pour former l'acide hippurique favorisant son élimination dans les urines ; ou (iii') la conjugaison avec l'acide glucuronique ou avec le glutathion qui reste une voie mineure (Efsa 2008a; WHO 2000).

La principale voie métabolique, chez le rat, pour des doses uniques ou multiples de 5 ou 50 mg/kg, est la dégradation en acide benzoïque par β-oxydation et l'excrétion dans l'urine principalement sous forme d'acide hippurique (81,6 à 84,8 %), avec des quantités beaucoup plus faibles d'acide benzoïque (3,4-5,1 %) et d'acide cinnamique (1,0-1,6 %). Des doses orales multiples de 500 mg/kg de cinnamaldéhyde chez le rat sont métabolisées par une voie très différente par rapport à des doses uniques de 500 mg/kg, ou des doses multiples plus faibles ; il en résulte 7,6 % d'acide hippurique urinaire, 2,1 % d'acide cinnamique et 73,3 % d'acide benzoïque (Sapienza *et al.* 1993).

Dans une autre étude, Peters et Caldwell (1994) ont montré que le principal métabolite urinaire est l'acide hippurique (71–75 % chez la souris et 73–87 % chez le rat). De petites quantités d'acide 3-hydroxy-3-phénylpropionique (0,4–4 %), d'acide benzoïque (0,4–3 %) et de benzoyl glucuronide (0,8–7,0 %) ont également été détectées. Chez la souris uniquement, l'acide cinnamique a été excrété sous forme d'acide hippurique (conjugué glycine : 4–13 %). Chez les deux espèces, environ 6 à 9 % de la dose sont excrétés dans les 24 heures sous forme de cinnamaldéhyde conjugué au glutathion.

Après l'hydrolyse du cinnamaldéhyde, les ligases CoA qui convertissent l'acide cinnamique et son analogue l'acide 3-phénylpropionique en esters CoA respectifs (la première étape pour procéder à la β-oxydation et à la conjugaison des acides aminés) sont exprimées dans le foie et les reins des ruminants (Vessey et Hu 1995), l'intestin des porcs (Vessey 2001) et le foie et les reins des poissons (Schlenk *et al.* 2008). Chez les ruminants, le métabolisme de ces composés commence en grande partie dans le rumen. Lorsque l'acide cinnamique est infusé dans le rumen ou la caillette de ruminants, 70 % sont récupérés dans l'urine sous forme de conjugués d'acide benzoïque (Martin 1982a). Dans le rumen, l'acide 3-phénylpropionique issu du métabolisme microbien des acides hydroxy-cinnamiques est absorbé et oxydé dans

l'organisme puis éliminé sous forme d'acide benzoïque dans l'urine (Martin 1982b). Chez le mouton, Pagella *et al.* (1997) ont également montré que l'acide 3-phénylpropionique infusé dans le rumen était excrété dans l'urine principalement sous forme d'acide hippurique.

La conjugaison d'acides carboxyliques avec des acides aminés présente une spécificité d'espèce. En effet, après administration orale de 50 mg/kg de benzoate radiomarqué à plusieurs espèces animales (le lapin, le porc, le chat et le chien) toutes ont éliminé la quasi-totalité de la dose initiale dans les urines après 24 h sous forme d'acide hippurique. Chez le chien, environ 20 % ont été excrétés sous forme de benzoyl glucuronide (Bridges *et al.* 1970). De nombreuses autres espèces cibles peuvent également former des glucuronides, bien qu'il s'agisse généralement d'une voie d'excrétion mineure. Plusieurs types d'oiseaux, y compris les poulets, excrètent de l'acide benzoïque sous forme d'acide ornithurique (Baldwin, Robinson et Williams 1960; Letizia *et al.* 2005). Chez le poisson, l'acide benzoïque est principalement conjugué à la taurine (Schlenk *et al.* 2008). Bien qu'à un taux mineur, des dérivés glycuronoconjugués peuvent être formés et la voie de conjugaison avec l'acide glucuronique peut également être réalisée par toutes les espèces cibles (Gusson *et al.* 2006; James 1987; Watkins et Klaassen 1986). Par conséquent, les mammifères, les poissons et les oiseaux ont la capacité de métaboliser et d'excréter les substances aromatisantes, et rien ne prouve qu'eux-mêmes ou leurs métabolites s'accumuleraient dans les tissus. Par ailleurs, le comité FEEDAP de l'Efsa note que pour les espèces félines, la capacité de conjugaison est limitée (Court 2013; Shrestha *et al.* 2011).

Dans la peau humaine, le cinnamaldéhyde est métabolisé en alcool cinnamique et en acide cinnamique (Weibel et Hansen 1989). L'application de cinnamaldéhyde sur la peau humaine féminine montre que 9,4 % sont absorbés en 24 heures. Cela a été détecté sous la forme de 2,6 % de cinnamaldéhyde, 2,4 % d'alcool cinnamylique et 4,4 % d'acide cinnamique (Smith, Moore et Elahi 2000).

6.3.2.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que le cinnamaldéhyde :

- n'est pas inscrit au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- est inscrit sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- est autorisé en tant qu'additif dans l'alimentation animale ;
- est non génotoxique et non reprotoxique ;
- a une DJA de 1,25 mg/kg pc/jour ;

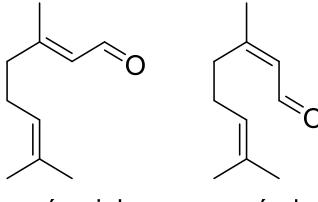
le GT conclut, d'après les données disponibles, que la présence du cinnamaldéhyde n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.3 Citral

6.3.3.1 Données générales

Le citral correspondant au mélange de deux molécules en équilibre : géranial 60 – 65 % et néral 35 – 40 %, les 2 substances étant présentes dans les plantes.

Tableau 50 : Données générales sur le citral

Nom usuel	Citral (géranial 60 – 65 % + néral 35 – 40 %)
Synonymie	Citral Géranial : Citral A, <i>trans</i> -citral, α -citral, <i>a</i> -citral Néral : Citral B, <i>cis</i> -citral
Nom IUPAC	3,7-Diméthyl-2,6-octadiénal
CAS n°	5392-40-5 : mélange des stéréoisomères 141-27-5 : géranial (2E) 106-26-3 : néral (2Z)
CE n°	226-394-6
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₁₀ H ₁₆ O Masse molaire : 153,23 g/mol Description : liquide jaune clair avec une odeur citronnée. Solubilité dans l'eau : 0,59 g/L (25°C) ⁷³ LogP : 2,76 ⁷⁴
Structure chimique	 géranial néral

6.3.3.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 51 : Statut du citral dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
AMM en France		BRONCHORECTINE® au citral, suppositoire

⁷³ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citral#section=Solubility>

⁷⁴ ICSC : ILO International Chemical Safety Cards et ECHA

Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Oui
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Oui sous la dénomination citral
	REACH	Enregistré

6.3.3.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 52 : Avis d'Agences européennes sur le citral

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation sur <i>Citrus bergamia</i> Risso et Poiteau, <i>aetheroleum</i> " (EMA 2012a)
Efsa FEEDAP	Un avis scientifique sur la sécurité et l'efficacité de FRESTA® F pour les porcelets sevrés (Efsa 2011b), un avis sur la sécurité et l'efficacité des alcools primaires, aldéhydes, acides et esters aliphatiques α,β -insaturés à chaîne linéaire ou ramifiée appartenant au groupe chimique 3 lorsqu'ils sont utilisés comme arômes pour toutes les espèces animales. (Efsa 2016b)
Efsa CEF	Un avis scientifique sur le groupe d'évaluation des arômes 06, révision 4 (FGE.06Rev4) : Alcools primaires aliphatiques insaturés à chaîne droite ou ramifiée, aldéhydes, acides carboxyliques et esters des groupes chimiques 1, 3 et 4. (Efsa 2013b)

6.3.3.4 Présence dans les huiles essentielles

Selon la source « Essential oil safety » (Tisserand et Young), le citral est notamment présent dans les plantes suivantes :

Tableau 53 : Liste des H.E. qui contiennent le plus de citral

Lemongrass, <i>Cymbopogon flexuosus</i> Nees ex Steud. (syn. <i>Cymbopogon citratus</i> DC) (feuille)	Géranial : 45,1–54,5 % / 36,7–55,9 % Néral : 30,1–36,1 % / 25,0–35,2 % ⁷⁵
Litsée citronnée, <i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers. (fruit)	Géranial : 37,9–40,6 % Néral : 25,5–33,8 % ⁷⁵
Verveine odorante, <i>Aloysia triphylla</i> L'Hérit. (feuille)	Géranial : 29,5–38,3 % Néral : 22,9–29,6 %

⁷⁵ Valeurs de l'Association Internationale de Parfum (IFRA)

Mélisse, <i>Melissa officinalis</i> L. (parties aériennes)	Géranial : 12,5–38,3 % Néral : 9,7–26,1 %
Thym citronné, <i>Thymus x citriodorus</i> (Pers.) Schreb. (parties aériennes)	Géranial : 9,2 % Néral : 7,1 %
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (feuille)	Géranial : 10,9–39 % Néral : 6,5–25,3 %
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (zeste, expression)	Géranial : 0,5–4,3 % ; 0,5–2,3 % (Ph. Eur.) Néral : 0,4–2 % ; 0,3–1,5 % (Ph. Eur.)
Orange douce, <i>Citrus x sinensis</i> (L.) Osbeck. (zeste, expression)	Géranial : 0,03–0,2 % (Ph. Eur.) Néral : 0,02–0,1 % (Ph. Eur.)
Palmarosa, <i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. var. <i>martinii</i> (feuille)	Géranial : 0,5–1,9 %

6.3.3.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le géranial n'est pas inscrit dans l'Annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005.

Le géranial se trouve dans la liste des substances aromatisantes du règlement n°872/2012 sous la dénomination « citral » (composé de géranial à 60 - 65 % et de néral à 35 - 40 %) sans restriction d'utilisation.

6.3.3.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Le citral est

- inscrit dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 ;
- classé « 2b agent aromatisant ; arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis »⁷⁶.

Il a été autorisé sans limitation dans le temps conformément à la directive 70/524/CEE en tant qu'additif pour l'alimentation animale pour toutes les espèces animales. Le citral est mentionné dans le règlement d'exécution (UE) n°2020/1396 de la Commission du 5 octobre 2020 concernant l'autorisation du géroniol, du citral, du 3,7,11-triméthyldodéca-2,6,10-trién-1-ol, du (Z)-nérol, de l'acétate de géranyle, du butyrate de géranyle, du formiate de géranyle, du propionate de géranyle, du propionate de néryle, du formiate de néryle, de l'acétate de néryle, de l'isobutyrate de néryle, de l'isobutyrate de géranyle et de l'acétate de prényl en tant qu'additifs pour l'alimentation animale pour toutes les espèces animales à l'exception des animaux marins.

La teneur maximale recommandée pour le citral est de 25 mg/kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 %.

⁷⁶ https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed_additives_eu-register_1831-03.pdf

6.3.3.7 Exposition humaine

Le citral est présent dans l'alimentation humaine usuelle, et est utilisé comme additif alimentaire, avec une DJA de 0,5 mg / kg pc (WHO 2003) (basée sur son métabolisme, une excretion rapide et une faible toxicité dans les études à court terme).

Plusieurs données d'exposition ont été retrouvées dans les différents rapports d'étude cités dans la section 6.3.3.3. Une dose journalière par habitant (*per capita*) de 6849 µg a été estimée en Europe et 6990 µg aux USA (EMA 2012a). Le citral n'est pas endogène chez les humains.

Dans un rapport de 2013 (Efsa 2013b), le Panel conclut que lorsque le citral est utilisé en tant qu'arôme, il est efficacement métabolisé et ne sature pas les voies métaboliques. Pour ces raisons et au vu des données toxicologiques du citral, il est donc également estimé que l'apport total combiné (0,3 mg/kg pc/jour) ne posera pas de problème de sécurité.

Deux autres approches d'exposition (exposition journalière estimée par habitant (*Maximised Survey-derived Daily Intake (MSDI)*) et exposition humaine journalière pour une personne de 60 kg en 2016) ont été rapportées. Elles aboutissent également à la conclusion que le citral ne soulève pas de problème de sécurité.

6.3.3.8 Exposition animale

Alimentation usuelle

Le citral est sûr pour toutes les espèces cibles au niveau maximum d'utilisation proposé de 25 mg/kg d'aliment (sans délai d'attente). Le niveau normal d'utilisation est 5 mg/kg d'aliment (Efsa 2016b).

Additif alimentaire

Le géranial est inscrit dans le Registre de l'Union Européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis).

6.3.3.9 Données toxicologiques

Tableau 54 : Données toxicologiques sur le citral

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Citral	Rat	DL ₅₀ =4,96 g/kg	(Efsa 2013b; Tisserand et Young 2014)

			FAO, WHO, 1967 ⁷⁷ ECHA
	Souris	Dose maximale non létale = 900 mg/kg	(Tisserand et Young 2014)
	Souris	DL ₅₀ orale = 3297 mg/kg pc DL ₅₀ orale = 2007 mg/kg pc et 2464 mg/kg pc	(Efsa 2013b)
	Rat (femelles), gavage, observation pendant 2 jours	DL ₅₀ = 4895 mg/kg	ECHA
Citral	Rat : 2150, 3160, 4640, 6810 et 10 000 mg/kg pc, observation pendant 14 jours	DL ₅₀ = 6800 mg/kg pc	(Efsa 2013b) ECHA
Toxicité après administrations répétées			
Citral	Rat : 0, 50, 125 et 500 mg/kg/jour, 13 semaines	NOAEL= 500 mg/kg pc/jour	(Efsa 2016b)
Citral microencapsulé	Souris et rat, 3 900, 7 800, 15 600 ou 31 300 ppm, 14 semaines	NOAEL rats = 10 000 ppm (500 mg/kg) NOAEL souris = 7 800 ppm (905 mg/kg)	(Tisserand et Young 2014)
Citral	Souris (de 28 jours), 0, 534, 1068, 2137, 4275 ou 8550 mg/kg pc, 12 jours	NOEL < 534 mg/kg pc/jour (augmentation des poids des foies) Effets sur le foie probablement adaptatifs (activation enzymatique)	(WHO 2003)
Citral microencapsulé	Souris, 14 jours	NOAEL= 4275 mg/kg pc/jour (diminution du poids)	

⁷⁷ <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3486>

Citral <i>via l'alimentation</i>	Souris : 0, 745, 1 840, 3 915 et 8810 mg/kg pc/jour (mâles) et 0, 790, 1 820, 3 870 et 7 550 mg/kg pc/jour (femelles) Rat : 0, 345, 820, 1 785 mg/kg pc/jour (mâles) et 0, 335, 675 et 1 330 mg/kg pc/jour (femelles). 14 semaines	Souris : NOAEL (M) < 745 mg/kg pc NOAEL (F) < 790 mg/kg pc Rats : NOAEL (F) = 675 mg/kg pc/jour NOAEL (M) = 345 mg/kg pc/jour. Le Panel FEEDAP retient une NOAEL= 345 mg/kg pc/jour (étude 90 jours chez le rat)	(Efsa 2016b)
Citral <i>via l'alimentation</i>	Rat et souris, 0, 50, 100, 210 mg citral/kg pc/jour pour les rats et 0, 60, 120 et 260 mg/kg pc/jour pour les souris Durée : 2 ans (comme étude de cancérogénicité)	Rats NOAEL = 100 mg/kg pc/jour LOAEL = 210 mg/kg pc/jour <u>Souris</u> LOAEL = 60 mg/kg pc/jour (F) & 120 mg/kg pc/jour (M)	ECHA
Citral alimentation ou gavage	Plusieurs études souris et rat, 12-14 jours ou 12-14 semaines.	<u>Souris</u> NOAEL < 534 mg/kg pc/jour (M, F, gavage) NOAEL = 4275 mg/kg pc/jour (M, F, aliment, 14 jours) NOAEL = 60 mg/kg pc/jour (F) et 120 mg/kg pc/jour (M). <u>Rats:</u> NOAEL = 1 140 mg/kg pc (M) & 2 280 (F) (gavage, 12 jours) NOAEL = 570 mg/kg NOAEL = 100 mg/kg pc/jour	(Efsa 2013b)

		(diminution du poids surtout chez F).	
Génotoxicité / Mutagénicité			
Citral	Différents tests réalisés : Ames, avec et sans S9, test d'aberrations chromosomiques (étude <i>in vitro</i> sur cellules CHO, test sur les cellules de Hamster, test du micronoyau chez les souris)	Résultats négatifs. Non mutagène Non genotoxique Non clastogène	(Tisserand et Young 2014; Efsa 2013b; EMA 2015a; WHO 2003) ECHA
Cancérogénicité			
Citral microencapsulé, <i>via l'alimentation</i>	Souris : 0, 60, 120 et 260 mg/kg pc/jour, 104-105 semaines Rat : jusqu'à 100 mg/kg pc/jour, 104-105 semaines	NOAEL souris = 120 mg/kg pc/jour (M) & 60 mg/kg pc/jour (F) (réduction du poids moyen) NOAEL rats = 100 mg/kg pc /jour Le citral n'est pas cancérogène, ni chez les souris ni chez les rats.	(Efsa 2013b) ECHA
	1 000, 2 000 ou 4 000 mg/kg/jour, 2 ans (<i>cf. tox doses répétées</i>) Rat : 0, (non traité ou placebo), 50, 100 and 210 mg citral/kg pc/jour Souris : 0 (non traité ou placebo) 60, 120 and 260 mg citral/kg pc/jour	<u>Rat</u> : NOAEL = 100 mg/kg pc/jour LOAE L= 210 mg/kg pc/jour <u>Souris</u> NOEL > 210 mg/kg pc/jour LOAEL (F) = 60 mg/kg pc/jour & 120 mg/kg pc /jour (M) Non cancérogène	(Efsa 2016b; Tisserand et Young 2014; WHO 2003) ECHA

Reprotoxicité et toxicité développementale			
Citral	Rat, gavage : 0, 60, 125, 250, 500 et 1000 mg/kg pc/jour, du jour 6 au jour 15 de gestation	Dose orale limite = 0,6 mg/kg/jour, basée sur la NOAEL = 60 mg/kg/jour, après application d'un facteur d'incertitude de 100 LOAEL _{développement} = 60 mg/kg pc/jour ; LOAEL _{maternnelle} = 60 mg/kg pc/jour Non tératogène	(Tisserand et Young 2014; Efsa 2013b; WHO 2003) ECHA
	Citral et géranial ; injection dans des œufs de poule fécondés.	Malformations chez les embryons de poussins	(Tisserand et Young 2014)
	Rat, VO : 0, 50, 160 et 500 mg/kg pc/jour, 2 semaines avant accouplement jusqu'au jour 20 de gestation	NOAEL _{maternnelle} = 50 mg/kg pc/jour NOAEL _{développement} = 160 mg/kg pc/jour	(WHO 2003)
Citral	Rat, gavage 14 jours Lapin, gavage, 29 jours	<u>Rats</u> NOAEL _{reprotox} = 1000 mg/kg pc/jour NOAEL _{maternelle} = NOAEL _{développement} = 200 mg/kg pc/jour <u>Lapins</u> NOAEL _{maternelle} = NOAEL _{développement} = 60 mg/kg pc/jour	ECHA

Le citral est non mutagène, non génotoxique non cancérogène et non tératogène chez les animaux de laboratoire (rat, souris et / ou lapin) d'après les données issues de la littérature.

6.3.3.10 Données PK et sur les résidus

■ Données animales

Tableau 55 : Données animales de PK et sur les résidus du citral

Paramètres	Observations	Références
Absorption Biodisponibilité orale	<p>Rat et souris (mâles)</p> <p>Dose unique de citral radiomarqué, gavage</p> <p><u>Rat</u> : 5, 770 ou 960 mg/kg pc/ jour</p> <p><u>Souris</u> : 100 mg/kg pc/jour.</p> <p>Absorption au niveau du tractus gastro-intestinal rapide et presque complète (90 — 95 %) et pas de bioaccumulation.</p> <p>Absorption et distribution</p> <p>La lipophile du citral (log Pow : 2,76) favorise l'absorption orale et diffusion à travers les membranes cellulaires => large dispersion à travers les tissus sans évidence d'une accumulation majeure.</p> <p>Quantité dans les tissus inférieure à 2 % de la dose appliquée 72 h après administration.</p>	ECHA
Métabolisme	<p>Rat : ω-oxydation et β-oxydation du géraniol et du citral = mélange de diacides et d'hydroxyacides.</p> <p>Voies de métabolisation des alcools terpénoïdes dérivés du géraniol (citronellol et nérol) et des aldéhydes (géranial, citronellal and néral) : similaires chez toutes les espèces animales.</p> <p>Principal métabolite : glucuronide d'acide géranique retrouvé dans la bile.</p> <p>Plusieurs acides carboxyliques identifiés dans les urines : métabolites résultant de l'oxydation de la fonction aldéhyde (acide géranique) ou de la ω-oxydation et des réductions et hydratations de la double liaison en C2 (acide 2,6-diméthyl-2,6-octadiénedioïque et acide 2,6-diméthyl-2-ènedioïque) (WHO 2003).</p> <p>Le citral est un puissant inhibiteur de l'oxydation de l'acétaldéhyde médiée par l'ALDH, avec réduction en alcools correspondants par la déshydrogénase alcoolique hépatique de rats (ADH). Ces alcools pourraient alors subir l'ω-hydroxylation médiée par les cytochromes P450. Le traitement des rats avec du citral a aussi induit les cytochromes P450 hépatiques et la glucuronyltransférase.</p> <p>Métabolisme rapide de premier passage hépatique (quelques minutes) sans saturation jusqu'aux doses maximales investiguées de 500 mg/kg pc.</p>	Figure III.4 du rapport (2013b) ECHA

	<p>Des métabolites plus hydrophiles avec des groupements additionnels polaires -COOH et -OH ont été identifiés dans l'urine et l'acide glucuronique conjugué dans la bile.</p> <p>7 métabolites du citral ont été caractérisés dans l'urine et la bile après exposition orale (E-3,7-dimethyl-2,6-octadienoic acid ; 3,8-dihydroxy-3,7-dimethyl-6-octenoic acid ; 3,9-dihydroxy-3,7-dimethyl-6-octenoic acid ; E-3,7-dimethyl-2,6-octadienedioic acid; Z-3,7-dimethyl-2,6-octadienedioic acid; 3 -hydroxy-3,7,dimethyl-6-octenedioic acid; 3,7-dimethyl-6-octenedioic acid). Le parent, le citral, n'a pas été détecté.</p>	
Distribution	<p>La quantité relative dans les tissus est indépendante de la dose ou de la voie d'administration. Les concentrations les plus élevées dans les tissus ont d'abord été observées dans le foie (1,5 – 2 %) puis dans le muscle, le sang et le tissu adipeux.</p> <p>Le citral est distribué dans les tissus du corps sans accumulation majeure (< 2 % de ^{14}C dans les tissus à 72 h post administration).</p>	ECHA
Elimination	<p><u>Rat</u> : après administration orale le citral est excrété à 60 % dans les urines, 17 % dans les fèces et 20 % dans l'air expiré. Le citral est significativement (27 %) éliminé dans la bile, bien que la plupart de ses métabolites se retrouvent dans l'urine.</p> <p>Lapin : le citral est oxydé et un groupement (E)-methyl est carboxylé est formé. L'acide géranique et l'acide 8-carboxygéranique (Hildebrandt) sont excrétés dans l'urine.</p>	(Tisserand et Young 2014)
	<p>L'excrétion est complète après 96 h chez le rat et après 120 h chez la souris.</p> <p>Le profil d'excrétion ne change pas en fonction de la dose.</p>	(Efsa 2013b; WHO 2003)
	<p>Excrétion cinétique (% ^{14}C-dose) : en 24 h, 45 % dans les urines, 6 % dans les fèces, et 16 % dans l'air et < 1 % comme ^{14}C-citral et au bout de 72 h, 80 % est excrété et 3 % se retrouvent dans les tissus.</p>	ECHA
Résidus	<p>Le citral est rapidement distribué dans l'organisme, métabolisé et excrété en métabolites polaires dans les urines, les fèces et l'air expiré. Aucune accumulation dans le corps n'est attendue.</p>	(WHO 2003)

Le citral est rapidement absorbé, métabolisé et excrété, principalement dans les urines, puis les fèces et l'air expiré (dans les 24 h pour la majorité). Il y a une rapide distribution dans

l'organisme quelle que soit la dose administrée et une indication de circulation entérohépatique des métabolites du citral. Il n'y a pas de preuve de bioaccumulation.

6.3.3.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrивigilance

Aucun cas rapporté.

■ Cas issus de la pharmacovigilance

L'EMA a rendu un avis concernant les suppositoires contenant des dérivés terpéniques. Les données de pharmacovigilance ont montré que des effets indésirables neurologiques (par ex. convulsions) étaient survenus chez des nourrissons traités avec des suppositoires contenant du citral. En conséquence, les suppositoires contenant du citral sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Aucun cas rapporté.

6.3.3.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que le citral :

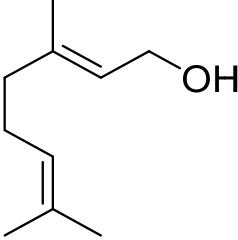
- n'est pas inscrit au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- est inscrit sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- est utilisé en tant qu'additif alimentaire pour les animaux et est considéré sans risque chez les animaux à une concentration de 25 mg/kg d'aliment complet ;
- a une exposition maximale relatée dans la littérature de 0,3 mg/kg pc/jour (apports combinés) ;
- est rapidement métabolisé et excréte ;
- ne génère pas de métabolites à risque ;
- est non mutagène et non cancérogène ;
- a une DJA = 0,5 mg/kg pc/jour ;

le GT conclut, à partir des données disponibles, que la présence du citral n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.4 Géraniol

6.3.4.1 Données générales

Tableau 56 : Données générales sur le géraniol

Nom usuel	Géraniol
Synonymie	(E)-Géraniol, <i>trans</i> -géraniol, Geranyl alcohol, Lemonol, <i>E</i> -nerol
Nom IUPAC	3,7-diméthyocta-2,6-dièn-1-ol
CAS n°	106-24-1
CE n°	203-377-1
Propriétés physico-chimiques	<p>Formule chimique : C₁₀H₁₈O Masse molaire : 154,25 g/mol</p> <p>Description : liquide incolore à jaune pâle, avec une odeur douce de rose</p> <p>Solubilité dans l'eau : 0,1 g/L (25°C)</p> <p>LogP : 3,56</p>
Structure chimique	

6.3.4.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 57 : Statut du géraniol dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
AMM en France		Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listé, sans restriction pour toutes les espèces animales
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé, substance aromatisantes sans restriction
REACH		Enregistré

6.3.4.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 58 : Avis d'Agences européennes sur le géraniol

Efsa FEEDAP	Un avis scientifique sur la sécurité et l'efficacité des alcools primaires, aldéhydes, acides et esters aliphatiques à chaîne linéaire ou ramifiée a,b-insaturés appartenant au groupe chimique 3 lorsqu'ils sont utilisés comme arômes pour toutes les espèces animales (Efsa 2016b)
Efsa – Evaluation des substances actives des pesticides	Rapports d'évaluation du géraniol en tant que SA.
JECFA	Evaluation dans le cadre de la la 61ème reunion du JECFA (WHO 2003)

6.3.4.4 Présence dans les huiles essentielles

D'après Tisserand et Young (2014), une liste non exhaustive des H.E. dans laquelle on trouve du géraniol est reportée ci-dessous:

Tableau 59 : Liste des H.E. dans lesquelles le géraniol est présent

Citronnelle de Ceylan, <i>Cymbopogon nardus</i> L. (feuille)	16,8–29,1 %
Citronnelle de Java, <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt (feuille)	22,1–25,4 % (20–25 %, Ph. Eur.)
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (feuille)	0,5–15,0 %
Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L. (fruit)	0,3–5,3 %
Eucalyptus radié, <i>Eucalyptus radiata</i> Sieber ex DC (feuille)	0,2–2,8 %
Géranium bourbon, <i>Pelargonium x asperum</i> Ehrh. ex Willd, (feuille)	8,7–8,9 % / 15,7–18,0 % / 15,1–20,6 % / 7,3–30,3 % selon le CT
Lavandin, <i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel. (parties aériennes fleuries)	1,5 % (non recherché à la pharmacopée française (clone Grosso))
Lemongrass, <i>Cymbopogon flexuosus</i> Nees ex Steud. (syn, <i>Cymbopogon citratus</i> DC) (feuille)	0–6,7 % / 0,2–3,8 % ,selon le CT
Litsée citronnée, <i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers. (fruit)	0,5–1,6 %
Mélisse, <i>Melissa officinalis</i> L. (parties aériennes)	1,0–8,1 %
Oranger (néroli), <i>Citrus x aurantium</i> L. (fleur)	2,8–3,6 % / 0,8–2,3 %, selon le CT
Oranger (petit grain), <i>Citrus x aurantium</i> L. (feuille)	1,4–2,3 % / 2,1–3,0 %, selon le CT
Palmarosa, <i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. Var. <i>martinii</i> (feuille)	74,5–81,0 %
Sauge sclarée, <i>Salvia sclarea</i> L. (parties aériennes fleuries)	0 % / 0,6–1,2 %, selon le CT
Thym CT géraniol, <i>Thymus vulgaris</i> L. (parties aériennes)	24,9 %

6.3.4.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le géraniol n'est pas présent dans l'alimentation humaine usuelle mais est présent dans la liste des substances aromatisantes du règlement n°872/2012 sans restriction d'utilisation.

6.3.4.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

De nombreuses plantes contenant du géraniol sont retrouvées dans les pâaturages (Efsa 2016b).

6.3.4.7 Exposition humaine

Efsa :

DJA = 0,5 mg/kg pc/jour (DJA de groupe, exprimé en citral; poids moléculaire similaire au géraniol) e (Efsa 2016b).

La monographie du géraniol (site de l'Efsa⁷⁸) propose que la DJA dérivée du JECFA de 0,5 mg/kg pc/jour soit utilisée et n'est pas remise en cause pour le géraniol.

L'apport moyen journalier qui résulte de l'utilisation du géraniol comme additif alimentaire a été estimé à 5,2 et 11 µg/kg pc/jour respectivement aux USA et en Europe (cf. données du JECFA ci-dessous). Si la consommation du géraniol provenant de sources naturelles en Europe correspond à 9 fois la quantité consommée en tant qu'additif alimentaire, alors la consommation moyenne de géraniol en Europe est d'environ 0,1 mg/kg pc/jour, valeur bien supérieure à celle de la DJA.

Tableau 60 : Voies d'exposition humaines au géraniol (WHO 2004)

	Voie d'exposition	Dose d'exposition estimée (mg SA/kg pc/jour)
Consommation de vin	Orale	0,000 005 – 0,005
Additifs alimentaires	Orale	0,0052 – 0,011
Sources naturelles	Orale	0,1
Produits cosmétiques	Cutanée	0,1289
Huiles de massage	Cutanée	1,5
Déodorants	Inhalation	0,001

En raison de l'omniprésence du géraniol dans la végétation et de sa faible toxicité, le géraniol a obtenu le statut GRAS pour l'utilisation en tant qu'additif alimentaire aux États-Unis⁷⁹.

⁷⁸ <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-geraniol>

⁷⁹ US Food and Drug Administration, 21 CFR, Part 182, Section 182.60, <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fcf182.html>

Efsa FEEDAP (Efsa 2016b):

Le géraniol est répertorié dans la base de données de l'UE sur les substances aromatisantes et est autorisé dans l'UE en tant qu'arôme alimentaire sans limitation. Son utilisation est donc autorisée dans l'alimentation humaine dans l'UE.

L'exposition humaine (avec une concentration maximale de 25 mg/kg dans l'alimentation) est estimée à $25,5 \mu\text{g/kg pc}^{0,75}$ ⁸⁰ par jour

6.3.4.8 Exposition animale

■ **Alimentation usuelle (Efsa FEEDAP)**

Tableau 61 : Concentration maximale sûre dans l'alimentation de différents animaux cibles pour le géraniol (Efsa 2016b)

Table 4: Maximum safe concentration in feed for different target animals for (A) citral, geraniol, (Z)-nerol and related esters (NOAEL (345 mg/kg bw per day); (B) farnesol (NOAEL 1,000 mg/kg bw with an UF of 200)

Target animal	Default values		Maximum safe intake/feed concentration			
	Body weight (kg)	Feed intake (g/day) ^(a)	Intake (mg/day)		Concentration (mg/kg feed) ^(b)	
			A	B	A	B
Salmonids	2	40	7	10	173	251
Veal calves (milk replacer)	100	2,000	345	500	173	250
Cattle for fattening	400	8,000	1,380	2,000	152	220
Dairy Cows	650	20,000	2,243	3,250	99	143
Piglets	20	1,000	69	100	69	100
Pigs for fattening	100	3,000	345	500	115	167
Sows	200	6,000	690	1,000	115	167
Chickens for fattening	2	120	7	10	57	83

Données d'exposition pour les espèces cibles (Z-geraniol) :

- Niveau d'utilisation considéré comme sûr dans l'alimentation de toutes les espèces animales : niveau d'utilisation normal de 5 mg/kg d'alimentation et un niveau d'utilisation élevé de 25 mg/kg d'aliment complet ;
- Exposition des animaux cibles (avec une concentration maximale de 25 mg/kg dans l'alimentation) : $588 \mu\text{g/kg pc}^{0,75}$ par jour pour le saumon, 2,632 pour le porcelet et 3,885 pour la vache laitière.

■ **Additif alimentaire**

Le géraniol est inscrit dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis).

⁸⁰ Poids corporel métabolique (kg pc 0,75) pour une personne de 60 kg = 21,6.

6.3.4.9 Données toxicologiques

Tableau 62 : Données toxicologiques sur le géraniol

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Géraniol	Rat, VO	DL ₅₀ = 3,6 g/kg DL ₅₀ = 4,9 g/kg	(Tisserand et Young 2014; WHO 2004)
Toxicité après administrations répétées			
Géraniol	Rat, gavage : 200 mg/kg /jour, 10 jours	Pas de signe d'hépatotoxicité	(Guilbault 2020)
Géraniol	Rat, dans l'alimentation : 1 000 ppm (soit 50 mg/kg), 28 semaines ou 10 000 ppm (soit 500 mg/kg), 16 semaines	Aucun effet indésirable	(Tisserand et Young 2014; WHO 2004)
Acétate de géranyle 71% / acétate de citronellyl 29%	Rat, gavage : 0, 62, 125, 250, 500 ou 1000 mg/kg pc/jour, 14 jours	NOAEL géraniol extrapolée avec les poids moléculaires = 588 mg/kg pc/jour	(NTP 1987)
	Souris, gavage : 0, 125, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg pc/jour, 14 jours	NOAEL géraniol extrapolée avec les poids moléculaires = 279 mg/kg pc/jour	
Géraniol	Rat : 1 000 mg/kg dans l'alimentation : pendant 16 semaines ou pendant 27-28 semaines	NOAEL = 500 mg/kg pc/jour NOAEL = 50 mg/kg pc/jour	(Tisserand et Young 2014; WHO 2004)
	Étude de 90 jours chez le rat	NOAEL = 345 mg/kg pc/jour, (NOAEL de groupe pour le citral, le géraniol, le (Z)-nerol (l'isomère cis du géraniol) et les esters apparentés)	(Efsa 2016b)

Génotoxicité / Mutagénicité			
Géraniol	<p><i>In vitro</i>, de 100 à 2 000 µg/mL :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test des comètes - Test d'Ames - Test des micronoyaux 	Non génotoxique et non mutagène	(Tisserand et Young 2014; WHO 2004) (Guilbault 2020)
Cancérogénicité			
Citral et acétate de géranyle	<p>Aucune étude avec le géraniol.</p> <p><i>Cf.</i> citral</p>	Etant donné les similitudes structurelles avec le citral et l'acétate de géranyle qui ne sont pas cancérogènes, le géraniol est considéré comme non cancérogène	ECHA
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Géraniol	<p>Toxicité pour la fertilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rat, masse réactionnelle de géraniol et de nérol (60 : 40) dissoute dans huile de maïs ; dose réelle ingérée : 1 000 mg/kg pc/jour - Rat, nérol, <i>via</i> l'alimentation (trans-isomère du géraniol donc même comportement attendu) dans 2 % d'huile de maïs 	<p>NOAEL : 600 mg/kg pc/jour</p> <p>NOAEL : > 12 000 ppm (correspondant à 720 mg/kg pc jour)</p>	ECHA
Géraniol	Toxicité orale pour le développement/tératogénicité	NOAEL : 300 mg/kg pc/jour	ECHA

Le géraniol est non mutagène, non génotoxique et non cancérogène chez les espèces de laboratoire (rats, souris) d'après des données issues de la littérature.

6.3.4.10 Données PK et sur les résidus

■ **Données animales**

Tableau 63 : Données animales de PK et sur les résidus pour le géraniol

Paramètres	Observations	Références
Absorption Biodisponibilité orale	<p>Le géraniol appartient à une classe de produits chimiques structurellement apparentés qui sont facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal, rapidement distribués dans tout l'organisme et métabolisés en métabolites polaires facilement excrétés par l'urine sans signe d'accumulation.</p> <p>Pour le géraniol, deux voies métaboliques principales impliquant des réactions d'oxydation successives au niveau des chaînes latérales pour produire des métabolites acides polaires excrétés par l'urine ont été mises en évidence..</p>	(Efsa 2012b)
Métabolisme	<p>Augmentation significative de la concentration de CYP450 dans le foie de rat après trois jours d'administration de géraniol.</p>	(WHO 2004)
	<p>Après administration par gavage des doses répétées de 800 mg de [1-3H]-géraniol/kg pc par jour pendant 20 jours à des rats mâles, 2 voies primaires conduisant à 5 métabolites urinaires ont été identifiées :</p> <p>Voie 1 : l'alcool est d'abord oxydé en acide géranique (acide 3,7-diméthyl-2,6-octadiénique), qui est ensuite hydraté pour donner du 3,7-diméthyl-2,6-octadiénique.</p> <p>Voie 2 : l'alcool subit une ω-oxydation médiée par le cytochrome P450 du foie pour donner du 8-hydroxygéraniol. L'oxydation sélective en C8 donne le 8-carboxygéraniol, qui est ensuite oxydé pour donner le principal métabolite urinaire, l'acide 2,6-diméthyl-2,6-octadiénedioïque (Chadha et Madyastha, 1984).</p>	(Efsa 2016b)
Distribution	cf. remarques ci-dessous.	
Elimination		
Résidus		

Aucune étude de distribution, élimination ni résidus n'est disponible pour le géraniol.

Le géraniol et les additifs alimentaires avec une structure similaire comme le citral sont facilement absorbés par le tractus gastrointestinal, devraient être distribués rapidement dans le corps et sont métabolisés et excrétés comme métabolites polaires, sans accumulation dans l'organisme (JECFA, 2013).

Il est à noter que les conclusions ci-dessus sont principalement les résultats des études réalisées sur le citral mais sont considérées applicables à l'ensemble du groupe (incluant le géraniol) (CE 2011).

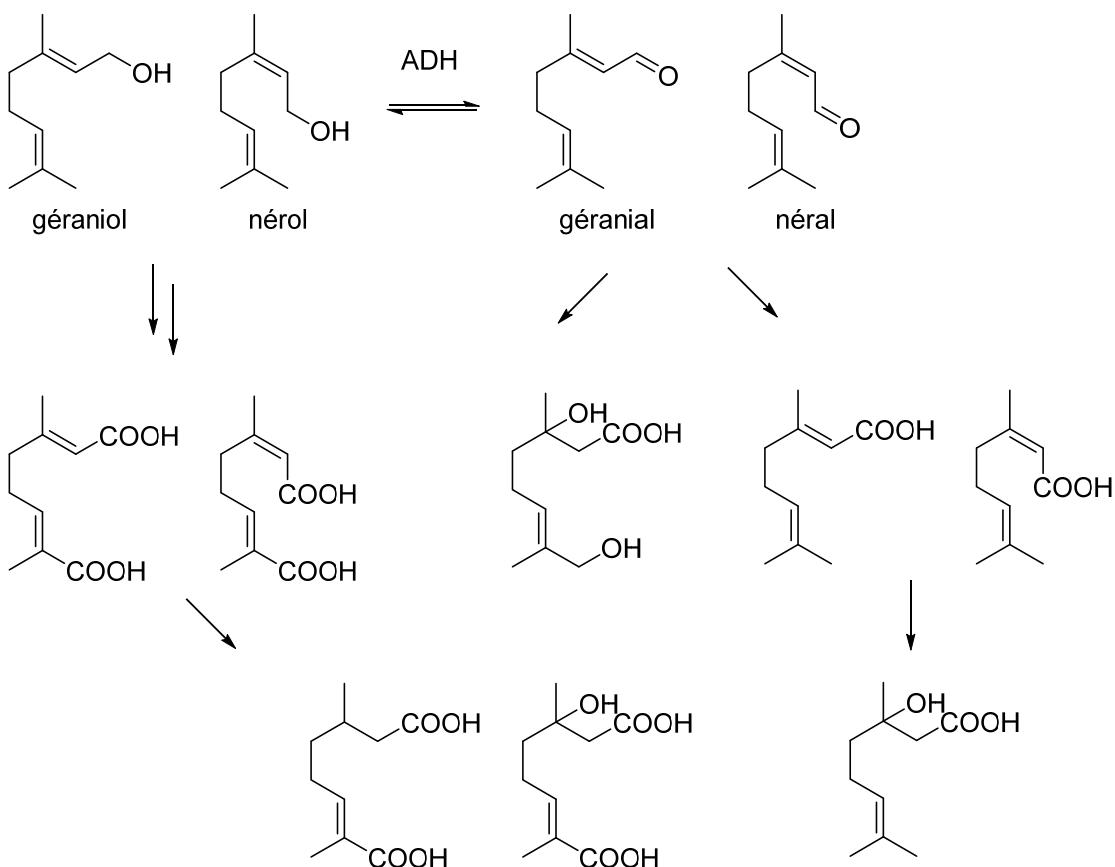


Figure 9 : Métabolisme du géraniol, néral et citral (WHO 2004)

INRS : 170 h après administration orale, le géraniol se retrouve essentiellement dans les reins, le foie, les glandes surrénales mais à taux faible. Il subit des étapes d'oxydation alcoolique, d'oxygénéation, d'hydratation, de réduction et de conjugaison pour former des métabolites polaires. Alternativement, l'acide carboxylique formé par oxydation de la fonction acétate est supposé être rapidement métabolisé en géraniol par l'action d'hydrolases. Il est rapidement et principalement éliminé dans les urines (54 %). Approximativement 11 % de la dose administrée se retrouve dans l'air expiré et 24 % dans les fèces.

■ Données humaines :

Aucune.

6.3.4.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour le géraniol :

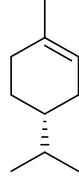
- cette substance n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette substance est utilisée en tant qu'additif alimentaire pour les animaux ;
- cette substance est inscrite sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- cette substance est présente naturellement dans les pâturages ;
- une exposition humaine de 25,5 µg/kg pc par jour est autorisée pour son emploi comme additif alimentaire (avec une concentration maximale de 25 mg/kg dans l'alimentation) ;
- cette substance est consommée en moyenne à environ 0,1 mg/kg pc/jour ;
- cette substance est non génotoxique, non reprotoxique et non cancérogène ;
- cette substance est rapidement métabolisée et excrétée ;
- une DJA de 0,5 mg/kg pc/jour est définie ;

le GT conclut, à partir des données disponibles, que la présence du géraniol n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.5 Limonène

6.3.5.1 Données générales

Tableau 64 : Données générales sur le limonène

Nom usuel	Limonène (D-limonène = (<i>R</i>)-(+)-limonène ; L-limonène = (<i>S</i>)-(–)-limonène)
Nom IUPCA	(<i>RS</i>)-1-Méthyl-4-prop-1-èn-2-yl-cyclohexène
CAS n°	(<i>RS</i>) : 138-86-3 (<i>R</i>)-(+): 5989-27-5, (<i>S</i>)-(–): 5989-54-8
CE n°	(<i>RS</i>) : 205-341-0 (<i>R</i>)-(+): 227-813-5 (<i>R</i>) (<i>S</i>)-(–): 227-815-6
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₁₀ H ₁₆ Masse molaire : 136,23 g/mol Description : liquide incolore, à odeur de citron Solubilité dans l'eau : 7,57 mg/L (25°C) LopP : 4,57
Structure chimique	 <i>(R)</i> -(+)-limonène D-limonène  <i>(S)</i> -(–)-limonène L-limonène

6.3.5.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 65 : Statut du limonène dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
AMM en France		Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé

Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listé
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé, substance aromatique sans restriction

6.3.5.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 66 : Avis d'Agences européennes sur le limonène

Efsa – Evaluation des substances actives des pesticides	Rapports d'évaluation de l'huile d'orange en tant que SA (Efsa 2013a)
AFSSA	Avis relatif à une demande d'AMM de la préparation PREV-AM à base d'H.E. d'orange douce de la société VIVAGRO (AFSSA 2009)
JECFA	Evaluation pour la 63 ^e réunion du JECFA (WHO 2005)

6.3.5.4 Présence dans les huiles essentielles

Selon la source « Essential oil safety » (Tisserand et Young), le limonène est notamment présent dans les H.E. usuelles suivantes :

Tableau 67 : Liste des H.E. dans lesquelles le limonène est présent

Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L. (racine)	6,0–13,2 %
Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L. (fruit)	2,3–38,7 %
Bergamotier, <i>Citrus bergamia</i> Risso & Poit. (zeste, expression)	27,4–52,0 % / 33,0–42,0 % (pharmacopée française)
Carvi, <i>Carum carvi</i> L. (fruit)	36,9–48,8 %
Céleri, <i>Apium graveolens</i> L. (feuille)	26,3 %
Céleri, <i>Apium graveolens</i> L. (fruit)	68,0–75,0 %
Citronnelle de Ceylan, <i>Cymbopogon nardus</i> L. (feuille)	2,6–11,3 %
Citronnelle de Java, <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt (feuille)	1,0–5,0 % (Ph. Eur.)
Clémentinier, <i>Citrus clementina</i> Hort, ex Tanaka (zeste)	94,8–95,0 %
Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L. (fruit)	1,5–5,0 % (Ph. Eur.)
Eucalyptus, <i>Eucalyptus globulus</i> Labill. (feuille)	1,8–9,0% (0,05–15 %, Ph. Eur.)
Genévrier, <i>Juniperus communis</i> L. (cône)	0–10,9 % (2–12 %, Ph. Eur.)
Sapin blanc, <i>Abies alba</i> Mill. (cône)	28,5–34,1 %

Sapin blanc, <i>Abies alba</i> Mill. (feuille)	54,7 %
Pamplemoussier, <i>Citrus x paradisi</i> Macfady (zeste, expression)	84,8–95,4 %
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (zeste, expression)	56,6–76,0 % (56–78 %, Ph. Eur.)
Mandarinier, <i>Citrus reticulata</i> Blanco (zeste)	65,3–74,2 % (65–75 %, Ph. Eur.)
Niaouli, <i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav. (feuille)	6–12 % (5–10 %, Ph. Eur.)
Oranger doux, <i>Citrus × sinensis</i> (L.) Osbeck. (zeste, expression)	93,2–94,9 % (92–97 %, Ph. Eur.)

6.3.5.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le limonène est présent dans l'alimentation humaine usuelle.

6.3.5.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Le limonène est un composant usuel des aliments pour animaux et du fourrage.

6.3.5.7 Exposition humaine

- via l'alimentation : alimentation usuelle (agrumes), additif alimentaire ;
- ingéré estimé en Europe = 660 mg/kg pc par jour (WHO 2005) ;
- via les PPP (AFSSA 2009).

6.3.5.8 Exposition animale

D-limonène : 0,21 g/jour chez la volaille, 0,41 g/jour chez le chien, 6,4–17,2 g/jour chez les porcins et 78–146 g/jour chez les bovins.

6.3.5.9 Données toxicologiques

Tableau 68 : Données toxicologiques sur le limonène

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Limonène	Rat	DL ₅₀ > 5 g/kg	(Tisserand et Young 2014)
	Souris (mâles)	DL ₅₀ = 6,3 mL/kg	(Efsa 2012a)
	Souris (femelles)	DL ₅₀ = 8,1 mL/kg	
	Rat	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	(AFSSA 2009)

Toxicité après administrations répétées VO				
Limonène	<p>Rat : jusqu'à 75 mg/kg/jour, 90 jours</p> <p>Rat et souris : D-limonène jusqu'à 6 600 mg/kg pc/jour, 16 jours</p> <p>Rat :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jusqu'à 300 mg/kg/jour - jusqu'à 2 770 mg/kg/jour jusqu'à 13 semaines d'administration 	<p>75 mg : développement d'une néphropathie chez les rats mâles uniquement.</p> <p>Néphrotoxicité non pertinente pour l'Homme (dépend de l'espèce et du sexe).</p> <p>Hypertrophie du foie = effet adaptatif</p> <p>NOEL globale = 75 mg/kg</p>	<p>(Tisserand et Young 2014)</p> <p>(Efsa 2012a)</p> <p>(Efsa 2015a)</p> <p>(INRS 2010)</p> <p>(NTP 1990)</p> <p>(Kanerva et Alden 1987)</p> <p>(Webb <i>et al.</i> 1990)</p> <p>JECFA/WHO (2004)⁸¹</p>	
Génotoxicité / Mutagénicité				
Limonène	<p>12 rapports.</p> <p>Test des comètes</p>	<p>Non mutagène / non génotoxique</p> <p>Non génotoxique dans les tissus étudiés (cerveau, moelle osseuse, colon, reins, poumon, foie, estomac).</p>	<p>(Efsa 2012a; INRS 2010; Tisserand et Young 2014; Guilbault 2020)</p>	
Cancérogénicité				
	<p>Cancérogénicité au niveau rénal uniquement dans chez les rats mâles (F344/N)</p> <p>Non mutagène dans les reins et le foie de rats mâles Big Blue®, ce qui indique que la cancérogenèse sur le rein est liée à un mécanisme non génotoxique (espèce / sexe /souche-dépendante). Le mécanisme sous-jacent à l'activité cancérogène n'est pas extrapolable à l'humain.</p> <p>Pas de potentiel cancérogène identifié chez l'Homme.</p> <p>Pas d'activité promotrice quand administration dans l'alimentation.</p> <p>Sous forme oxydée : non cancérogène</p> <p>Inhibe l'activation des cellules « natural killer » spécifiques du tabac dans le poumon et les microsomes hépatiques de souris.</p>		<p>(Efsa 2012a; INRS 2010; Tisserand et Young 2014)</p>	

⁸¹ <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=1179>

Reprotoxicité et toxicité développementale			
Limonène	<p><u>Lapin (femelles gestantes)</u> : jusqu'à 1 000 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de gestation</p> <p><u>Souris (femelles gestantes)</u> : jusqu'à 2 363 mg/kg/jour du jour 7 au jour 12 de gestation</p> <p><u>Rat (femelles gestantes)</u> : 2 869 mg/kg/jour du jour 9 au jour 15 de gestation</p> <p>Traverse le placenta</p>	<p>NOEL = 500 mg/kg</p> <p>NOEL = 591 mg/kg</p> <p>Non tératogène</p>	(INRS 2010; Tisserand et Young 2014)

Chez l'Homme après une ingestion unique de 20 g de limonène, on observe des signes d'irritation digestive (diarrhée) et une protéinurie réversible sans atteinte rénale. On ne note pas de toxicité chronique importante. Le limonène est n'est ni cancérogène ni tératogène chez les animaux de laboratoire (rats, souris, lapins) d'après les données issues de la littérature (INRS 2010).

6.3.5.10 Données PK et sur les résidus

■ Données animales (INRS 2010) :

Tableau 69 : Données animales de PK et sur les résidus sur le limonène

Paramètres	Observations
Absorption/biodisponibilité orale	Au niveau du tractus gastro-intestinal 50-96 % chez rat, cochon d'Inde, hamster, chien Faible absorption à partir du système biliaire
Métabolisme	25-30 % de la dose administrées= D-limonène et son glucuronide 7-11 % = acide périlique
Distribution	Chez l'animal : C_{max} à 2 h, concentration élevée pendant 10h puis négligeable à 48 h. Distribution rapide essentiellement hépatique et rénale Pas d'accumulation
Elimination	Dans urine : 25-30 % de la dose administrée sous forme de D-limonène et de son glucuronide et 7-11 % sous forme d'acide périlique. Excrétion en 2-3 jours 75 à 95 % dans l'urine

■ **Données humaines (INRS 2010) :**

Tableau 70 : Données humaines de PK et sur les résidus sur le limonène

Paramètres	Observations
Absorption/biodisponibilité orale	Au niveau du tractus gastro-intestinal 50-80 % Faible absorption à partir du système biliaire
Elimination	Excrétion en 2-3 jours 75 à 95 % dans l'urine

6.3.5.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour le limonène :

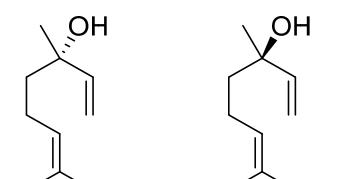
- cette substance n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette substance est un composant naturel de l'alimentation humaine et animale ;
- cette substance est inscrite sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- cette substance est non génotoxique, non reprotoxique et non cancérogène ;
- cette substance est rapidement métabolisé et excrété ;
- l'Efsa a établi une DJA de 0,75 mg/kg pc/jour mais que la FAO et le JECFA ont conclu qu'il n'y avait pas de nécessité d'établir une DJA ;

le GT conclut, à partir des données disponibles, que la présence du limonène n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.6 Linalol

6.3.6.1 Données générales

Tableau 71 : Données générales sur le linalol

Nom usuel	Linalol
Nom IUPAC	(3RS)-3,7-Diméthylocta-1,6-dièn-3-ol
Synonymie	Linalool ; DL-linalol (S)-(+)-Linalol : D-linalol : coriandrol (R)-(-)-Linalol : L-linalol : licaréol
CAS n°	78-70-6 (S)-(+)-Linalol : 126-90-9 (R)-(-)-Linalol : 126-91-0
CE n°	201-134-4 (S)-(+)-Linalol : 204-810-7 (R)-(-)-Linalol : 204-811-2
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₁₀ H ₁₈ O Masse molaire : 154,25 g/mol Description : liquide incolore, à odeur florale (énanthiomère S : à odeur de petit grain ; énanthiomère R : à odeur de lavande) Solubilité dans l'eau : 1,56 g/L (25°C), LogP : 3,28
Structure chimique	 (S)-(+)-linalol (R)-(-)-linalol

6.3.6.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 72 : Statut du linalol dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
AMM en France		Présence en tant qu'aromatisant dans certains médicaments

Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listé
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listé
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé
REACH		Enregistré

6.3.6.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 73 : Avis d'Agences européennes sur le linalol

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation sur la lavande vraie (EMA 2012b) Une monographie sur l'huile essentielle de lavande vraie (EMA 2012d)
Efsa FEEDAP	Avis scientifique sur la sécurité et l'efficacité des alcools tertiaires aliphatiques, alicycliques et aromatiques saturés et insaturés et des esters contenant des éthers d'alcools tertiaires (groupe chimique 6) lorsqu'ils sont utilisés comme arômes pour toutes les espèces animales (Efsa 2012d)

6.3.6.4 Présence dans les huiles essentielles

Selon la source « Essential oil safety » (Tisserand et Young), le citral est notamment présent dans les H.E. suivantes ((R)-(-)-linalol majoritaire, sauf mention contraire) :

Tableau 74 : Liste des H.E. dans lesquelles le linalol est présent

Basilic, <i>Ocimum basilicum</i> L. (feuille, CT estragole)	traces–8,6 %
Basilic, <i>Ocimum basilicum</i> L. (feuille, CT linalol)	34,4 %
Bergamotier, <i>Citrus bergamia</i> Risso & Poit, (zeste, expression)	1,7–20,6 % ; 7,0–15,0 % (pharmacopée française) (acétate de linalyle : 22,0–33,0%, pharmacopée française)
Cannellier de Ceylan, <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl., syn. = <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume (écorce)	0,2–7,0 %
Cannellier de Ceylan, <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl., syn. = <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume (feuille)	0,2–7,0 %

Sauge sclarée, <i>Salvia sclarea</i> L. (parties aériennes fleuries)	9,0–16,0% / 10,4–19,3% (acétate de linalyle : 49,0–73,6% / 45,3–61,8% ; selon le CT)
Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L. (fruit)	59,0–87,5 % (ratio : (S)-(+)-linalol : 83,9 % ; (R)-(-)-linalol : 16,1 %) (Ozek <i>et al.</i> 2010)
Bois de Ho, <i>Cinnamomum camphora</i> L. (feuille, CT linalol)	66,7–90,6 %
Immortelle, <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don (parties aériennes fleuries)	absent / 1,5–2,8 % / 17,3 %, selon le CT
Lavandin, <i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel (parties aériennes fleuries), clône Abrial	30–38 % (acétate de linalyle : 20–30 %)
Lavandin, <i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel (parties aériennes fleuries), clône Grossou	26,2–37,5 % ; 24–37 %, pharmacopée française) (acétate de linalyle : 22,5–28,0 % ; 25–38 %, pharmacopée française)
Lavandin, <i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel (parties aériennes fleuries), clône Super	29,4–32,7 % (acétate de linalyle : 38,6–44,3 %)
Lavande à feuilles étroites (lavande vraie, lavande officinale), <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (parties aériennes fleuries)	30–45 % (20–45 %, Ph. Eur.) (acétate de linalyle : 33–46 % ; 25–47 %, Ph. Eur.) (variable selon le CT)
Lavande aspic, <i>Lavandula latifolia</i> Medik. (syn. <i>Lavandula spica</i> L.) (parties aériennes fleuries)	27,2–43,1%
Oranger (néroli), <i>Citrus x aurantium</i> L. (fleur)	43,7–54,3 % / 31,4–47,1 %, selon le CT
Oranger (petit grain bigarade), <i>Citrus x aurantium</i> L. (feuille)	12,3–24,2 % (acétate de linalyle : 51–71 %)
Bois de rose, <i>Aniba rosaeodora</i> Ducke (bois)	82,3–90,3 %
Thym CT géraniol, <i>Thymus vulgaris</i> L. (parties aériennes)	2,6 %
Thym CT linalol, <i>Thymus vulgaris</i> L. (parties aériennes)	73,6–79 %
Thym CT thymol, <i>Thymus vulgaris</i> L. (parties aériennes)	1,3–3,1 %
Ylang-ylang, <i>Cananga odorata</i> J. D. Hook. & T. Thompson f. <i>odorata</i>	7 – 30 %, selon le CT

6.3.6.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le linalol n'est pas inscrit dans l'Annexe 1 du règlement n°396/2005 mais se trouve sur la liste des substances aromatisantes sans restriction d'utilisation.

Il est naturellement présent dans l'alimentation humaine.

6.3.6.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Le linalol est inscrit dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 et est classé « 2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis » (voir Annexe 1, liste des additifs)

6.3.6.7 Exposition humaine

Le linalol est présent dans l'alimentation humaine usuelle, et est utilisé comme additif alimentaire. "Une DJA de groupe a été établie à 0-0,5 mg/kg pc, exprimée en citral, pour le citral, le citronellol, l'acétate de géranyle, le linalol et l'acétate de linalyle"(WHO 1998)⁸²,.

Un apport combiné pour le citronellol, le citral, l'acétate de géranyle, le linalol et l'acétate de linalyle a été estimé à environ 0,20 mg/kg pc/jour en Europe et 0,15 mg/kg pc/jour aux USA (WHO 1998), et par conséquent n'excède pas la DJA retenue pour ce composé. Le JECFA a conclu que la sécurité de ce composé ne soulevait pas de préoccupation aux niveaux actuels d'apport estimés.

Une exposition humaine journalière pour une personne de 60 kg de 102 µg/kg pc est rapportée (Efsa 2012d). Cette exposition est également inférieure à la DJA de ce composé.

6.3.6.8 Exposition animale

■ Alimentation usuelle :

Le niveau élevé d'utilisation proposé pour le linalol de 25 mg/kg d'aliment (sans délai d'attente) est sûr pour les saumons, les veaux, les bovins destinés à l'engraissement et les animaux de compagnie (excepté les chats) sans marge de sécurité (MS) excepté pour les chiens (MS =1,4). L'utilisation sûre pour les porcs et les vaches laitières est de 20, elle est de 12 pour les porcelets et de 10 mg/kg d'aliment complet pour la volaille. Le niveau normal d'utilisation est de 5 mg/kg d'aliment complet (EFSA 2012b).

Dans ce même rapport, il a été conclu que l'absence de marge de sécurité ne permettait pas l'administration simultanée de linalol dans l'aliment et l'eau de boisson.

Le rapport Efsa FEEDAP de 2012 rapporte une exposition des animaux-cibles :

- 588 µg/kg pc « métabolique » ($kg^{0.75}$) /jour pour les saumons ;
- 2 632 µg/kg pc « métabolique » ($kg^{0.75}$) /jour pour les porcs ;
- 3 885 µg/kg pc « métabolique » ($kg^{0.75}$) /jour pour les vaches laitières.

Ces données indiquent que l'apport par les animaux-cibles dépasse celui des humains, résultant de la présence du linalol dans l'alimentation. La sécurité chez les espèces-cibles à

⁸²<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2904>

la concentration alimentaire animale ne peut pas être dérivée à partir de l'évaluation du risque en alimentation humaine.

Comme alternative, la concentration maximale d'aliment considérée comme sûre pour l'animal cible peut être dérivée de la NOAEL quand des données appropriées sont disponibles.

A partir d'une étude de 28 jours chez le rat, après administration orale de l'H.E de coriandre contenant 72,9 % de linalol (0, 160, 400 et 1 000 mg/kg pc/jour) une NOAEL de 117 mg linalol /kg pc/jour (correspondant à 160 mg d'huile de coriandre/kg pc/jour), basée sur les effets sur le foie et les reins observés aux 2 plus fortes doses testées, a été retenue. Après application d'un facteur de sécurité de 100 à cette NOAEL (variation inter-espèce et inter-individuelle) puis un facteur additionnel de 2 (durée courte de l'étude), un apport maximum sûr approximatif de 0,6 mg/kg pc pour le linalol a été calculé.

Tableau 75 : Concentration dérivée maximale de sécurité dans l'alimentation de différents animaux cibles pour le linalol et ses dérivés (Efsa 2012d)

Table 5: Derived maximum safe concentration in feed for different target animals (calculated using the NOAEL of 117 (mg/kg bw per day) for linalool and its derivatives and of 250 (mg/kg bw per day) for terpineol and its derivatives)

Target animal	Default settings		Maximum safe intake/feed concentration			
	Body weight (kg)	Feed intake (g/d)	Intake (mg/d)		Concentration (mg/kg feed)	
			A	B	A	B
Salmonids	2	40	1	3	29	63
Veal calves (milk replacer)	100	2000	59	125	29	63
Cattle for fattening	400	8000	234	500	29	63
Pigs for fattening	100	3000	59	125	20	42
Sows	200	6000	117	250	20	42
Dairy Cows	650	20000	380	813	19	41
Turkeys for fattening	12	400	7	15	18	38
Piglets	20	1000	12	25	12	25
Chickens for fattening	2	120	1	3	10	21
Laying hens	2	120	1	3	10	21
Dogs	15	250	9	19	35	75
Cats	3	60	0.4	0.8	6	12*

A: Linalool, linalyl acetate, linalyl butyrate, linalyl formate, linalyl propionate and linalyl isobutyrate

B: Terpineol, α -terpineol, terpineol acetate and 4-terpinenol.

*: The safety factor for cats is increased by an additional factor of five because of the reduced capacity of glucuronidation in this species.

■ Additif alimentaire

Le linalol est inscrit dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (2b arômes naturels ou synthétiques correspondants chimiquement définis).

6.3.6.9 Données toxicologiques

Tableau 76 : Données toxicologiques sur le linalol

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique VO			
Linalol	Rat	$DL_{50} = 2,79 \text{ g/kg}$	(Tisserand et Young 2014) FAO, 1967 ⁸³ ECHA
	Souris	$DL_{50} = 2,2, 3,5 \text{ et } 3,92 \text{ g/kg}$ Dose maximale tolérée = 125 mg/kg	(Tisserand et Young 2014) FAO, 1967 ⁸⁴ ECHA
	Souris	DNEL (<i>Derived No Effect Level</i>) = 2,49 mg/kg pc/jour $DL_{50} = \text{environ } 2,2 \text{ g/kg pc}$	ECHA
Toxicité après administrations répétées			
Linalol /citronellol (50 :50), alimentation	Rat, via l'alimentation 12 semaines : 50 mg/kg pc/jour pour chaque substance	50 mg/kg : léger retard de croissance chez les mâles sans effet sur l'assimilation alimentaire	FAO, 1967 ⁸⁵
Linalol	Souris (femelles), intubation stomachale : 94, 188 ou 375 mg/kg/jour, 5 jours	Aucun effet	(EMA 2012b)
H.E.de coriandre contenant 72,9 % de linalol	Linalol, rat, VO : 0, 160, 400 et 1 000 mg/kg pc/jour, 28 jours	NOAEL = 117 mg/kg pc/jour	ECHA (Efsa 2012d)
Linalol	Rat, 84 jours	NOEL > 50 mg/kg pc/jour	(WHO 2003)

⁸³ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje23.htm>

⁸⁴ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje23.htm>

⁸⁵ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje23.htm>

Génotoxicité / Mutagénicité			
Linalol	Dans une batterie de tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> (Ames, test sur cellules de mammifères, test d'aberrations chromosomiques, test du micronoyau (souris)...)	Pas d'effet mutagène ni génotoxique rapporté <i>in vitro</i> Non clastogène et non mutagène	(Guilbault 2020; Tisserand et Young 2014; EMA 2012b) ECHA
	Test de cytogénicité (test du micronoyau dans érythrocytes de mammifères)	Pas d'effet génotoxique <i>in vivo</i>	ECHA
	Le linalol et ses métabolites urinaires chez le rat ne sont pas mutagènes..		(Tisserand et Young 2014; EMA 2012b; WHO 2003)
Cancérogénicité			
Linalol	Souris Rat, VO, 20 semaines	Aucun potentiel tumorigène Pas d'augmentation du nombre de tumeurs	ECHA
Reprotoxicité et toxicité développementale VO			
Linalol	Rat, administration du jour 7 au jour 17 de gestation	NOAEL maternelle = 500 mg/kg/jour	(Tisserand et Young 2014)
H.E. de coriandre 72,9% de (-)-linalol	Rat	NOAEL maternelle et développement = 365 mg/kg pc/jour	ECHA (ICCA 2002) (Letizia <i>et al.</i> 2003) (RIFM 1989)
Linalol dans huile de maïs	Rat, 11 jours	NOAEL maternelle = 500 mg/kg pc/jour NOAEL développement = 1 000 mg/kg pc/jour	ECHA (Politano <i>et al.</i> 2008)

Le linalol est non mutagène, non génotoxique et non cancérogène d'après les données issues de la littérature.

6.3.6.10 Données PK et sur les résidus

- Données animales

Tableau 77 : Données animales de PK et sur les résidus sur le linalol

Paramètres	Observations	Références
Métabolisme	Oxydation par le CYP avant conjugaison au glucuronide.	(Tisserand et Young 2014)
	Linalol, doses élevées, rat : C_{max} après 40 minutes. Distribution dans le sang, le plasma, le foie, le rein, le cerveau et les graisses après une simple exposition de rats (augmentation des concentrations dans le plasma, cerveau, foie, rein et graisses). Des concentrations mesurables de linalol ont été détectées dans ces tissus suite à l'administration de l'acétate de linalyle et du silexan (mélange de linalol et acétate de linalyle), indiquant que l'acétate de linalyle est métabolisé en linalol.	ECHA
Distribution	Linalol, 500 mg/kg, 1 dose, rat : 0,5 % dans le foie, 0,6 % dans l'intestin, 0,8 % dans la peau et 1,2 % dans le muscle squelettique.	(Tisserand et Young 2014)
Elimination	Linalol ^{14}C , 500 mg/kg pc, 1 dose intragastrique, rat de 12 semaines : 96 % excrétré dans les 72h : 58-60 % dans les urines, 25-27 % dans l'air expiré (principalement CO_2) et 12-15 % dans les fèces	(Tisserand et Young 2014; Efsa 2012d)
	<i>In vivo</i> , le linalol est rapidement éliminé du plasma (demi-vie = environ 45 min)	ECHA
Résidus	Linalol ^{14}C , 500 mg/kg pc, 1 dose intragastrique, rat de 12 semaines : 3-4 % détecté dans les tissus Principaux métabolites dans l'urine et les fèces : dihydrolinalol et tétrahydrolinalol, principalement conjugué avec le sulfate ou l'acide glucuronique.	(Efsa 2012d; EMA 2012b)
	Linalol, 800 mg/kg pc, rat (mâles), 20 jours : métabolites urinaires formés par l'oxydation allylique du linalol médierée par le CYP-450 incluaient le 8- hydroxylinalol et le 8-carboxylinalol. Aucune oxydation de la double liaison terminale n'a été observée, indiquant l'absence de formation d'intermédiaires époxydes.	(Efsa 2012d)

Rapide absorption par le tractus gastrointestinal (administration par VO), distribution dans différents tissus, métabolisation principalement par le foie (cytochromes P450) et excrétion rapide du linalol dans les urines, les fèces et l'air.

Aucune bioaccumulation n'est observée et le linalol est largement métabolisé en métabolites inoffensifs (ECHA).

Les alcools tertiaires aliphatiques, alicycliques et aromatiques saturés et insaturés sont rapidement absorbés, distribués, métabolisés et excrétés. Les mammifères, les oiseaux et les poissons ont une capacité métabolique similaire à gérer ces composés. Dû au métabolisme de digestion et l'excrétion de ses composés par les espèces cibles, il est attendu que les résidus dans l'aliment des composés appartenant au groupe chimique 6 donnent une exposition du consommateur considérablement plus faible que les niveaux donnés dans les espèces cibles. L'exposition du consommateur est donc considérée comme sûre. Aucun problème de sécurité n'est attendu suite à l'utilisation de ces composés jusqu'à la plus haute dose sûre dans les aliments.

Le Panel FEEDAP note que l'utilisation d'arôme dans l'aliment peut altérer la qualité organoleptique des produits obtenus (comme le lait, les œufs).

■ **Données humaines**

Aucune information dans les rapports publics européens retrouvée.

6.3.6.11 Effets indésirables recensés

■ **Cas issus de la nutrivigilance**

Aucun cas rapporté.

■ **Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis**

Aucun cas rapporté.

6.3.6.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour le linalol :

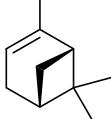
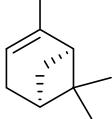
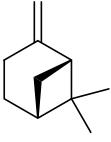
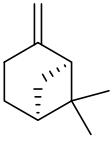
- cette substance n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- cette substance est inscrite sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- cette substance est autorisée en tant qu'additif dans l'alimentation chez les saumons et les bovins (dont les veaux) à une concentration de 25 mg/kg d'aliment complet ; aux concentrations de 20, 12 et 10 mg/kg d'aliment complet respectivement chez les porcs et les vaches laitières, les porcelets, les volailles ;
- cette substance est rapidement métabolisée et excrétée (3 % retrouvés dans les tissus) ;
- cette substance est considérée faiblement toxique, non génotoxique et non cancérogène ;
- l'exposition humaine estimée entre 0,102 et 0,200 mg/kg pc/jour ;
- une DJA de 0,5 mg/kg pc/jour est définie;
- l'exposition via les résidus est inférieure à la DJA ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que la présence du linalol n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant cette substance dans un cadre vétérinaire.

6.3.7 Pinènes

6.3.7.1 Données générales

Tableau 78 : Données générales sur les pinènes

Nom usuel	α -Pinène	β -Pinène
Nom IUPAC	2,6,6-Triméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ène	6,6-Diméthyl-2-méthylidènebicyclo[3.1.1]heptane
Synonymie	Pin-2(3)-ène	Pin-2(10)-ène
CAS n°	80-56-8 (+/-)	127-91-3
CE n°	201-291-9	204-872-5
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : $C_{10}H_{16}$ Masse molaire : 136,23 g/mol Description : liquide incolore, à odeur de térébenthine Solubilité : 2,5 mg/L (25°C) / 4,89 mg/mL (25°C) (α -pinène / β -pinène) LogP : 4,83 / 4,16 (α -pinène / β -pinène)	
Structure chimique	 (R)-(+)- α -pinène	 (S)-(-)- α -pinène
	 (R)-(+)- β -pinène	 (S)-(-)- β -pinène

6.3.7.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 79 : Statut des pinènes dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Pinènes non répertoriés Pinènes, <i>Pinus</i> : pas au Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 - mais : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Terebinthinae aetheroleum rectificatum</i>⁸⁶ : résidu : Toutes les espèces productrices d'aliments, aucune LMR requise, pour usage topique uniquement
------------	---------------------------------	--

⁸⁶ H.E. de térébenthine à la pharm. Eur. : H.E. obtenue par entraînement à la vapeur d'eau, suivi de rectification à une température inférieure à 180 °C, de l'oléorésine obtenue par gemmage de *Pinus pinaster* Aiton et/ou de *Pinus massoniana* D.Don. Un antioxydant approprié peut être ajouté. Contrôle GC : – α -pinène : 70,0 pour cent à 85,0 pour cent, – β -pinène : 5,0 pour cent à 20,0 pour cent

		- <i>Terebinthinae laricina</i> : Toutes les espèces productrices d'aliments, aucune LMR requise, pour usage topique uniquement
AMM en France		Présence dans des médicaments à base d'H.E.
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Les pinènes ne sont pas des substances autorisées, mais de nombreuses plantes et H.E. en contenant sont autorisées dans les compléments alimentaires ; par exemple : H.E. de <i>Pinus mugo</i> Turra, <i>Pinus pinaster</i> Aiton, <i>Pinus sylvestris</i> L., <i>Picea abies</i> (L.) H. Karst.
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Les pinènes figurent dans l'annexe II. En annexe I du règlement, plusieurs sources de pinènes (groupe 2b) sont répertoriées : « <i>Pinus</i> spp., e.g. <i>P. sylvestris</i> L.: Pine oil white CAS 8002-09-3 CoE 340 » et « <i>Pinus</i> spp., e.g. <i>P. sylvestris</i> L.: Pine tincture CoE 340 » (aromatisants).
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Listé, sans restriction

6.3.7.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 80 : Avis d'Agences européennes sur les pinènes

EMA HMPC	Les pinènes sont présents dans plusieurs H.E. faisant l'objet de monographies de l'EMA-HMPC ; par exemple : H.E. de feuilles d' <i>Eucalyptus globulus</i> : α-pinène, 6,7-9,1 %, β-pinène : 0,05-1,5 %
Efsa FEEDAP	Sécurité et efficacité de huit composés appartenant au groupe chimique 31 (hydrocarbures aliphatiques et aromatiques) lorsqu'ils sont utilisés comme arômes pour toutes les espèces et catégories animales (Efsa 2016a)

6.3.7.4 Présence dans les huiles essentielles

Les α- et β-pinènes sont présents, souvent de manière concomitante, dans de très nombreuses plantes aromatiques et H.E. ; on les retrouve notamment en forte abondance dans la majorité des H.E. de conifères, dont les *Abies* et *Pinus* spp.

Tableau 81 : Liste des H.E. dans lesquelles les pinènes sont présents

H.E.	α-pinène	β- pinène
Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L. (fruit)	8,8–9,2 %	-
Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L. (racine)	4,4–24,0 %	0,2–1,2 %

Cajeput, <i>Melaleuca cajuputi</i> Powell (feuilles et branches)	2,1–3,2 %	0,8–1,5 %
Ciste, <i>Cistus ladanifer</i> L. (parties aériennes)	3,5–56,0 %	-
Citronnelle de Ceylan, <i>Cymbopogon nardus</i> L. (feuille)	1,9–4,8 %	-
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (feuille)	0,1–2,2 %	3,5–13,6 %
Citronnier, <i>Citrus x limon</i> L. (zeste, expression)	1,3–4,4 % (non recherché à la Ph. Eur.)	6,0–17,0 % ; 7–17 % (Ph. Eur.)
Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L. (fruit)	0,1–10,5 % ; 3,0–7,0 % (Ph. Eur.)	0,1–8,6 % (non recherché à la Ph. Eur.)
Cyprès, <i>Cupressus sempervirens</i> L. (rameaux)	20,4–52,7 %	0,8–2,9 %
Epicéa, <i>Picea abies</i> L. (feuille)	14,2–21,5 %	4,8–31,9 %
Eucalyptus, <i>Eucalyptus globulus</i> (feuille)	1,3–14,7% ; 0,05–10,0 % (Ph. Eur.)	0,05–1,5 % (Ph. Eur.)
Fenouil amer, <i>Foeniculum vulgare</i> Mil. (fruit)	1,0–10,0 % (Ph. Eur.)	(non recherché à la Ph. Eur.)
Fenouil amer, <i>Foeniculum vulgare</i> Mil. (parties aériennes)	2,0–8,0 % / 2,0–11,0 % (type Espagne / type Tasmanie, Ph. Eur.)	1,0–4,0 % / non recherché (type Espagne / type Tasmanie, Ph. Eur.)
Genévrier, <i>Juniperus communis</i> L. (cône)	24,1–55,4 % ; 20,0–50,0 % (Ph. Eur.)	2,1–6,0 % ; 1,0–12,0 % (Ph. Eur.)
Immortelle, <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don (parties aériennes fleuries)	1,5–21,7 % selon le CT	-
Laurier noble, <i>Laurus nobilis</i> L. (feuille)	7,1–15,9 %	4,9–6,5 %
Mandinier, <i>Citrus reticulata</i> Blanco (zeste)	1,6–3,0 % (Ph. Eur.)	1,2–2,0 % (Ph. Eur.)
Mélaleuca, <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden et Betch) Cheel et autres espèces de <i>Melaleuca</i> (rameaux)	1,0–6,0 % (Ph. Eur.)	(Non recherché à la Ph. Eur.)
Myrte, <i>Myrtus communis</i> L. (feuille)	18,5–56,7 %	-
Niaouli, <i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav. (feuille, CT linalol)	7,0–12,0 % ; 5,0–15,0 % (Ph. Eur.)	1,5–4,5 % ; 1,0–4,0 % (Ph. Eur.)

Oranger (néroli), <i>Citrus x aurantium</i> L. (fleur)	0 % / 0,8–1,1 % ; (non recherché à la Ph. Eur.)	3,5–5,3 % / 10,5– 13,0 % selon le CT ; 7,0–17,0 % (Ph. Eur.)
Pin Douglas, <i>Pseudotsuga menziesii</i> (Mirbel) Franco (bois)	13,0 %	11,6 %
Pin mugo, <i>Pinus mugo</i> Turra (rameaux)	10,0–30,0 % (Ph. Eur.)	1,3–20,7 % ; 3,0– 14,0 % (Ph. Eur.)
Pin sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> L. (feuilles)	20,3–45,8 % ; 32,0–60,0 % (Ph. Eur.)	1,9–33,3 % ; 5,0– 22,0 % (Ph. Eur.)
Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (parties aériennes)	8,3 % / 24,0–28,5 % / 9,6–12,7 % selon le CT ; 18,0– 26,0 % / 9,0–14,0 % (type Espagne / type Maroc, Ph. Eur.)	2,2–2,9 % / 0,3– 5,0 % / 5,5–7,8 % selon le CT ; 2,0– 6,0 % / 4,0–9,0 % (type Espagne / type Maroc, Ph. Eur.)
Sapin blanc, <i>Abies alba</i> Mill. (cône)	18,0–31,7 %	3,0–22,5 %
Sapin blanc, <i>Abies alba</i> Mill. (feuille)	7,4 %	-
Sapin de Sibérie, <i>Abies sibirica</i> Ledeb. (rameau)	10,0–22,0 % (Pharmacopée française)	1,0–3,0 % (Pharmacopée française)
Térébenthine, <i>Pinus pinaster</i> Aiton et/ou de <i>Pinus massoniana</i> D.Don. (oléorésine)	70,0–85,0 % (Ph. Eur.)	5,0–20,0 % (Ph. Eur.)
Saro, <i>Cinnamosma fragrans</i> Baill. (feuille)	4,0–7,0 %	5,0–8,0 %

6.3.7.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Les pinènes se trouvent sur la liste des substances aromatisantes sans restriction d'utilisation. Des plantes à pinènes figurent dans le livre bleu du conseil de l'Europe (1981) listant les aromatisants (par exemple : *Picea abies* L. ; *Pinus sylvestris* L.).

6.3.7.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Les pinènes ne sont plus inscrits dans le registre de l'Union européenne des additifs alimentaires conformément au règlement (CE) n°1831/2003 (annexe II) mais ils sont présents dans de nombreuses préparations à base de plantes figurant dans ce règlement (voir Annexe 1, liste des additifs ; par exemple : « *Pinus* spp., e.g. *P. sylvestris* L.: Pine oil white CAS 8002-09-3 CoE 340 » et « *Pinus* spp., e.g. *P. sylvestris* L.: Pine tincture CoE 340 » (aromatisants)).⁸⁷

⁸⁷ https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed_additives_eu-register_1831-03.pdf

L' α -pinène et le β -pinène sont considérés sans risque pour la santé animale et humaine à la concentration de 5 mg/kg d'aliments.

Par ailleurs, les pinènes sont présents dans l'alimentation animale usuelle.

6.3.7.7 Exposition humaine

Une exposition humaine existe via l'alimentation usuelle et au titre de l'emploi des pinènes ou de sources de pinènes comme additifs alimentaires.

L'exposition quotidienne *per capita intakes* est comprise entre 92 et 8 300 µg en Europe et entre 70 et 2 400 µg aux Etats-Unis. L'exposition moyenne à l' α -pinène serait de 36 µg/kg pc en Europe.

L'exposition via les denrées serait de 83 et 60 µg/kg pc/jour pour l' α -pinène et le β -pinène, respectivement, pour un emploi comme additif dans l'alimentation animale à 5 mg/kg d'aliments.

En l'absence de préoccupation sanitaire, le JECFA ne propose pas de DJA pour l' α -pinène et le β -pinène, au niveau d'emploi comme aromatisant.

6.3.7.8 Exposition animale

L'Efsa-FEEDAP estime à 118, 526 et 777 µg/kg pc l'exposition à la somme α -pinène et β -pinène pour des emplois comme aromatisants, à la concentration maximale admise, respectivement chez les salmonidés, les porcelets et les vaches.

6.3.7.9 Données toxicologiques

Tableau 82 : Données toxicologiques sur les pinènes

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Pinènes	Rat, souris, VO	DL ₅₀ > 1 800 à 6 800 mg/kg pc	(EMEA 2005)
Toxicité après administrations répétées VO			
	Pas de données relevées par les Agences pour l' α -pinène et le β -pinène, mais l'Efsa estime que les données relatives au β -caryophyllène peuvent être extrapolées à ces molécules. Rat Sprague Dawley, 90 jours	NOAEL = 222 mg/kg/jour (modifications de la formule sanguine, augmentation de la taille du foie, hypertrophie hépatocellulaire).	(Efsa 2016a)

Génotoxicité / Mutagénicité			
Pinènes	Batterie de tests <i>in vitro</i> (Ames sur <i>Salmonella typhimurium</i> souches TA100, TA98, TA97a, TA1535 avec et sans activation métabolique ; <i>Bacillus subtilis</i> ; test d'échange de chromatides sur cellules CHO) et <i>in vivo</i> (test du micronoyau OCDE n°474)	Pas d'effet mutagène rapporté <i>in vitro</i> Test du micronoyau : pas d'effets mutagènes à la dose de 1 750 mg/kg d'H.E. de <i>Melaleuca alternifolia</i>	(EMA 2014b)
Reprotoxicité et toxicité développementale			
Pinènes	Rat et souris, VO pendant la gestation	NOAEL maternelle : > 260 mg/kg/jour (α -pinène, rat) > 43 et > 93 mg/kg/jour (β -pinène, rat et souris, respectivement).	(Tisserand et Young 2014)

6.3.7.10 Données PK et sur les résidus

■ Données animales

Tableau 83 : Données animales de PK et sur les résidus des pinènes

Paramètres	Observations	Références
Métabolisme	Les pinènes sont oxydés en dérivés alcools (terpinéols...) puis glucuronoconjugués. Une dégradation rapide est observée dans le rumen de caprins (80 % en 24 h).	(Efsa 2016a)
Résidus	L' α -pinène administré en mélange avec d'autres terpènes (1 g/jour, soit 700 mg/kg d'aliments) chez la brebis pendant 18 jours amène à une teneur de 4 µg/mL dans le lait en fin de protocole, avec une quasi-disparition 2 jours plus tard. Chez la chèvre, le même protocole amène à une teneur de 1 µg/mL dans le lait, et 0,4 µg/mL 2 jours après. Il n'y a pas d'accumulation dans la viande et les tissus adipeux de veaux traités via le lait (10 à 40 µL/jour d'un mélange d'H.E.).	(Efsa 2016a)

■ Données humaines

Aucune information dans les rapports publics européens retrouvée.

6.3.7.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutriviligance

Aucun cas rapporté.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Aucun cas rapporté.

6.3.7.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que les pinènes :

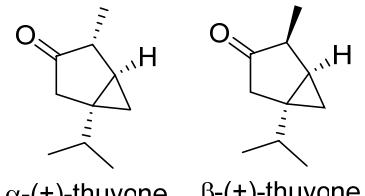
- ne sont pas inscrits au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 ;
- sont inscrits sur la liste des substances aromatisantes, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- sont jugés sans risque et autorisés chez l'animal producteur de denrées à hauteur de 5 mg/kg d'aliment complet ;
- sont considérés comme faiblement toxiques ; n'ont pas un caractère mutagène ;
- sont rapidement métabolisés et excrétés ;

le GT conclut, à partir des données disponibles, que la présence des pinènes dans les plantes et/ou les H.E. n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant ces substances dans un cadre vétérinaire.

6.3.8 Thuyones

6.3.8.1 Données générales

Tableau 84 : Données générales sur les thuyones

Nom usuel	Thuyones
Synonymie	Thujone, thujan-3-one, absinthone, 3-sabinone
Nom IUPAC	α -Thuyone : (1S,4R,5R)-4-méthyl-1-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one β -Thuyone : (1S,4S,5R)-4-méthyl-1-propan-2-ylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one
CAS n°	α -Thuyone : 546-80-5 β -Thuyone : 471-15-8
CE n°	214-405-7
Propriétés physico-chimiques	Formule chimique : C ₁₀ H ₁₆ O Masse molaire : 152,23 g/mol Description : liquide incolore à jaune pâle, à odeur caractéristique Solubilité dans l'eau : 1,56 g/L (25°C) (α -thuyone) LogP : 407,7 mg/L (α -thuyone)
Autres données	 α -(+)-thuyone β -(+)-thuyone

6.3.8.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 85 : Statut des thuyones dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	<i>Thuja occidentalis</i> , uniquement dans les médicaments vétérinaires homéopathiques
AMM en France		Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	Arrêté du 24/06/2014 ; DGCCRF 2019	Non listées
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listées
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Non listées

Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listées
---------------------------------	-----------------------------	-------------

6.3.8.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 86 : Avis d'Agences européennes sur les thuyones

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation sur <i>Salvia officinalis</i> L., folium et <i>Salvia officinalis</i> L., aetheroleum (EMA 2016)
-----------------	--

6.3.8.4 Présence dans les H.E.

Les H.E. significativement sources de thuyones sont, d'après l'ouvrage de Tisserand et Young (2014) :

Tableau 87 : Liste des H.E. dans lesquelles les thuyones sont présentes

H.E.	α-thuyone	β-thuyone
Genépi, <i>Artemisia genipi</i> Weber (partie aérienne)	79,8 %	10,4 %
Hysope, <i>Hyssopus officinalis</i> L. (feuille, sommité fleurie, CT pinocamphone)	0–0,1 % (non recherché à la pharmacopée française)	0–0,3 % (non recherché à la pharmacopée française)
Armoise commune, <i>Artemisia vulgaris</i> L. (partie aérienne fleurie)	11,4 %	-
Sauge officinale, <i>Salvia officinalis</i> L. (feuille)	13,1–48,5 %	3,9–19,1 %
Tanaisie, <i>Tanacetum vulgare</i> L. (partie aérienne)	1,1 %	45,2 %
Thuya, <i>Thuja occidentalis</i> L. (rameau)	48,7–51,5 %	7,9–9,9 %
Thuya, <i>Thuja plicata</i> Donn ex D. Don (feuille)	63,5–84,0 %	4,9–15,2 %
Absinthe (grande), <i>Artemisia absinthium</i> L. (partie aérienne fleurie)	2,3–3,4 % / 0,1 %	33,1–59,9 % / 0,6 % selon le CT

6.3.8.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Les thuyones sont présentes uniquement dans certaines boissons alcoolisées telles que l'absinthe et le genépi à des teneurs maximales fixées (SCF 2002).

6.3.8.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Les thuyones ne sont pas présentes dans l'alimentation animale usuelle.

6.3.8.7 Exposition humaine

- Les thuyones sont interdites comme additif alimentaire aux USA.
- Leur usage comme agent aromatisant n'est pas autorisé en Europe (règlement (CE) n°1334/2008).
- Leur teneur dans les aliments et les boissons est réglementée dans plusieurs pays. En Europe les teneurs maximales en α et/ou β thuyone varient de 5 à 35 mg/kg selon les boissons.
- Selon la directive 88/388/EEC comme modifiée par le règlement (CE) n°1334/2008, une teneur maximale de thuyones de 10 mg/kg dans les boissons alcoolisées est retenue à l'exception des boissons provenant de *Artemisia species* : 35 mg/kg pour les boissons alcoolisées et 0,5 mg/kg pour les boissons non alcoolisées.
- Un calcul de l'exposition de l'Homme a été fait en prenant une consommation de 40-80 mL d'absinthe soit environ 1,2 à 2,4 mg de thuyones par personne.
- Selon le *Scientific committee on food – Commission européenne* (SCF 2002), en France et au Royaume-Uni, la quantité moyenne ingérée en thuyones est estimée entre 0,27 et 1,09 mg/personne/jour (pour un adulte de 70 kg). Il s'agit d'un scénario « *worst case* » basé sur les quantités maximales.
- La principale exposition *via* alimentation chez l'Homme est la feuille de sauge qui est assez peu consommée. Dans la pharmacopée, il est indiqué pour la sauge : 12 mL d'H.E. par kg de feuille de sauge, soit 10 mg/kg pour cette H.E..

6.3.8.8 Exposition animale

Pas de données

6.3.8.9 Données toxicologiques

Les thuyones sont des cétones monoterpéniques neurotoxiques (AFSSA 2003).

L' α -thuyone est plus毒ique que la β -thuyone.

Selon ECHA, l' α -thuyone est classée comme substance toxique par VO et la β -thuyone, substance nocive par VO.

Les thuyones sont listées dans l'inventaire du TSCA (*toxic substances control act*).

Dans le livre Tisserand & Young (2014), des études de toxicité suite à l'administration par VO d' α -thuyone, de β -thuyone ou un mélange des 2, sont résumées. Ces études sont principalement extraites du rapport du NTP 2011 et sont à l'origine de la DJA recommandée.

Chez l'Homme une DSE orale (dose unique) de 1,25 mg/kg pc soit 75 mg /personne, est rapportée selon l'*EPMAR* du *Thuya occidentalis* (EMEA 1999b).

■ DJA (VO)

En 1999, le Conseil de l'Europe a fixé pour les thuyones une DJA de 10 µg/kg pc/jour basée sur une NOEL de 5 mg/kg pc/jour chez le rat femelle (convulsions) et l'application d'un facteur d'incertitude de 500 (SCF 2002).

Dans son rapport de 2003, le SCF a conclu que les données n'étaient pas satisfaisantes pour définir une DJA (SCF 2002).

L'EMA a proposé une limite de 3 mg/adulte puis après révision une limite de 10 µg/kg pc/jour a été retenue (EMA 2012e, 2016).

Lachenmeier et Uebelacker (2010) proposent une valeur limite de 0,11 mg/kg pc/jour basée sur une approche de benchmark dose à partir des données NTP (2011) obtenues chez le rat.

Tisserand & Young propose donc de retenir la valeur de 0,10 mg/kg pc soit 7 mg pour un adulte de 70 kg.

6.3.8.10 Données PK et sur les résidus

- Caractère lipophile suggérant une bonne absorption dermique/cutanée ;
- Passage au travers la barrière hémato-encéphalique ;
- Elimination par métabolisme oxydatif CYP450-dépendant ;
- α-thuyone inhibe le CYP2A6 ce qui peut prolonger et augmenter sa teneur ;
- Principalement éliminée *via* les reins et les poumons.

6.3.8.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrивigilance

Aucun cas rapporté.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Aucun cas rapporté. Pas de médicament contenant cette substance.

6.3.8.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que les thuyones :

- ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement (UE) 37/2010¹ ;
- sont interdites en tant qu'agents aromatisants en Europe ;
- sont interdites en tant qu'additifs alimentaires aux USA ;
- font l'objet de teneurs maximales dans les denrées alimentaires ;
- ont une DJA de 10 µg/kg pc/jour ;
- ont un potentiel neurotoxique ;
- ne bénéficient pas d'études de résidus ;

le GT estime qu'en l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible de conclure sur une absence de préoccupation relative aux thuyones pour le consommateur de denrées provenant d'animaux ayant reçu des plantes et / ou des H.E. contenant ces substances dans un cadre vétérinaire.

6.4 H.E.

6.4.1 H.E. d'arbre à thé

6.4.1.1 Données générales

Tableau 88 : Données générales sur l'arbre à thé

Nom vernaculaire	Arbre à thé
Nom latin	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel
Synonymie	<i>Melaleuca linariifolia</i> var. <i>alternifolia</i> Maiden & Betche Tea tree
Partie de la plante concernée	Feuillages et branches terminales

6.4.1.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 89 : Statut de l'arbre à thé dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listée
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales de la Pharm. Française	Non listée
	Pharmacopées	Ph Eur 01/2008 : 1837 Mélaleuca (H.E. de)
	OMS	Volume 2, H.E. (WHO 2002)
	AMM en France	Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	DGCCRF 2019	Listée sans restriction Enregistrée dans les compléments alimentaires
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listé
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Sous forme <i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.: Tea tree oil CAS 68647-73-4 FEMA 3902 CoE 275 EINECS 285-377-1
Norme ISO		ISO 4730:2017

6.4.1.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 90 : Avis d'Agences européennes sur l'H.E. de l'arbre à thé

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation est disponible (EMA 2014b) Une monographie médicalisée est disponible, proposant l'emploi cutané ou oro-muqueux
Efsa – Evaluation des substances actives des pesticides	Une monographie est disponible (Efsa 2018)
Anses	Un avis relatif à l'utilisation d'H.E. de Melaleuca dans la composition des compléments alimentaires (Anses 2020b)
JECFA (1999)	Une évaluation sur les alcools tertiaires terpénoïdes alicycliques

6.4.1.4 Composition

La composition de l'H.E. d'arbre à thé (CT I) selon la Ph. Eur. et selon la norme ISO 4730:2017 figure dans le tableau ci-dessous (Anses 2020b).

Tableau 91 : Composition de l'H.E. de l'arbre à thé

	Ph. Eur. 01/2008 :1837 corrigée 7,0		ISO 4730:2017	
Constituant	Minimum (%)	Maximum (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
α-Pinène (pin-2(3)-ène) ^{a, b}	1,0	6,0	1,0	4,0
Sabinène (4(10)-thuyène) ^a		3,5	Traces ⁸⁸	3,5
α-Terpinène ^{a, b}	5,0	13,0	6,0	12,0
Limonène ^{a, b}	0,5	4,0	0,5	1,5
1,8-Cinéole ^{a, b, c}		15,0	Traces ⁸⁸	10,0
γ-Terpinène ^{a, b}	10,0	28,0	14,0	28,0
p-Cymène	0,5	12,0	0,5	8,0
Terpinolène ^{a, b}	1,5	5,0	1,5	5,0
Terpinèn-4-ol (4-terpinéol) ^{a, b}	30,0		35,0 ⁸⁹	48,0 ⁸⁸
Aromadendrène		7,0	0,2	3,0
α-Terpinéol ^{a, b}	1,5	8,0	2,0	5,0

⁸⁸ Traces : < 0,01 %

⁸⁹ 67,71 % de (S)(+)-terpinèn-4-ol et 29,33 % de (R)(+)-terpinèn-4-ol

δ-Cadinène			0,2	3,0
Globulol			Traces ⁸⁸	1,0
Viridiflorol			Traces ⁸⁸	1,0
Ledène (viridiflorène)			0,1	3,0

^a Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, sans restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012).

^b Registre des additifs destinés à l'alimentation des animaux, annexe 1, 2020 ; sans restrictions (règlement (CE) n°1831/2003).

^c Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ; sans restrictions.

6.4.1.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

L'H.E. d'arbre à thé n'est pas présente dans l'alimentation humaine usuelle.

6.4.1.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

L'H.E. d'arbre à thé n'est pas présente dans l'alimentation animale usuelle.

6.4.1.7 Exposition humaine

■ Additifs alimentaires, arômes.

Les H.E. d'arbre à thé sont présentes dans les compléments alimentaires en aromathérapie et utilisées en tant qu'arôme dans l'alimentation (Anses 2020b).

■ DJA

La DJA de l'H.E. extraite de l'arbre à thé est de 0,03 mg/kg/jour (Efsa 2018).

L'ingestion maximale non préoccupante de terpinèn-4-ol est de 1,2 mg/kg/jour (Anses 2020b) bien qu'il s'agit d'une substance préoccupante identifiée présente dans les H.E. de *Melaleuca*.

■ EMA

Il n'y a pas de spécialités pharmaceutiques recensées en France et rien de particulier à ce sujet ne figure dans les rapports de l'EMA.

■ Exposition humaine maximale par VO (Anses 2020b)

- Des cas ont été rapportés dans la littérature chez l'Homme avec des manifestations allergiques (VO), une neurotoxicité (VO) et une gynécomastie (voie externe)
- Concernant la toxicovigilance, il y a 619 signalements (douleurs abdominales, vomissements, nausées > douleur/irritation oropharyngée > céphalées, vertiges, asthénie) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des H.E. de *Melaleuca* en France entre 2006-2019. Des cas ont également été rapportés au Canada et aux Etats Unis.

■ Exposition humaine au méthyleugénol

Le méthyleugénol est une substance préoccupante identifiée présente dans les H.E. de *Melaleuca*. Des teneurs maximales en méthyleugénol ont été fixées (règlement (CE) n°1234/2008) dans les produits laitiers (20 mg/kg) et les préparations et produits à base de viande, y compris volaille et gibier (15 mg/kg) (Anses 2020b).

■ Exposition humaine au 1,8-cinéole

Le 1,8-cinéole est une substance préoccupante identifiée présente dans les H.E. de *Melaleuca*. Des cas de troubles du système nerveux central (convulsions notamment) après une exposition au 1,8-cinéole ont été décrits chez des enfants et des nourrissons ; néanmoins, les teneurs en 1,8-cinéole sont plus faibles que dans l'H.E. d'eucalyptus et l'utilisation de l'H.E. de l'arbre à thé est en pratique de courte durée.

6.4.1.8 Exposition animale

Non présent dans l'alimentation animale usuelle en Europe, ni en tant qu'additif alimentaire.

6.4.1.9 Données toxicologiques

Tableau 92 : Données toxicologiques sur l'H.E. de l'arbre à thé (Anses 2020a)

H.E. ou substance	Nature de l'essai ou de la dose calculée	Conclusion
Toxicité après administration unique VO		
H.E. d'arbre à thé	DL ₅₀ (rat)	1 400-2 700 mg/kg
Terpinèn-4-ol	DL ₅₀ (rat)	1 300 mg/kg
Méthyleugénol	DL ₅₀ (rat)	2 500 mg/kg
Ascaridole	DL ₅₀ (rat) DL ₅₀ (souris)	200 mg/kg 400 mg/kg
Toxicité après administrations répétées		
Terpinèn-4-ol	NOAEL (rat, 28j)	Pas de toxicité rénale 400 mg/kg/jour
Méthyleugénol	NOAEL (rat et souris, 90j)	10 mg/kg/jour
Mutagénicité / Génotoxicité		
H.E. d'arbre à thé	Test d'Ames, test des micronoyaux et test des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains	Résultats négatifs <i>(pour le test d'Ames, les résultats sont à prendre avec précaution étant donné l'activité antimicrobienne élevée de l'H.E. d'arbre à thé)</i>
Terpinèn-4-ol	Toxicologie prédictive (QSAR)	Aucune alerte mutagène et génotoxique
Méthyleugénol	Nombreux essais d'altération primaire de l'ADN et de mutations géniques et chromosomiques	Induction de lésions primaires de l'ADN du méthyleugénol et de ses métabolites <i>in vitro</i> ; résultats <i>in vivo</i> positifs ou négatifs selon les essais

Ascaridole	Toxicologie prédictive (QSAR)	Aucune alerte mutagène et génotoxique ; une alerte d'hépatotoxicité potentielle
Cancérogénicité		
Méthyleugénol	Essais de cancérogénicité <i>in vivo</i> (rat et souris)	Cancérogène pour l'Homme multispécifique et multisites
Ascaridole	Peu d'informations	
Reprotoxicité et toxicité développementale		
Terpinèn-4-ol	NOAEL (essai de toxicité maternelle, rat)	250 mg/kg/jour
Méthyleugénol	LOAEL (essai de toxicité maternelle, rat) LOAEL (essai de développement, rat)	80 mg/kg/jour 200 mg/kg/jour
Autres		
H.E. d'arbre à thé	Cl ₅₀ (plusieurs lignées cellulaires <i>in vitro</i> dont des monocytes et des polynucléaires humains)	20 – 2 700 µg/mL
	Activité œstrogénique montrée <i>in vitro</i> mais jamais <i>in vivo</i>	
Terpinèn-4-ol	Essai <i>In vitro</i> sur spermatozoïdes de porc	Baisse de motilité entre 0,08 et 0,83 mg/mL
Ascaridole	Toxicité cutanée : immuno-sensibilisant	

Substances préoccupantes de l'H.E. d'arbre à thé

- **Terpinèn-4-ol (voir tableau 83)**
- **Méthyleugénol (voir tableau 83)**
 - Il est présent dans l'H.E. d'arbre à thé dans de faibles proportions allant de 0,01 à 0,4 % (Anses 2020b) et est totalement métabolisé chez les rongeurs.
 - Il est classé CMR par administration unique (REACH) et agent cancérogène possible pour l'Homme (CIRC - IARC).
 - Des BMDL₁₀ ajustées = 7,9 – 34 mg/kg/jour ont été établies (variabilité selon les auteurs).
- **Ascaridole (composé néoformé) (voir tableau 83)**

L'ascaridole est un composé néoformé (endoperoxyde) qui provient de la peroxydation de l'a-terpinène. Cette peroxydation peut être observée dans une H.E. exposée à l'air, la lumière ou à des températures élevées.

6.4.1.10 Données PK et sur les résidus

Il n'y a pas de données disponibles pour une administration par VO d'H.E. d'arbre à thé. En revanche, des données sont disponibles pour le terpinèn-4-ol et l'ascaridole.

■ **Terpinèn-4-ol**

Son absorption est de 100% par voies orale, cutanée et respiratoire. Sa distribution est rapide et large chez les animaux (saumon, veau, volailles, vache, porc, chien, chat ...). Sa métabolisation est très peu connue *in vivo* mais les métabolites sont moins toxiques que la molécule parente (Anses 2020b).

■ **Ascaridole (composé néoformé)**

Il est rapidement absorbé et rapidement éliminé après administration orale chez le rat avec un T_{max} de 15 min et un $T_{1/2}$ de 30 min (Anses 2020b).

■ **Métabolites toxiques pour l'Homme**

Le 1,8-cinéole a des effets inducteurs des CYP450 pouvant interférer avec le métabolisme des xénobiotiques mais à des niveaux d'exposition élevés. Il est donc considéré, a priori, comme un métabolite de faible préoccupation chez l'Homme (Anses 2020b).

6.4.1.11 Effets indésirables recensés

■ **Cas issus de la nutrivigilance**

Concernant la nutrivigilance en France, il y a 10 déclarations d'effets indésirables (céphalées, vertiges, nausées, vomissements et diarrhées principalement) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des H.E. de *Melaleuca* entre 2011 et 2020.

■ **Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis**

Sont répertoriés, du 01/01/1965 au 31/01/2021, 53 cas de nutrivigilance au Canada avec le plus souvent des effets digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), musculaires (myalgies), irritatifs (gorge, œil, peau...) et neurologiques (sensations vertigineuses).

Sont répertoriés, entre 2004 et 2021, 4 cas de nutrivigilance aux USA. L'un concerneait *Melaleuca viridiflora* Gaertn. et aurait pu induire une anémie hémolytique auto-immune. Les 3 autres cas concerneraient *Melaleuca cajuputi* Powell et auraient pu induire des réactions locales parfois douloureuses au niveau de la peau et des muqueuses.

6.4.1.12 Synthèse de l'évaluation

■ **Dose maximale tolérable dans l'alimentation humaine**

Teneurs maximales en méthyleugénol dans les produits laitiers (20 mg/kg) et les préparations et produits à base de viande, y compris volaille et gibier (15 mg/kg) (règlement (CE) n°1234/2008).

■ **Hypothèses**

- Teneur en méthyleugénol de l'H.E. d'arbre à thé : 0,01 – 0,4 % (Anses, 2020) ;
- Dose administrée usuellement par VO : 1 mL/bovin et 0,2 mL/ovin ou caprin (vétérinaires auditionnés) ;
- Dose administrée usuellement par voie cutanée : 10 gouttes, 2 fois /jour pour les bovins et 5 gouttes 2 fois/jour pour les ovins (vétérinaires auditionnés) ;

- 100% de la quantité administrée à l'animal se retrouvent, soit dans le foie, soit dans les deux reins, soit dans le lait ;
- Poids moyen du foie : 5 kg (bovin adulte), 0,15-0,45 kg (ovin ou caprin) ;
- Poids moyen du rein : 0,5-1 kg (bovin adulte), 0,6-0,9 kg (ovin ou caprin) ;
- Production quotidienne de lait : 28 L/bovin et 1 à 2 L/ovin sachant que 1 L lait = 1,03 kg lait.

■ **Est-ce que cette dose peut être atteinte par le biais du résidu dans les denrées ?**
Non

Pour le foie de bovin et d'ovin/caprin et les reins de bovin et d'ovin/caprin, la teneur maximale est inférieure à la teneur maximale admise dans les préparations et produits à base de viande, y compris volaille et gibier (15 mg/kg) :

- Foie de bovin : teneur maximale en méthyleugénol de 0,8 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes.
- Foie d'ovin/caprin : teneur maximale en méthyleugénol de 5,3 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes.
- Reins de bovin : teneur maximale en méthyleugénol de 4 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes
- Reins d'ovin/caprin : teneur maximale en méthyleugénol de 0,67 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes

Pour le lait de bovin ou d'ovin, la teneur maximale est inférieure à la teneur maximale dans les produits laitiers (20 mg/kg) :

- Lait de bovin : teneur maximale en méthyleugénol de 0,14 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes
- Lait d'ovin : teneur maximale en méthyleugénol de 3,9 mg/kg étant donné les hypothèses maximalistes

Considérant que, pour l'H.E. d'arbre à thé :

- cette H.E. est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ;
- cette H.E. est utilisée comme additif alimentaire et arôme en alimentation humaine ;
- ses constituants principaux sont utilisés comme arômes en alimentation humaine, sans restrictions (règlement (UE) n°872/2012) ;
- des données toxicologiques nombreuses et solides sont disponibles pour ses constituants ;
- un de ses constituants, le terpinèn-4-ol, est fortement métabolisé et excréte ;
- un autre de ses constituants potentiels, l'ascaridole (néoformé), est rapidement éliminé ;
- les teneurs en méthyleugénol dans les denrées alimentaires d'origine animale calculées suite au traitement d'un ruminant par l'H.E. d'arbre à thé sont inférieures aux teneurs maximales en méthyleugénol dans les produits laitiers et les préparations et produits à base de viande (règlement (CE) n°1234/2008) ;
- une DJA de 0,03 mg/kg pc/jour est définie ;

le GT conclut, à partir des données disponibles, que l'H.E. d'arbre à thé n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.4.2 H.E. de lavande et lavandin

6.4.2.1 Données générales

Tableau 93 : Données générales sur la lavande et le lavandin

Nom vernaculaire	Lavande	Lavandin
Nom latin	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loise Hybride entre la lavande vraie et la lavande aspic (<i>Lavandula latifolia</i> Medik.) Plusieurs clones décrits (Abrial, Grossos, Super)
Synonymie	<i>Lavandula vera</i> DC. Lavande officinale, lavande vraie, lavande à feuilles étroites	<i>Lavandula hybrida</i> Reverchon, <i>Lavandula hortensis</i> Hy, <i>Lavandula x burnatii</i> Briq. ou <i>Lavandula x burnati</i> clone super, Hybride naturel entre
Partie de la plante concernée	Fleur, sommité fleurie	Fleur, sommité fleurie

6.4.2.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 94 : Statut de la lavande et du lavandin dans les réglementations et lignes directrices

		Lavande	Lavandin
LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Au tableau 1 <i>Lavandulæ aetheroleum</i> pour toutes les espèces, pour usage topique uniquement.	Non listée
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A (hors monopole en l'état)	Liste A (hors monopole en l'état)
	Pharmacopées	Monographie pour l'H.E. de lavandin dit « grossos », pharmacopée française	
	OMS	Monographie sous <i>Aetheroleum Lavandulæ</i>	Monographie sous <i>Aetheroleum Lavandulæ</i> (WHO 2007)

	AMM en France	AROMASOL® gouttes aux essences, H.E. DE LAVANDE SCHWABE ®, PERUBORE® INHALATION	Pas de médicaments enregistrés en France
Compléments alimentaires	DGCCRF 2019	Listée	Listée
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listée	Non listée
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Listée	Non listée

6.4.2.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 95 : Avis d'Agences européennes sur la lavande et le lavandin

EMA HMPC	Un rapport d'évaluation sur la lavande vraie (plante, H.E.) et une monographie médicalisée sur la lavande vraie (H.E.) (EMA 2012b, 2012d)
Anses	Dans l'avis H.E. 2018-SA-0145 sur les sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles à usage domestique. (Anses 2020a)

6.4.2.4 Composition

La composition des H.E. des différents clônes de lavandin est la suivante :

Tableau 96 : Composition de l'H.E. de lavandin

Composition de l'H.E.	Lavandin dit «super» de France (Baudoux 2001)	Lavandin «super» (Tisserand et Young 2014)	Lavandin dit «grossio» (française 2012)	Lavandin «grossio» (Tisserand et Young 2014)
1,8-Cinéole ^{a, b, c}	3,87 %	3 à 3,6 %	4 à 8 %	5,2 à 10,2 %
Camphre ^{d, e}	5,61 %	4,5 à 5,3 %	6 à 8,5 %	6,6 à 12,2 %
Linalol ^{a, b}	28,98 %	29,4 à 32,7 %	25 à 37 %	22,5 à 28,0 %
Acétate de linalyle ^{a, b}	33,47 %	38,6 à 44,3 %	25 à 38 %	26,2 à 37,5 %
Acétate de lavandulyle ^a	3,17 %	1,5 à 1,7 %		2,3 à 2,4 %
Terpinèn-4-ol ^{a, b}				0 à 3,3 %
Bornéol ^{a, b}	3,38 %	1,7 à 2,9 %		2,4 à 2,9 %

Limonène ^{a, b}			0,5 à 1,5 %	
α-Terpinéol ^{a, b}			0,3 à 1,3 %	0 à 1,2 %

^a Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, sans restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012).

^b Registre des additifs destinés à l'alimentation des animaux, annexe 1, 2020 ; sans restrictions (règlement (CE) n°1831/2003).

^c Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ; sans restrictions.

^d Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, avec restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012) : « pas plus de 16 mg/kg pour les aliments de la catégorie 1 ; pas plus de 50 mg/kg pour les catégories 2 et 8 ; pas plus de 20 mg/kg pour la catégorie 3 ; pas plus de 100 mg/kg pour les catégories 5, 6, 7, 12 et 15 ; pas plus de 50 mg/l pour la catégorie 14.1 ; pas plus de 50 mg/l pour la catégorie 14.2 (sauf dans l'élixir du Suédois : pas plus de 850 mg/l) ».

^e Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 (restriction : usage externe seulement).

Variation de la composition de l'HE de lavande officinale, *Lavandula angustifolia* :

Tableau 97 : Composition de l'H.E. de lavande vraie (Tisserand et Young 2014)

Composition de l'H.E.	Tisserand et Young (2014)	Ph. Eur. 10 ^e éd.
1,8-Cinéole (eucalyptol) ^{a, b, c}		< 2,5 %
3-Octanone		0,1–5,0 %
Camphre ^{d, e}		< 1,2 %
Lavandulol ^a		> 0,1 %
Limonène ^{a, b}		< 1,0 %
Linalol ^{a, b,}	44 % (30–45 %)	20,0–45,0 %
Acétate de linalyle ^{a, b,}	41,6 % (33–46 %)	25,0–47,0 %
Acétate de lavandulyle ^a	3,7 %	> 0,2 %
Terpinène-4-ol ^{a, b}	1,5 %	0,1–8,0 %
Bornéol ^{a, b}	1 %	
α-Terpinéol ^{a, b}	0,7 %	< 2,0 %

^a Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, sans restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012).

^b Registre des additifs destinés à l'alimentation des animaux, annexe 1, 2020 ; sans restrictions (règlement (CE) n°1831/2003

^c Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ; sans restrictions.

^d Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, avec restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012) : « pas plus de 16 mg/kg pour les aliments de la catégorie 1 ; pas plus de 50 mg/kg pour les catégories 2 et 8 ; pas plus de 20 mg/kg pour la catégorie 3 ; pas plus de 100 mg/kg pour les catégories 5, 6, 7, 12 et 15 ; pas plus de 50 mg/L pour la catégorie 14.1 ; pas plus de 50 mg/L pour la catégorie 14.2 (sauf dans l'élixir du Suédois : pas plus de 850 mg/L) ».

^e Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 (restriction : usage externe seulement).

6.4.2.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

Le lavandin et la lavande officinale ne font pas partie de l'alimentation humaine usuelle hormis dans des confiseries et des boissons.

6.4.2.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

Le lavandin et la lavande officinale font partie de l'alimentation animale usuelle.

6.4.2.7 Exposition humaine

- La lavande officinale et le lavandin figurent dans le compendium de l'Efsa, une base de données recensant des plantes signalées pour contenir des substances potentiellement préoccupantes pour la santé humaine lorsqu'elles sont présentes dans des aliments. (présence des substances préoccupantes camphre et 1,8-cinéol).
- Pour l'EMA, on manque de données toxicologiques pour la lavande officinale, en particulier de données de génotoxicité, de cancérogenèse et de reprotoxicité. L'EMA déconseille donc son usage aux femmes enceintes et allaitantes.
- Sur la base des usages en phytothérapie humaine autorisés par l'ANSM en France et de la monographie de l'EMA/HMPC consacrée à l'H.E. de lavande officinale, il est possible de déterminer des niveaux d'expositions humaines. L'EMA retient l'emploi par VO chez l'adulte et l'adolescent, à la posologie de 20-80 mg/jour.

Les médicaments suivants sont enregistrés en France :

- H.E. DE LAVANDE SCHWABE, capsule molle : 80 mg d'HE/par capsule, 1 capsule/jour pendant 2 semaines maximum
- GOUTTES AUX ESSENCES, solution buvable, H.E. de menthe poivrée, H.E. de clou de girofle, H.E. de lavande, H.E. de thym. (0,5 g d'H.E. de lavande pour 100 g) : la posologie de 25 gouttes, 3 à 4 fois par jour, soit 100 gouttes/jour (4 mL), soit 4 g, correspond à 200 mg d'HE de lavande/jour

6.4.2.8 Exposition animale

Les H.E. de lavande et lavandin sont utilisées en pulvérisation pour assainir les bâtiments d'élevage. La présence dans l'alimentation animale des lavandes n'est pas exclue.

6.4.2.9 Données toxicologiques

■ Données toxicologiques sur le lavandin

Pas de données

■ Données toxicologiques sur la lavande

Tableau 98 : Données toxicologiques sur l'H.E. de lavande

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
H.E. de lavande	Rat, PO	DL ₅₀ = 5 g/kg pc	(EMA 2012b)
		Entre 3 et 6 mL/kg pc	(EMA 2012b)

Toxicité après administrations répétées			
Linalol	Rat, application cutanée : 250 à 4 000 mg/kg pc/jour, 90 jours	4 000 mg/kg : 11 morts sur 20 1 000 mg/kg : perte de poids et diminution de l'activité motrice 250 mg/kg : réduction de l'activité motrice et erythème transitoire	(EMA 2012b)
Mélange 1/1 de Linalol/citronellol	Rat, via l'alimentation : 50 mg/kg pc/jour, 90 jours	Diminution du gain de poids chez les mâles mais pas de modifications des paramètres sanguins, urinaires à 6 et 12 semaines, sans effets histopathologiques détectés	(EMA 2012b)
Conclusion : faible toxicité de la lavande officinale par VO ou de ses principaux constituants, mais peut être irritant pour la peau			
Génotoxicité <i>in vitro</i>			
Linalol et acétate de linalyle	Test d'Ames	Négatif sur TA92, 1535, 100, 1537, 94 et 98	(EMA 2012b)
H.E. <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. Acétate de linalyle à 43 % et linalol à 32,7 %		Négatif sur les souches de <i>Salmonella typhimurium</i> TA100 et TA98 et d' <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA avec et sans S9	(Evandri <i>et al.</i> 2005)
Linalol	MLA/TK	Négatif sans S9 et faiblement positif avec S9 à partir de 200 µg/mL	(EMA 2012b)
Linalol	Aberrations chromosomiques	Négatif sur CHO et fibroblastes de hamster	(EMA 2012b)
Linalol et acétate de linalyle	Test de synthèse non programmée de l'ADN (test UDS) <i>in vitro</i> sur hépatocytes primaires de rat	Négatif	(EMA 2012b)
H.E. de lavande	Test des comètes <i>in vitro</i> sur cellules pulmonaires d'embryons humains HEL12469	Pas de cassures de l'ADN après 24h d'exposition jusqu'à la dose maximale testée de 0,3 µL	(Puskarova <i>et al.</i> 2017)

HE lavande, linalol et acétate de linalyle	Test du micronoyau <i>in vitro</i> sur lymphocytes humains	L'huile de lavande induit des MNs uniquement à la concentration maximale testée de 100 µg/mL Résultat négatif avec le linalol jusqu'à la concentration maximale testée de 100 µg/mL. Résultat significatif avec l'acétate de linalyle dès 10 µg/mL	(Di Sotto <i>et al.</i> 2011)
--	--	--	-------------------------------

Le test d'Ames réalisé avec un extrait d'H.E. de lavande s'est révélé négatif. Les autres données *in vitro* indiquent un potentiel d'induction de micronoyaux dans les lymphocytes humains aux fortes concentrations qui pourrait être dû à l'acétate de linalyle. Cependant, étant donné que l'acétate de linalyle est métabolisé en linalol et que celui-ci est non génotoxique, nous pouvons conclure à une absence de préoccupation génotoxique pour l'H.E. de lavande officinale.

6.4.2.10 Données PK et sur les résidus

Suite à un massage abdominal de 10 minutes d'huile à 2 % d'H.E. de lavande (25 % linalol et 35 % de linayl acétate), chez un volontaire sain, des traces de ces 2 substances sont retrouvées dans le sang 5 minutes après la fin du massage et à des concentrations plasmatiques maximales à 19 minutes de 121 ng/mL pour le linalol et 100 ng/mL pour le linalyle acetate. Ces composés sont indétectables au bout de 90 minutes (EMA 2012b)

6.4.2.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrivigilance

Des effets indésirables ont été signalés à 2 reprises depuis 2012 à l'Anses suite à la consommation de compléments alimentaires à base d'H.E. de lavandin. Des nausées, vomissements, asthénie, très brève perte de connaissance, vertige ont été signalés suite à la consommation d'H.E. à base de lavandin, bois de Hô, eucalyptus radié, niaouli, romarin officinal, eucalyptus globuleux, menthe poivrée, ravintsara, giroflier, tea-tree. Le cas d'une hépatite fulminante, nécessitant une greffe a été remonté suite à la consommation de capsules à base de lavande, mandarine, verveine, marjolaine.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Pas de données.

6.4.2.12 Synthèse de l'évaluation

L'H.E. de lavande officinale et les H.E. de lavandin ont une composition proche.

Considérant que, pour les H.E. de lavande officinale et de lavandin :

- ces H.E. ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ;
- leurs constituants principaux sont utilisés comme arômes en alimentation humaine, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- l'H.E. de lavande officinale a un usage en phytothérapie humaine avec une posologie pouvant aller jusqu'à 20 mg d'H.E. /kg pc/jour ;
- ces H.E. sont faiblement toxiques et non génotoxiques ;
- ces H.E. contiennent des substances rapidement métabolisées et excrétées ;
- ces H.E. n'ont pas de VTR, mais des données d'exposition sans risques sont connues ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que les H.E. de lavande officinale et lavandin ne sont pas préoccupantes pour le consommateur de denrées provenant d'animaux les ayant reçues dans un cadre vétérinaire.

6.4.3 H.E. de palmarosa

6.4.3.1 Données générales

Tableau 99 : Données générales sur le palmarosa

Nom vernaculaire	Palmarosa
Nom latin	<i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. var. <i>martinii</i>
Synonymie	Motia, rosha grass, <i>Andropogon martinii</i> Roxb. var. <i>martinii</i> , <i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. var. <i>motia</i>
Partie de la plante concernée	Parties aériennes

6.4.3.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 100 : Statut du palmarosa dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Liste A pour les citronnelles (<i>Cymbopogon</i> sp.) (feuille; hors monopole pharmaceutique, en l'état, en poudre)
	Pharmacopées	Pas de monographie à la Ph. Eur. ou française
	OMS	Pas de monographie médicalisée
	AMM en France	Pas de médicaments enregistrés en France
Norme ISO		ISO 4727:1988(fr), H.E. de palmarosa (<i>Cymbopogon martinii</i> (Roxburgh) W. Watson var. <i>motia</i>)
Compléments alimentaires	DGCCRF 2019	La plante est autorisée sans restriction. L'H.E. est enregistrée dans les compléments alimentaires
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listée
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Non listée
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listée

6.4.3.3 Avis d'Agences européennes

Tableau 101 : Avis d'Agences européennes sur le palmarosa

Anses	Bilan des connaissances relatives aux <i>E. coli</i> producteurs de Shiga-toxines (04/2003). L'H.E. de palmarosa citée comme ayant « une forte activité bactéricide sur <i>E. coli</i> O157 : H7, dû à sa composition contenant du géraniol. »
--------------	--

6.4.3.4 Composition

Tableau 102 : Composition de l'H.E.de palmarosa (Tisserand et Young 2014)

Géraniol ^{a, b}	74,5–81,0 %
Acétate de géranyle ^{a, b}	0,5–10,7 %
(E,Z)-Farnésol	0,5–6,1 %
Linalol ^{a, b}	2,6–4,5 %
(E)-β-Ocimène ^{a, b}	1,3–3,1 %
β-Caryophyllène ^{a, b}	0,9–2,6 %
Géranial	0,5–1,9 %
Oxyde de caryophyllène (époxyde de β-caryophyllène) ^a	0,1–1,8 %
Myrcène ^{a, b}	0,6–1,3 %
Elemol ^a	0,2–1,0 %
(Z,Z)-Farnésol	0,1–1,0 %

^a Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, sans restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012).

^b Registre des additifs destinés à l'alimentation des animaux, annexe 1, 2020 ; sans restrictions (règlement (CE) n°1831/2003).

^c Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ; sans restrictions.

6.4.3.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

L'H.E. de palmarosa n'est pas présente dans l'alimentation humaine usuelle.

6.4.3.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

L'H.E. de palmarosa n'est pas présente dans l'alimentation animale usuelle.

6.4.3.7 Exposition humaine

L'H.E. de palmarosa est autorisée comme additif alimentaire.

La plante *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson figure sur la « liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires » de la DGCCRF sans restriction sanitaire.

L'H.E. de palmarosa est inscrite sur les listes de la DGCCRF «PLANTES - Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles » (janvier 2019) et sur le

document afférent « Huiles essentielles - Recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires » (janvier 2019). Sur cette dernière liste, l'estragole figure comme molécule à risque pour « *Cymbopogon martinii* (Roxb.) J.F. Watson – Palmarosa ». Cependant, cette molécule n'a pas été identifiée comme constituant de cette H.E. selon plusieurs publications portant sur sa composition.

6.4.3.8 Exposition animale

La majeure partie des composants de l'H.E. de palmarosa sont retrouvés naturellement dans les pâtures (géraniol, le (E)-β-ocimène, β-caryophyllène, myrcène (Cornu *et al.* 2005) et acétate de géranyle (Carpino *et al.* 2004). Certains (géraniol, linalol et géranial) sont autorisés en tant qu'additifs alimentaires

6.4.3.9 Données toxicologiques

■ Données sur l'H.E.

Tableau 103 : Données toxicologiques sur l'H.E.de palmarosa

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
H.E. de Palmarosa	Rat, VO	DL ₅₀ > 5 g/kg	(Guilbault 2020)
Toxicité après administration répétées			
H.E. de palmarosa Géraniol (composant majoritaire)	Pas de données par VO Rat, exposition par inhalation : H.E. à 13,73 mg/L d'air, géraniol à 8,36 mg/L d'air, durée : 10 minutes toutes les 48h, 30 jours	Groupe exposé à l'H.E. : pas de signes de toxicité (physiques, paramètres hépatiques et rénaux) Groupe exposé au géraniol : hépatotoxicité (augmentation de l'activité des ALAT)	(Guilbault 2020)
Génotoxicité / Mutagénicité			
H.E. de Palmarosa	Test des comètes <i>in vitro</i> sur lymphocytes humains	Fragmentation de l'ADN à partir de 1000, à 2000 µg/mL	(Guilbault 2020; Sinha <i>et al.</i> 2014)
Pas de données de cancérogénicité, de reprotoxicité et de toxicité du développement			

Il n'y a pas de données d'exposition chronique par VO pour l'H.E, mais, les données du géraniol composant majoritaire à plus de 70 % sont disponibles dans la synthèse dédiée. Le

géraniol est non mutagène, non génotoxique et non cancérogène dans les études disponibles dans la littérature.

Le linalol et le géranial sont également non mutagènes, non génotoxiques et non cancérogènes dans les études disponibles dans la littérature (voir avant).

■ Données sur les différentes substances composant l'H.E. de palmarosa

Tableau 104 : Données toxicologiques sur les substances de l'H.E. de palmarosa

Composant	Données toxicologiques/ Conclusion	Références
Géraniol (74,5 - 81,0 %)	Non génotoxique, non mutagène, non cancérogène, faible toxicité.	Cf. 5.2.4.
Acétate de géranyle (0,5 - 10,7 %)	<p>Rat : DL₅₀ orale = 6,33 g/kg Non toxique et non cancérogène DJA = 0,5 mg/kg de pc/jour comme citral et linalol Non génotoxique et non mutagène</p> <p>NOAEL oral rat (103 semaines) sur mélange géanyl acétate (71 %) / citronellyl acétate (29 %) = 1 000 mg/kg pc/jour</p> <p>LOAEL oral rat (103 semaines) sur mélange geranyl acetate (71 %) / citronellyl acetate (29 %) = 2 000 mg/kg pc/jour</p>	(Tisserand et Young 2014)) JECFA (1999) ⁹⁰
(E,Z) Farnésol (0,5 - 6,1 %) (Z,Z) Farnésol (0,1 - 1,0 %)	<p>Rat, DL₅₀ orale > 5 g/kg Souris, DL₅₀ orale = 8,76 g/kg Faible toxicité orale, non mutagène.</p>	(Tisserand et Young 2014))
Linalol (2,6 - 4,5 %)	Non génotoxique, non mutagène, non cancérogène. Pas de risque pour le consommateur	Cf. 5.2.6.

⁹⁰ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1271.htm

(E)-β-Ocimène (1,3 - 3,1 %)	Rat, DL ₅₀ orale pour ces isomères > 5 g/kg Non toxique Effet faiblement inhibiteur de la prolifération cellulaire du mélanome de souris B16 IC ₅₀ =250 nM)	(Tisserand et Young 2014)
β-Caryophyllène (0,9 - 2,6 %)	Rat, DL ₅₀ orale > 5 g/kg Non toxique, non mutagène	(Tisserand et Young 2014)
Géranial (0,5 - 1,9 %)	Non génotoxique, non mutagène, non cancérogène Pas de risque identifié pour le consommateur	Cf. 5.2.3.
Oxyde de caryophyllène (0,1 - 1,8 %)	Rat, DL ₅₀ orale > 5 g/kg Non toxique, non mutagène	(Tisserand et Young 2014)
Myrcène (0,6 - 1,3 %)	Rat, NOAEL reprotoxique = 250 mg/kg Toxicité chronique : Lésions rénales chez les rats mâles : néphrotoxicité Cancers hépatiques observés chez les souris mâles, non reflété par une quelconque toxicité chez les rats Non toxique, non mutagène	(Tisserand et Young 2014) (Données à considérer avec réserves : doses massives appliquées avec doute de la pureté)

■ Données sur l'élemol (0,2 - 1,0 %)

	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administration unique			
Elémol	Rat, VO Read-across à partir de « Elemi oil »	DL ₅₀ = 3370 ± 405 mg/kg pc	ECHA
Toxicité après administration répétées : pas de données			

Génotoxicité / Mutagénicité			
Elémol (présent dans une fraction riche en élémol de l'H.E. de Canarium commune obtenue à partir d'exsudats par distillation fractionnée)	Test d'Ames	Résultat > 0 avec TA98 avec activation métabolique Classée pour la mutagénicité en Catégorie 2 (H341) selon le règlement (CE) No. 1272/2008 (CLP)	ECHA
Elémol	Test d'Ames (<i>Salmonella typhimurium, Escherichia coli</i>), élémol dans le DMSO, jusqu'à 5000 µg/plaque avec et sans activation métabolique.	Pas d'augmentation significative du nombre de colonies révertantes Elémol considéré non comme mutagène vis-à-vis d'un système d'essai bactérien.	(Api <i>et al.</i> 2017)
Elémol	Test du micronoyau (<i>in vitro</i>), lymphocytes de sang périphérique humains, élémol dans DMSO, jusqu'à 220 µg/mL, avec et sans activation métabolique	Pas d'augmentation significative du pourcentage de cellules binucléées micronucléées par rapport au témoin jusqu'à la plus forte dose testée	(Api <i>et al.</i> 2017)
Pas de données de cancérogénicité, de reprotoxicité et de toxicité du développement			

L'élémol est présente en très faible quantité dans l'H.E. de palmarosa.

Un test d'Ames positif est cité sur le site d'ECHA. Cependant, ce test a été réalisé sur un mélange contenant en majorité de l'élémol (« *Elemol-rich fraction of essential oil of Canarium commune (Burseraceae) obtained from exudate by fractional distillation* »). Il est précisé que la fraction riche en élémol testée contient également du méthyl-eugénol ce qui peut expliquer le résultat positif obtenu dans le test d'Ames.

Une autre étude menée avec l'élémol seul a montré un résultat négatif pour le test d'Ames (cf. tableau ci-dessus). Dans ces données évaluées par le RIFM (*Research Institute for Fragrance Materials*), l'exposition totale systémique (1,4 µg/kg/jour) a été comparée à la TTC de 30 µg/kg pc/jour applicable aux composés classés I selon la classification de Cramer. La dose d'exposition systémique (exposition cutanée et exposition par inhalation) a donc été comparée à la TTC par VO, ce qui est un cas défavorable et conduit à la conclusion de l'absence de potentiel génotoxique.

Dans le test du micronoyau sur cellules de mammifères, l'élémol ne présente pas de génotoxicité.

6.4.3.10 Données PK et sur les résidus

■ **Données animales**

Aucune donnée pour l'H.E. de palmarosa n'est disponible chez l'animal. Seules des données pour certains composés comme le géraniol, géranial et linalol (cf. synthèses par substances) ont été trouvées.

Le géranyl acétate étant un analogue du géraniol, il a été considéré qu'il est excrété de la même façon.

- Métabolisation du farnesol (Tisserand et Young 2014) : lorsque des rats ont ingéré un mélange d'isomères de farnésol contenant 39 % de (2E,6E)-farnesol, 24 % de (2E,6Z)-farnesol, 25 % de (2Z,6E)-farnesol et 11 % de (2Z,6Z)-farnesol, 80 % du farnésol retrouvé dans le plasma était du (2E,6E)-farnesol. L'administration orale d'isomères du farnésol à des rats pendant 28 jours a entraîné une augmentation significative de l'activité des enzymes hépatiques suivantes : CYP1A, CYP2A1-3, CYP2B1/2, CYP2C11/12, CYP2E1, CYP3A1/2, CYP4A1-3, glutathion réductase, NADPH/quinone oxydoréductase et UGT. L'activité de la glutathion S-transférase a augmenté dans les reins (Horn *et al.* 2005).
- **Métabolisation de l'élémol** : 2000 mg/kg pc d'élémol sont administrés à des lapins. L'urine est collectée pendant 72 h. 80 % de la dose administrée sont éliminés rapidement via l'urine (Asakawa *et al.* 1986).

■ **Données humaines**

Pas de données.

6.4.3.11 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour l'H.E. de palmarosa :

- cette H.E. n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ;
- ses constituants principaux sont utilisés comme arômes en alimentation humaine, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- aucune VTR n'est définie ;
- peu de données toxicologiques sont disponibles (notamment relatives à sa cancérogénicité et à sa reprotoxicité) ;
- aucune donnée d'ADME n'est disponible ;
- des données toxicologiques manquent pour un certain nombre de ses constituants ;

le GT estime que, malgré une exposition humaine usuelle à ses constituants, mais en l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible de conclure sur une absence de préoccupation pour l'H.E. de palmarosa pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

6.4.4 H.E. de ravintsara

6.4.4.1 Données générales

Tableau 105 : Données générales sur l'H.E. de ravintsara

Nom vernaculaire	Ravintsara
Nom latin	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J.Presl
Synonymie	Camphrier de Madagascar
Partie de la plante concernée	Feuille
Formes étudiées	Plusieurs CT (à camphre, à 1,8-cinéole, à linalol) ; celui qui est usuellement utilisé en aromathérapie est le CT à 1,8-cinéole, issu de camphriers malgaches, spécifiquement dénommé « ravintsara »

6.4.4.2 Statut dans les réglementations et lignes directrices

Tableau 106 : Statut de l'H.E. de ravintsara dans les réglementations et lignes directrices

LMR	Règlement (UE) n°37/2010	Non listé mais l'eucalyptol (ou 1,8 cinéole) est inscrit au tableau 1
Médicament à usage humain	Liste des plantes médicinales	Non listée
	Pharmacopées	Pas de monographie à la Ph. Eur. ou française
	OMS	Pas de monographie médicalisée
	Usage connu en médecine humaine en France	Non listée
Compléments alimentaires	DGCCRF 2019	L'H.E. est enregistrée dans les compléments alimentaires
Nouvel aliment	Catalogue de l'Efsa	Non listée
Additifs en alimentation animale	Règlement n°1831/2003	Non listée
Substances aromatisantes	Règlement n°872/2012	Non listée

6.4.4.3 Avis d'Agences européennes

Aucun avis n'est disponible.

6.4.4.4 Composition

Étude des substances présentes :

La plante normalement utilisée pour obtenir l'H.E. de ravintsara est le camphrier, *Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl. Les H.E. de camphrier peuvent être produite à partir des feuilles, des écorces ou des racines de la plante. En fonction de l'origine (Australie, Asie et Madagascar), la composition varie largement. Les feuilles des arbres de Chine, du Japon et de Taiwan sont riches en camphre (jusqu'à 50% dans l'H.E. obtenue), alors que les feuilles malgaches ne contiennent pas de camphre et le composé majoritaire est le 1,8-cinéole (ou eucalyptol). Trois CT sont décrits : le CT à camphre (Asie et Australie), le CT à 1,8-cinéole (Australie et Madagascar) et un CT à linalol (Asie). L'H.E. de ravintsara correspond au produit d'entraînement à la vapeur d'eau des feuilles du camphrier malgache, et présente le CT à 1,8-cinéole.

Composition :

Tableau 107 : Principaux composants de l'H.E. de ravintsara

1,8-Cinéole (eucalyptol) ^{a, b, c}	54 %-60 %
Sabinène (4(10)-thujène) ^a	10-16 %
α-Terpinéol ^{a, b}	6-11 %
α-Pinène ^{a, b}	3,7-5,1 %
Terpinèn-4-ol ^{a, b}	1,9 et 3,1 %
β-pinène (pin-2(10)-ène) ^{a, b}	3,2-3,59 %
Myrcène ^{a, b}	1,3-1,8 %
γ-Terpinène ^{a, b}	0,8-1,2 %
α-Humulène	0,4-1,2 %
(E)-β-Caryophyllène ^{a, b}	0,4-1,2 %

^a Substance aromatisante destinée à être utilisée dans ou sur les denrées alimentaires, sans restrictions d'utilisation (règlement (UE) n°872/2012).

^b Registre des additifs destinés à l'alimentation des animaux, annexe 1, 2020 ; sans restrictions (règlement (CE) n°1831/2003

^c Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ; sans restrictions.

De plus, environ 35 composés supplémentaires ont été identifiés en quantité très faible, voire à l'état de trace.

6.4.4.5 Présence dans l'alimentation humaine usuelle

L'H.E. de ravintsara n'est pas présente dans l'alimentation humaine usuelle.

6.4.4.6 Présence dans l'alimentation animale usuelle

L'H.E. de ravintsara n'est pas présente dans l'alimentation animale usuelle.

6.4.4.7 Exposition humaine

L'H.E. de ravintsara n'est pas un additif et ne fait pas l'objet d'une monographie de la Ph. Eur.. Cependant, elle se trouve facilement dans le commerce, y compris en dehors des pharmacies. Les emplois usuels sont surtout par diffusion et par voie cutanés, pour des propriétés anti-infectieuses, expectorantes et circulatoires. Il est difficile d'évaluer l'exposition humaine.

6.4.4.8 Exposition animale

L'H.E. de ravintsara n'est pas un additif ni un aliment. Il n'y a pas d'évaluation des animaux *via* l'alimentation. En revanche certains composés sont retrouvés dans de nombreuses plantes consommées par les animaux.

6.4.4.9 Données toxicologiques

Le profil toxicologique de l'H.E. de ravintsara n'a pas été étudié. En revanche, certaines substances ont fait l'objet d'une évaluation par l'Efsa.

Les composés peuvent être des inducteurs d'enzymes de biotransformation. Aussi des hépatomégalies peuvent être observées dans les études toxicologiques mais elles sont réversibles.

Tableau 108 : Données toxicologiques sur l'H.E. de ravintsara

Composants	Observations	Conclusions	Références
Toxicité après administrations répétées VO			
1,8-Cinéole	Souris, <i>via</i> alimentation, 0, 562,5, 1 125, 2 250 et 4 500 mg/kg/jour, 28 jours	NOAEL = 562,5 mg/kg pc/jour Aux 3 plus fortes doses : hypertrophie hépatique centrolobulaire (mâles et femelles)	(Efsa 2012c)
Myrcène	Rat, <i>via</i> alimentation : 8, 40 et 44 mg/kg/jour (mâles) et 9, 6, 48 et 53 mg/kg/jour (femelles), 90 jours	NOAEL = 44 mg/kg/jour	(Efsa 2016a)

β -Caryophyllène	Rat, via alimentation : 0, 222, 456 et 1 365 mg/kg/jour (mâles) et 0, 263, 1 033 et 4 278 mg/kg/jour (femelles), 90 jours	NOAEL = 222 mg/kg/jour Effets observés aux 2 plus fortes doses testées pour les deux sexes	(Efsa 2016a)
Sabinène α -Pinène β -Pinène	Molécule de référence : β -caryophyllène	NOAEL = 222 mg/kg/jour extrapolée d'après la molécule de référence (Read across)	(Efsa 2016a)
α -Terpinéol Terpinèn-4-ol	Molécule de référence : terpinéol	NOAEL = 250 mg/kg/jour d'après la molécule de référence (read across)	(Efsa 2016a)
α -Humulène	Souris, H.E. de <i>Teucrium alopecurus</i> (12,3 % α -humulène) : 0, 10, 20 et 30 μ g d'H.E./kg pc ; administration intragastrique pendant 7 jours	Pas de mortalité ni changement de comportement.	(Guesmi <i>et al.</i> 2018)
Génotoxicité <i>in vitro</i>			
1,8-Cinéole	Test des comètes sur cellules colorectales cancéreuses humaines HCT116	Prétraitement par la Formamidopyrimidine-DNA glycosylase : probables lésions oxydatives mises en évidence. Un prétraitement avec de la N-acetylcystéine prévient ces oxydations. Pas de diminution de la viabilité et de perturbation du cycle cellulaire.	(Dorsam <i>et al.</i> 2015)
Reprotoxicité			
1,8-Cinéole	Rat, 1 000 mg/kg/jour pendant 7 jours durant la période de pré-implantation, soit pendant l'organogenèse	Toxicité pour la reproduction. Cela ne remet pas en cause la NOAEL	(Caldas <i>et al.</i> 2016)

Enfin, d'autres composés ne bénéficient pas d'une NOAEL, mais l'évaluation a été faite en utilisant la TTC. La méthode est utilisée pour les expositions faibles quand il n'y a pas de données toxicologiques (normalement, cette méthode ne doit pas être utilisée pour les substances et produits réglementés). Cette méthode classe les composés en trois catégories selon le niveau de toxicité pour les substances non génotoxiques. Les catégories ont été définies par Cramer dans un article de 1978 (Cramer, Ford et Hall 1976). Les calculs sont réalisés pour une personne de 60 kg.

- Classe I : substances avec structure simple et pour lesquelles des voies de métabolisation existent : toxicité faible, limite 1 800 µg/personne/jour
- Classe II : substances ayant une structure moins inoffensive que celles de la classe I, mais moins à risque que les substances de classe III : toxicité intermédiaire (limite 540 µg/personne/jour)
- Classe III : substance dont la structure chimique présente un risque toxicologique (groupements fonctionnels réactifs) : toxicité importante (limite 90 µg/personne/jour)

Pour chacune des catégories des limites sont définies pour la sécurité de l'Homme et en fonction de ces limites et des expositions possibles, il est possible d'évaluer le risque pour l'Homme.

6.4.4.10 Données PK et sur les résidus

Globalement, les données concernant les différentes molécules des H.E. sont rares. Il y a très peu d'études ADME. Comme le prouvent les métabolites retrouvés dans les urines (myrcène, α -pinène, β -pinène chez le lapin par exemple (Efsa 2016a)) les terpènes sont absorbés après administration orale. Le pic de concentration est obtenu à 4 h chez les chèvres pour l' α -pinène et après 8 h les concentrations plasmatiques sont nulles (Poulopoulou *et al.* 2012). En revanche, l'absorption du β -caryophyllène, d'après la même étude, est faible (les concentrations plasmatiques restent peu importantes). L'absorption varie donc en fonction des terpènes. Les terpènes absorbés peuvent subir des biotransformations : époxydation de myrcène (avec formation de diols par l'action d'une époxyde hydrolase), oxydation (avec apparition de la fonction hydroxyl le plus souvent, la réaction étant catalysée par des CYP450) pour l' α -pinène, le β -pinène et le β -caryophyllène. Pour ces derniers, des glucuronconjugaions ainsi que des conjugaisons avec le glutathion sont observées (Efsa 2016a). Les enzymes de biotransformations impliquées existent chez les différentes espèces animales de production (ruminants, porcs, volailles, lapin).

Les terpènes sont distribués dans l'ensemble de l'organisme, y compris dans les graisses et les muscles. Une étude publiée par E. Serrano *et al.* (2011) ne montre pas d'accumulation ni dans les muscles ni dans les graisses. L'étude de Poulopoulou (2012) confirme l'élimination rapide de l' α -pinène. Les terpènes passent dans le lait. En effet, des études montrent que des terpènes issus des plantes alimentaires sont retrouvés dans le lait de vache (ex : α -thyjène, α pinène, β pinène, β caryophyllène, γ terpinène, myrcène) (Tornambé *et al.* 2006), de brebis (ex : α pinène, α thujène, γ terpinène, β caryophylène, α humulène) (Valdivielso *et al.* 2017) et de chèvres (ex : α pinène et β caryophylène) (Poulopoulou *et al.* 2012). Ces études montrent que naturellement et en fonction de leur alimentation, des terpènes sont présents dans le lait des ruminants. Bien sûr, les terpènes sont retrouvés quand les rations alimentaires sont

complétées avec des H.E., par exemple α thujène, α pinène, sabinène, myrcène, γ terpinène, α terpinène, β caryophyllène, 1-8, cinéole, α humulène (Tornambé *et al.* 2006).

6.4.4.11 Effets indésirables recensés

■ Cas issus de la nutrivilgence

Aucun cas rapporté.

■ Cas recueillis au Canada et aux Etats-Unis

Un cas concernant un enfant de moins de 2 ans exposé à l'H.E. de cinnamomum mais aussi à d'autres substances comme le paracétamol et l'aspirine. L'enfant est mort avec des signes respiratoires et hépatiques (FDA).

6.4.4.12 Synthèse de l'évaluation

Considérant que, pour l'H.E. de ravintsara :

- cette H.E. n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ;
- ses constituants principaux sont utilisés comme arômes en alimentation humaine, sans restrictions (règlement (UE) n° 872/2012) ;
- cette H.E. est d'usage courant, les produits en contenant pouvant être administrés entre autres par voie orale ;
- son constituant principal (plus de 50 %), le 1,8 cinéole (eucalyptol), est inscrit au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, sans restrictions ;
- des NOAEL ont été définies pour ses autres constituants principaux ;
- ses constituants principaux sont retrouvés naturellement dans des plantes consommées par les herbivores et dans le lait et les muscles des animaux qui les ont consommées ;
- l'élimination de ses constituants ayant fait l'objet d'études PK est rapide ;

le GT conclut, d'après les données disponibles, que l'H.E. de ravintsara n'est pas préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux l'ayant reçue dans un cadre vétérinaire.

7 Conclusions du GT

7.1 Cadre et limites des travaux du GT

De précédents travaux sur la proposition d'un dossier d'AMM allégé pour les médicaments vétérinaires à base de plantes (Anses 2016) avaient fait ressortir plusieurs points potentiellement bloquants pour la demande d'AMM⁹¹ parmi lesquels l'absence de statut LMR⁹² pour la majorité des plantes, préparations de plantes et H.E.⁹³ d'intérêt. Sans statut LMR, leur usage dans des médicaments vétérinaires pour les animaux producteurs de denrées n'est pas possible. Par médicament vétérinaire, on entend médicament avec AMM et préparation magistrale. La conclusion de ces travaux était la recommandation de déterminer le statut LMR de ces substances végétales pour permettre leur utilisation dans des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées en proposant d'utiliser les données disponibles dans le cadre de réglementations autres que celle du médicament vétérinaire.

Les usages de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage sont déjà bien en place. Ils devraient encore se développer, avec l'essor de l'agriculture biologique et dans le sillage des changements de pratiques agricoles encouragés, entre autres, par l'Etat. L'objectif est, par exemple, de lutter contre le développement de résistances aux substances antimicrobiennes et antiparasitaires de synthèse contenues dans les médicaments actuels (plan Ecoantibio, etc.). D'après les auditions menées pour la préparation de ce rapport, plusieurs profils d'utilisateurs de la phytothérapie et de l'aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées existent :

- Certains utilisent la phytothérapie et l'aromathérapie avec un respect des temps d'attente forfaitaires dans le cadre du médicament vétérinaire, mais déplorent leur caractère contraignant.
- D'autres n'ont pas notion d'un éventuel risque pour le consommateur de denrées, d'autant plus qu'ils manipulent des produits d'origine naturelle, souvent utilisés chez l'Homme. Ils n'appliquent donc pas de temps d'attente. Tous ne s'assurent pas du fait que la plante, la préparation de plantes ou l'H.E. est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

Se pose aussi la question des produits frontières : les plantes, les préparations de plantes et les H.E. sont largement employées dans des produits non médicamenteux, répondant principalement aux statuts d'« aliments complémentaires pour animaux » ou d'additifs alimentaires. Ces produits ont des usages, voire des allégations parfois très proches du médicament vétérinaire, sans répondre aux obligations de ce dernier. Le contournement du statut de médicament vétérinaire est fréquent, et a fait l'objet de recommandations de la Commission européenne⁹⁴. De tels produits sont facilement disponibles pour les éleveurs et les vétérinaires, la réglementation qui leur est propre n'imposant pas de temps d'attente. Il est par ailleurs important de remarquer que l'étiquetage de ces produits est souvent succinct ou

⁹¹ Autorisation de Mise sur le Marché

⁹² Limites Maximales de Résidus

⁹³ Huiles Essentielles

⁹⁴ Recommandation de la Commission du 14 janvier 2011 arrêtant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires (2011/25/UE)

imprécis. Des inconnues existent ainsi quant à leur composition ou leur qualité, avec des problèmes de définition des plantes (précision d'espèce, de partie, origine, chimiotype, etc.) et des préparations utilisées, ainsi que des doses ou concentrations des substances végétales actives.

Beaucoup de plantes et préparations de phytothérapie utilisées en élevage sont d'usage ancien, avec une innocuité présumée. Le cadre réglementaire pour le médicament vétérinaire paraît, également à ce titre, rigide et peu adapté aux plantes et aux H.E. Les usages actuels et les pratiques non encadrées par les professionnels de santé peuvent aller à l'encontre de la protection du consommateur – en raison des pratiques thérapeutiques en elles-mêmes ou de la qualité défaillante des produits disponibles. Il s'agit de trouver une solution pour permettre une utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie conforme à l'attente des professionnels et du public, de garantir la sécurité du consommateur, d'assurer un encadrement des pratiques sur le terrain allant dans le sens de la médecine vétérinaire actuelle.

Une approche en trois phases a été utilisée dans ce GT. La première a consisté au recensement d'usages de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage, à partir des données fournies par des utilisateurs, des prescripteurs ou des formateurs de ces utilisateurs. Les auditions menées ont permis d'établir une liste des principales plantes, préparations de plantes et H.E. utilisées en élevage. Le nombre d'auditions a été limité. Cette liste n'est donc pas exhaustive. Les plantes, préparations de plantes et H.E. citées dans le cadre de ces auditions sont également présentes dans les listes des organisations professionnelles telles que l'ITAB⁹⁵ ou le RéPASS⁹⁶. Pour rappel, ces listes sont des propositions de plantes qui pourraient être utilisables en élevage dans un cadre thérapeutique et sans restriction. Le but de cette première phase n'était pas d'obtenir une liste exhaustive des usages en élevage mais d'identifier des cas pertinents et significatifs pour la phase d'identification (troisième phase).

La deuxième phase a consisté à relever les méthodologies d'évaluation des risques liés à l'usage des plantes et H.E. dans d'autres réglementations que celle du médicament vétérinaire. De nombreuses évaluations sont déjà publiées sur les plantes et H.E. dans le cadre de leur autorisation pour des usages en médecine humaine, sous forme de compléments alimentaires et d'additifs alimentaires pour animaux... Cette phase a permis d'établir une liste des données à exploiter, issues principalement des Agences européennes telles que l'Efsa⁹⁷ ou l'EMA⁹⁸, pour pouvoir travailler sur la phase d'identification.

La troisième phase a consisté à travailler sur les plantes, préparations de plantes et H.E. les plus citées au cours des auditions, pour lesquelles une évaluation du risque pour le consommateur de denrées a été réalisée. En complément, cette évaluation a également été menée sur des substances majoritaires ou spécifiques des H.E.. Cette évaluation de substances chimiquement définies a eu pour but d'affiner l'évaluation générale des H.E.

⁹⁵ Institut Technique de l'Agriculture Biologique

⁹⁶ Réseau de Phyto-Aromathérapie vétérinaire

⁹⁷ Autorité européenne de sécurité des aliments

⁹⁸ Agence européenne du médicament

L'évaluation du risque consommateur a été conduite sur la base des données disponibles avec un complément bibliographique si nécessaire. A l'issue de l'évaluation, chacune des plantes, préparations de plantes et H.E. a été classée dans l'une des catégories suivantes :

- Absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu,
- Données insuffisantes pour conclure sur une absence de préoccupation pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu.

Une autre catégorie est possible mais le cas n'a pas été rencontré pour les exemples traités lors de ces travaux :

- Préparation préoccupante pour le consommateur de denrées provenant d'animaux en ayant reçu sur la base des données disponibles.

A partir de ce travail, une démarche méthodologique d'évaluation du risque pour le consommateur, adaptée aux plantes et préparations de plantes dont les H.E. est proposée par le GT avec en support un arbre de décision en deux étapes guidant l'évaluateur tout au long de son évaluation. Cette méthode adaptée permet une classification dans l'une des 3 catégories suivantes :

- Préparation utilisable en médecine vétérinaire sans risque pour le consommateur. Ces préparations devront être inscrites sur une liste pour pouvoir être autorisées dans des médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées. Des restrictions d'emploi ne sont pas exclues par exemple concernant les voies d'administration ;
- Préparation potentiellement préoccupante pour le consommateur sur la base des données disponibles et donc à l'heure actuelle non utilisable. Une évaluation au cas par cas doit être réalisée avec la possibilité de générer des données supplémentaires ou d'avoir recours à l'approche LMR. ;
- Préparation non utilisable en médecine vétérinaire car existence d'un risque pour le consommateur.

Dans le cadre de l'inventaire des usages, le caractère traditionnel et les modes actuels de transmission du savoir en phytothérapie et en aromathérapie impliquent parfois un manque de précision sur l'espèce végétale (ambiguïtés de noms vernaculaires...), la variété et le CT utilisés. Les préparations utilisées et les conditions d'emploi privilégiées étaient variables, d'après les auditions. Le GT a considéré ces éléments au regard des usages apparaissant les plus fréquents.

Le manque de données scientifiques relatives aux plantes et à leurs préparations dont les H.E. est malheureusement fréquent. La définition de leur composition chimique n'est souvent que partielle. Le défaut de données robustes (données toxicologiques, PK, sur les résidus...) peut impacter la possibilité de réaliser une estimation du risque pour le consommateur. D'une manière générale, l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice-risque de la phytothérapie et de l'aromathérapie nécessite des efforts de recherche conséquents. L'obtention de données relatives aux résidus semble notamment primordiale pour l'évaluation de la sécurité pour le consommateur.

Les informations collectées relatives aux DROM⁹⁹ ne sont pas suffisantes pour avoir un aperçu des pratiques. Les traditions médicales et les plantes présentes, différentes de celles de la

⁹⁹ Départements et Régions d'Outre-Mer

métropole, impliquent des usages propres en phytothérapie et aromathérapie en élevage. De nombreuses plantes ultramarines ont été incorporées à la liste des plantes médicinales de la pharmacopée française. Par ailleurs, un important corpus de données ethnobotaniques et ethnopharmacologiques des DROM est disponible. Sur le terrain, le recours à des plantes n'étant pas considérées comme médicinales, ou à des plantes toxiques (répertoriées sur la liste B des plantes médicinales ou non), est possible.

7.1 Recommandations

La réglementation LMR est une réglementation européenne. Les règlements d'exécution sont pris par la Commission européenne sur avis de l'EMA. La problématique du statut LMR des plantes et préparations à base de plantes est donc européenne et ne peut être gérée qu'à ce niveau.

Le rapport et l'avis pourront être présentés au niveau européen par l'Anses pour favoriser une réflexion harmonisée sur cette problématique. La méthodologie exposée dans ce rapport pourra être proposée à l'EMA, dans le but d'inscrire des plantes ne mettant pas en danger la sécurité du consommateur au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou sur une nouvelle liste spécifique à créer. Parallèlement, une liste de plantes potentiellement préoccupantes pour le consommateur devra être établie. Pour cela la liste de priorités de l'EMA HMPC¹⁰⁰ pourra être employée. Cette liste indique les plantes évaluées et mentionne les espèces et préparations ne répondant pas à la définition d'un usage traditionnel.

L'étude des données disponibles dans les autres réglementations permettra d'élargir rapidement la liste des plantes utilisables en médecine vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées. Le GT propose de se baser également sur les données toxicologiques et sur un éventuel caractère non traditionnel des préparations.

Le GT recommande une communication sur la classification des préparations à base de plantes et une surveillance des pratiques. Il sera nécessaire de s'assurer de l'identité et de la qualité des produits utilisés (MPUP¹⁰¹).

Une surveillance au travers des Etudes de l'Alimentation Totale (EAT) est recommandée en y incluant, par exemple, quelques résidus marqueurs de plantes.

Afin de pallier le manque de données dans le domaine de la phytothérapie et aromathérapie en élevage, la recherche et le développement devront être favorisés avec un appui aux programmes de recherche dont les axes prioritaires sont la publication de :

- Données toxicologiques ;
- Données pharmacocinétiques relatives aux résidus et au métabolisme ;
- Données de consommation et d'exposition ;
- Données relatives à la composition chimique des préparations employées ;

¹⁰⁰ Comité des médicaments à base de plantes

¹⁰¹ Matières premières à usage pharmaceutique

- Recommandations sur les NAMs (*New Approach Methodologies*), telles que la toxicologie computationnelle, les nouveaux modèles cellulaires...(Efsa 2014a).

Une inscription sur une feuille de route de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) est souhaitable avec une définition des plantes et leurs préparations prioritaires.

D'une part, la proposition d'une approche adaptée d'octroi d'un statut LMR pour les plantes, préparations de plantes dont les H.E. et l'évaluation de leur sécurité pour le consommateur doivent être accompagnées d'une évaluation de leur efficacité et de leur intérêt notamment dans le cadre du plan Ecoantibio. D'autre part, la poursuite de cette réflexion et la promotion de la phytothérapie et de l'aromathérapie en élevage ne peuvent pas être dissociées d'une réflexion sur la pérennité de la ressource végétale et d'une prise en compte des filières d'approvisionnement et de production, ce secteur agricole étant dynamique en France.

Enfin, la poursuite de l'implication conjointe des organisations professionnelles, des directions générales (DGAL¹⁰², DGS¹⁰³ et DGCCRF¹⁰⁴) et des différents acteurs du domaine (vétérinaires et éleveurs) est souhaitable dans les travaux relatifs au recours facilité aux médicaments de phytothérapie et d'aromathérapie en élevage.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts : 19 octobre 2021

¹⁰² Direction Générale de l'Alimentation

¹⁰³ Direction Générale de la Santé

¹⁰⁴ Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

8 Bibliographie

8.1 Publications

- Abdollahi, M. 2004. "Communication privée."
- Abdollahi, M., A. Salehnia, S. H. Mortazavi, M. Ebrahimi, A. Shafiee, F. Fouladian, K. Keshavarz, S. Sorouri, R. Khorasani et A. Kazemi. 2003. "Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja Khuzestanica* in rat in vivo: a oxicopharmacological study." *Med. Sci. Monit.* 9 (9): Br331-5.
- Abiri, R., A. L. M. Silva, L. S. S. de Mesquita, J. W. C. de Mesquita, N. Atabaki, E. B. de Almeida, Jr., N. A. Shaharuddin et S. Malik. 2018. "Towards a better understanding of *Artemisia vulgaris*: Botany, phytochemistry, pharmacological and biotechnological potential." *Food Res. Int.* 109: 403-415. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.03.072>.
- Adams, T.B., S.M. Cohen et J. Doull. 2004. "The FEMA GRAS assessment of cinnamyl derivatives used as flavor ingredients." *Food Chem. Toxicol.* 42: 157-185.
- AFSSA. 2003. *Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Plantes.pdf>, 80 p.
- AFSSA. 2009. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation PREV-AM à base d'huile essentielle d'orange douce, de la société VIVAGRO.* (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/phyto/evaluations/DIVE2008ha0218.pdf>, 12 p.
- Akhtar, M. S., Q. M. Khan et T. Khalil. 1985. "Effects of *Portulaca oleracea* (Kulfa) and *Taraxacum officinale* (Dhudhal) in normoglycaemic and alloxan-treated hyperglycaemic rabbits." *J. Pak. Med. Assoc.* 35 (7): 207-10.
- Anses. 2014. *Avis de l'Anses relatif à « la création d'un nouveau groupe fonctionnel d'additifs « décontaminants des aliments pour animaux » (Saisine n°2014-SA-0030).* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2014sa0030.pdf>, 26 p.
- Anses. 2016. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes.* (Saine n°2014-SA-0081). Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/MV2014SA0081Ra.pdf>, 119 p.
- Anses. 2018. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage. Élaboration d'une méthode d'évaluation des publications scientifiques et résultats.* (Saine n°2013-SA-0122). Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2013SA0122Ra.pdf>, 208 p.
- Anses. 2020a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles à usage domestique.* (Saisine n°2018-SA-0145). Anses (Maisons-Alfort, France). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0145Ra.pdf>, 165 p.
- Anses. 2020b. *Avis de l'Anses relatif à « l'utilisation d'huiles essentielles de *Melaleuca* dans la composition des compléments alimentaires »* (Saisine n°2018-SA-0096). Anses (Maisons-Alfort, France), 80 p.
- Anwar, S., H. R. Madkor, N. Ahmed et M. E. Wagih. 2018. "In vivo anticlastogenic effect of silymarin from milk thistle *Silybum marianum* L." *Indian J. Pharmacol.* 50 (3): 108-115. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_660_16.

- Api, A. M., D. Belsito, S. Bhatia, D. Botelho, D. Browne, M. Bruze, G. A. Burton, Jr., J. Buschmann, P. Calow, M. L. Dagli, M. Date, W. Dekant, C. Deodhar, A. D. Fryer, K. Joshi, L. Kromidas, S. La Cava, J. F. Lalko, A. Lapczynski, D. C. Liebler, D. O'Brien, R. Parakhia, A. Patel, T. M. Penning, V. T. Politano, G. Ritacco, J. Romine, D. Salvito, T. W. Schultz, J. Shen, I. G. Sipes, Y. Thakkar, S. Tsang, J. Wahler, B. Wall et D. K. Wilcox. 2017. "RIFM fragrance ingredient safety assessment, elemol, CAS Registry Number 639-99-6." *Food Chem. Toxicol.* 110 Suppl 1: S16-S21. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.027>
- Asakawa, Y., T. Ishida, M. Toyota et T. Takemoto. 1986. "Terpenoid biotransformation in mammals. IV Biotransformation of (+)-longifolene, (-)-caryophyllene, (-)-caryophyllene oxide, (-)-cyclocolorenone, (+)-nootkatone, (-)-elemol, (-)-abietic acid and (+)-dehydroabietic acid in rabbits." *Xenobiotica* 16 (8): 753-67. <https://doi.org/10.3109/00498258609043566>.
- Austgulen, L. T., E. Solheim et R. R. Scheline. 1987. "Metabolism in rats of p-cymene derivatives: carvacrol and thymol." *Pharmacol. Toxicol.* 61 (2): 98-102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1987.tb01783.x>.
- Azirak, S. et E. Rencuzogullari. 2008. "The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells." *Environ. Toxicol.* 23 (6): 728-35. <https://doi.org/10.1002/tox.20380>.
- Azizan, A. et R.D. Blevins. 1995. "Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella/microsomal assay." *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 248-258. <https://doi.org/10.1007/BF00217624>.
- Baldwin, BC., D. Robinson et RT. Williams. 1960. "Studies in detoxication. The fate of benzoic acid in some domestic and other birds." *Biochem. J.* 76: 595-600.
- Barnes, J., L.A. Anderson et J.D. Phillipson. 2002. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*. Édité par Pharmaceutical Press. Second Edition ed. London, UK.
- Batiha, G. E., A. Olatunde, A. El-Mleeh, H. F. Hetta, S. Al-Rejaie, S. Alghamdi, M. Zahoor, A. Magdy Beshbishi, T. Murata, A. Zaragoza-Bastida et N. Rivero-Perez. 2020. "Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*)."
Antibiotics (Basel) 9 (6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060353>.
- Baudoux, D. 2001. *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française*. Luxembourg: Éd: Inspir.
- Boyland, E. et L.F. Chasseaud. 1970. "The effect of some carbonyl compounds on rat liver glutathione levels." *Biochem. Pharmacol.* 19: 1526-1528.
- Bridges, JW, MR. French, RL. Smith et RT. Williams. 1970. "The fate of benzoic acid in various species." *Biochem. J.* 118: 47-51.
- Bruneton, J. 2009. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4e édition ed., édité par LAVOISIER TEC & DOC.
- Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 5e édition ed., édité par LAVOISIER TEC & DOC. Paris.
- Burkhard, P. R., K. Burkhardt, C. A. Haenggeli et T. Landis. 1999. "Plant-induced seizures: reappearance of an old problem." *J. Neurol.* 246 (8): 667-70. <https://doi.org/10.1007/s004150050429>.
- Caldas, G. F., M. M. Limeira, A. V. Araujo, G. S. Albuquerque, J. D. Silva-Neto, T. G. Silva, J. H. Costa-Silva, I. R. Menezes, J. G. Costa et A. G. Wanderley. 2016. "Repeated-doses and reproductive toxicity studies of the monoterpane 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats." *Food Chem. Toxicol.* 97: 297-306. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.020>.

- Canbek, M., M. Uyanoglu, G. Bayramoglu, H. Senturk, N. Erkasap, T. Koken, S. Uslu, C. Demirustu, E. Aral et K. Husnu Can Baser. 2008. "Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver." *Phytomedicine* 15 (6-7): 447-52. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.11.022>.
- Carpino, S., S. Mallia, S. La Terra, C. Melilli, G. Licitra, T. E. Acree, D. M. Barbano et P. J. Van Soest. 2004. "Composition and Aroma Compounds of Ragusano Cheese: Native Pasture and Total Mixed Rations." *J. Dairy Sci.* 87 (4): 816-830. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73226-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73226-9).
- Caujolle, F. et C. Franck. 1944. "Comparative toxicity of thymol and carvacrol." *Bull. Soc. Chim. Biol.* 26: 334-342.
- CE. 2011. *Draft Assessment Report (DAR). Public version. Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State the United Kingdom for the new active substance GERANIOL of the review programme referred to in Article 8(1) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3. Annexe B6.*
- Chatterjee, S. J., P. Ovadje, M. Mousa, C. Hamm et S. Pandey. 2011. "The efficacy of dandelion root extract in inducing apoptosis in drug-resistant human melanoma cells." *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011: 129045-129045. <https://doi.org/10.1155/2011/129045>.
- Choi, J., K.T. Lee et H. Ka. 2001. "Constituents of the essential oil of the *Cinnamomum cassia* stem bark and the biological properties." *Arch. Pharm. Res.* 24: 418-423.
- Conseil de l'Europe. 1981. Livre bleu. *Les substances aromatisantes et sources naturelles de matières aromatisantes*.
- Cornu, A., N. Kondjoyan, B. Martin, I. Verdier-Metz, P. Pradel, J.-L. Berdagué et J.-B. Coulon. 2005. "Terpene profiles in Cantal and Saint-Nectaire-type cheese made from raw or pasteurised milk." *J. Sci. Food Agric.* 85 (12): 2040-2046. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2214>.
- Cote, H., M. A. Boucher, A. Pichette et J. Legault. 2017. "Anti-Inflammatory, Antioxidant, Antibiotic, and Cytotoxic Activities of *Tanacetum vulgare* L. Essential Oil and Its Constituents." *Medicines (Basel)* 4 (2). <https://doi.org/10.3390/medicines4020034>.
- Court, M. H. 2013. "Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms." *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43 (5): 1039-54. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.05.002>.
- Cramer, G. M., R. A. Ford et R. L. Hall. 1976. "Estimation of toxic hazard—A decision tree approach." *Food Chem. Toxicol.* 16 (3): 255-276. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(76\)80522-6](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(76)80522-6).
- da Silva, R. P., L. V. Jacociunas, R. F. de Carli, B. R. R. de Abreu, M. Lehmann, J. da Silva, A. B. F. Ferraz et R. R. Dihl. 2017. "Genotoxic and chemopreventive assessment of *Cynara scolymus* L. aqueous extract in a human-derived liver cell line." *Drug Chem. Toxicol.* 40 (4): 484-488. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1279625>.
- David, S. et R. Cunningham. 2019. "Echinacea for the prevention and treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis." *Complement Ther. Med.* 44: 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.03.011>.
- Di Sotto, A., G. Mazzanti, F. Carbone, P. Hrelia et F. Maffei. 2011. "Genotoxicity of lavender oil, linalyl acetate, and linalool on human lymphocytes in vitro." *Environ. Mol. Mutagen.* 52 (1): 69-71. <https://doi.org/10.1002/em.20587>.
- Dillon, D., R. Combes et E. Zeiger. 1998. "The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides." *Mutagenesis* 13: 19-26.
- Dixit, V. P. et S. Joshi. 1982. "Effects of chronic administration of garlic (*Allium sativum* Linn) on testicular function." *Indian J. Exp. Biol.* 20 (7): 534-6.

- Dorsam, B., C. F. Wu, T. Efferth, B. Kaina et J. Fahrer. 2015. "The eucalyptus oil ingredient 1,8-cineol induces oxidative DNA damage." *Arch. Toxicol.* 89 (5): 797-805. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1281-z>.
- Eder, E., C. Deininger et D. Muth. 1991. "Genotoxicity of p-nitrocinnamaldehyde and related alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds in two bacterial assays." *Mutagenesis* 6: 261-269.
- EDQM. 2019. "Pharmacopée européenne 10ème édition."
- Efsa. 2006. "Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. Flavouring Group Evaluation 22: Ring-substituted phenolic substances from chemical groups 21 and 25." *Efsa J.* 393: 1-78.
- Efsa. 2008a. "Flavouring Group Evaluation 15, Revision 1 (FGE.15Rev1) - Aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives from chemical group 22 - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC)." *Efsa J.* 6 (7). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.733>.
- Efsa. 2008b. "Flavouring Group Evaluation 55 (FGE.55): Consideration of phenyl-substituted aliphatic alcohols and related aldehydes and esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to phenethyl alcohol, aldehyde, esters and related phenylacetic acid esters evaluated by EFSA in FGE.14 (2005) and aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives evaluated by EFSA in FGE.15 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000) - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC)." *Efsa J.* 6 (3). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.638>.
- Efsa. 2008c. "Flavouring Group Evaluation 58 (FGE.58) Consideration of phenol derivatives evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to ring substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000) - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC)." *Efsa J.* 6 (5). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.711>.
- Efsa. 2009a. "Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements." *Efsa J.* 7 (9). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1249>.
- Efsa. 2009b. "Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 68 (FGE.68): Consideration of cinnamyl alcohol and related flavouring agents evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives evaluated by EFSA in FGE.15Rev1 (2008)." *Efsa J.* 7 (12). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1032>.
- Efsa. 2010. "Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to silymarin BIO-C® and increase in production of breast milk after delivery pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006." *Efsa J.* 8 (9). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1774>.
- Efsa. 2011a. "Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment." *Efsa J.* 9 (9). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2379>.
- Efsa. 2011b. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of FRESTA®Ffor weaned piglets." *Efsa J.* 9 (4). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2139>.
- Efsa. 2012a. "Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements." *Efsa J.* 10 (5). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2663>.

- Efsa. 2012b. "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance geraniol." *Efsa J.* 10 (11): 2915.
- Efsa. 2012c. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic and alicyclic ethers (chemical group 16) when used as flavourings for all animal species." *Efsa J.* 10 (11): 2967. <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2012.2967>.
- Efsa. 2012d. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols and esters with esters containing tertiary alcohols ethers (chemical group 6) when used as flavourings for all animal species." *Efsa J.* 10 (11). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2966>.
- Efsa. 2012e. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of phenol derivatives containing ring-alkyl, ring-alkoxy and side-chains with an oxygenated functional group (chemical group 25) when used as flavourings for all species." *Efsa J.* 10 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2573>.
- Efsa. 2013a. "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance orange oil." *Efsa J.* 11 (2). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3090>.
- Efsa. 2013b. "Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 06, Revision 4 (FGE.06Rev4): Straight- and branched-chain aliphatic unsaturated primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids and esters from chemical groups 1, 3 and 4." *Efsa J.* 11 (2). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3091>.
- Efsa. 2013c. "Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids, monacolin K in red yeast rice, sugar-cane derived policosanols, OPC from French maritime pine bark, garlic dry extract standardised in allicin, D- α -tocopheryl hydrogen succinate, riboflavin and inositol hexanicotinate in Limicol® and reduction of blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006." *Efsa J.* 11 (7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3327>.
- Efsa. 2014a. "Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals." *EFSA J.* 12 (4). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3638>.
- Efsa. 2014b. "Outcome of the consultation with Member States and EFSA on the basic substance application for *Tanacetum vulgare* for use in plant protection as repellent on orchards, vineyards, vegetables and ornamentals." *Efsa Supporting Publications* 11 (10). <https://doi.org/https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2014.EN-666>.
- Efsa. 2015a. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic and aromatic hydrocarbons (chemical group 31) when used as flavourings for all animal species." *Efsa J.* 13 (3). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4053>.
- Efsa. 2015b. "Scientific Opinion on the safety and efficacy of XTRACT® Evolution-B, Code X60-6930 (carvacrol, cinnamaldehyde and capsicum oleoresin), as a feed additive for chickens for fattening." *Efsa J.* 13 (2). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4011>.
- Efsa. 2016a. "Safety and efficacy of eight compounds belonging to chemical group 31 (aliphatic and aromatic hydrocarbons) when used as flavourings for all animal species and categories." *Efsa J.* 14 (1). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4339>.
- Efsa. 2016b. "Safety and efficacy of α,β -unsaturated straight-chain and branched-chain aliphatic primary alcohols, aldehydes, acids and esters belonging to chemical group 3 when used as flavourings for all animal species." *Efsa J.* 14 (6). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4512>.

- Efsa. 2017. "Safety and efficacy of aryl-substituted primary alcohol, aldehyde, acid, ester and acetal derivatives belonging to chemical group 22 when used as flavourings for all animal species." *Efsa J.* 15 (2). <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4672>.
- Efsa. 2018. "Outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for extract from tea tree in light of confirmatory data." *Efsa Supporting Publications* 15 (4). <https://doi.org/doi:10.2903/sp.efsa.2018.EN-1407>.
- Efsa. 2019a. "Safety and efficacy of a tincture derived from *Artemisia vulgaris* L. (Mugwort tincture) when used as a sensory additive in feed for all animal species." *Efsa J.* 17 (11): e05879. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5879>
- Efsa. 2019b. "Safety and efficacy of an essential oil from *Origanum vulgare* ssp. *hirtum* (Link) Ietsw. for all animal species." *Efsa J.* 17 (12): e05909. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5909>.
- Efsa. 2020a. "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance garlic extract." *Efsa J.* 18 (6): e06116. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6116>.
- Efsa. 2020b. "Safety and efficacy of Nimicoat® (carvacrol) as a zootechnical additive for weaned piglets." *Efsa J.* 18 (4): e06070. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6070>.
- Efsa. 2020c. "Safety of a tincture derived from *Artemisia vulgaris* L. (Mugwort tincture) when used as a sensory additive in feed for all animal species." *Efsa J.* 18 (7): e06206. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6206>.
- Ekier, H., J. Pajor, P. Klin, A. Rzepiela, H. Slesak et A. Szopa. 2020. "Significance of *Artemisia Vulgaris* L. (Common Mugwort) in the history of medicine and its possible contemporary applications substantiated by phytochemical and pharmacological studies." *Molecules* 25 (19). <https://doi.org/10.3390/molecules25194415>.
- EMA. 1998. Proposal from the Secretariat for the procedure to withdraw the "out of scope" list. édité par EMA/CVMP.
- EMA. 1999. Substances considered as not falling within the scope of Regulation 2377/90. édité par EMA/CVMP.
- EMA. 2008. Assessment report on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., folium. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2009. Assessment report on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2010a. Assessment report on *Cinnamomum verum* J. S. Presl (*Cinnamomum zeylanicum* Nees), cortex and corticis aetheroleum. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2010b. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2012a. Assessment report on *Citrus bergamia* Risso et Poiteau, aetheroleum. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2012b. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2012c. Community herbal monograph on *Echinacea angustifolia* DC., radix. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2012d. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2012e. Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2014a. Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens. édité par EMA/HMPC.

- EMA. 2014b. Assessment report on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2014c. Community herbal monograph on *Rubus idaeus* L., folium. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2015a. Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2015b. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2016. Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2017a. Assessment report on *Allium sativum* L., bulbus. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2017b. Assessment report on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2017c. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbus. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2017d. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2018a. Assessment report on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2018b. Assessment report on *Silybum Marianum* (L.) Gaertn., fructus. Final. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2018c. European Union herbal monograph on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2018d. European Union herbal monograph on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2018e. European Union herbal monograph on *Silybum Marianum* (L.) Gaertn., fructus. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2019. Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2020a. Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., aetheroleum. Final - Revision 1. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2020b. Call for scientific data for use in HMPC assessment work on *Taraxacum officinale* F.H. Wigg., radix. édité par EMA/HMPC.
- EMA. 2020c. Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009/EC, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. édité par EMA/CVMP.
- EMA. 2021. Overview of assessment work - Priority list. édité par EMA/HMPC.
- EMEA. 1999a. *Artemisia abrotanum* - Summary report. édité par EMA/CVMP.
- EMEA. 1999b. *Thuja occidentalis*. Summary report. édité par EMEA/CVMP.
- EMEA. 2005. *Piceae turiones recentes extractum*. Summary report édité par EMEA/CVMP.
- Erikel, E., D. Yuzbasioglu et F. Unal. 2019. "In vitro genotoxic and antigenotoxic effects of cynarin." *J. Ethnopharmacol.* 237: 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.036>.
- ESCOP. 2003. "Taraxaci folium. Dandelion leaf." Dans *ESCOP monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. Exeter (UK): European Scientific Cooperative on Phytotherapy.

- ESCOP. 2019. "Allii sativi bulbus. Garlic." Dans *ESCOP monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. Exeter (UK): European Scientific Cooperative on Phytotherapy.
- Evandri, M. G., L. Battinelli, C. Daniele, S. Mastrangelo, P. Bolle et G. Mazzanti. 2005. "The antimutagenic activity of *Lavandula angustifolia* (lavender) essential oil in the bacterial reverse mutation assay." *Food Chem. Toxicol.* 43 (9): 1381-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.013>.
- Experton, C. et M. Bouy. 2017. "Plantes à usage thérapeutique en élevage, utilisables en automédication par les éleveurs, en première intention, sous conditions de compétences des utilisateurs." *ITAB*: 4 p.
- Feron, V.J., H.P. Til et F. De Vrijer. 1991. "Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment." *Mutat. Res.* 259: 363-385.
- Forschmidt, P. 1979. "Teratogenic activity of flavor additives." *Teratology* 19: 26A.
- française, Pharmacopée. 2012. *Huile essentielle de lavandin « grossos »*. *Lavandulae hybridae « Grossos » aetheroleum*.
- Gowder, S.J. et H. Devaraj. 2008. "Food flavor cinnamaldehyde-induced biochemical and histological changes in the kidney of male albino wistar rat." *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 26: 68-74.
- Guesmi, F., A. K. Tyagi, S. Prasad et A. Landoulsi. 2018. "Terpenes from essential oils and hydrolate of *Teucrium alopecurus* triggered apoptotic events dependent on caspases activation and PARP cleavage in human colon cancer cells through decreased protein expressions." *Oncotarget* 9 (64): 32305-32320. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25955>.
- Guilbault, C. 2020. "Aromathérapie vétérinaire : établissement du profil toxicologique en vue d'une évaluation du danger pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale." Thèse vétérinaire., ONIRIS. http://doc-veto.oniris-nantes.fr/GED_CHN/197964691514/na_20_087.pdf.
- Gusson, F., M. Carletti, A. Giuliano Albo, M. Dacasto et C. Nebbia. 2006. "Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformations pathways in horse, cattle, pig, broiler chick, rabbit and rat liver subcellular fractions." *Vet. Res. Commun.* 30: 271-283.
- Hagan, E.C., W.H. Hansen et O.G. Fitzhugh. 1967. "Food flavorings and compounds of related structure II. Subacute and chronic toxicity." *Food Cosmet. Toxicol.* 5: 141-157.
- Hardin, B.D., R.L. Schuler et J.R. Burg. 1987. "Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test." *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7: 29-48.
- Harwood, M., B. Danielewska-Nikiel, J. F. Borzelleca, G. W. Flamm, G. M. Williams et T. C. Lines. 2007. "A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties." *Food Chem. Toxicol.* 45 (11): 2179-2205. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.05.015>.
- Hayashi, M., M. Kishi et T. Sofuni. 1998. "Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals." *Food Chem. Toxicol.* 26: 487-500.
- Hernandes, L. C., A. R. T. Machado, K. Tuttis, D. L. Ribeiro, A. F. Aissa, P. P. Devoz et L. M. G. Antunes. 2020. "Caffeic acid and chlorogenic acid cytotoxicity, genotoxicity and impact on global DNA methylation in human leukemic cell lines." *Genet. Mol. Biol.* 43 (3): e20190347. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0347>.
- Hooth, M.J., R.C. Sills et L.T. Burka. 2004. "Toxicology and carcinogenesis studies of microencapsulated trans-cinnamaldehyde in rats and mice." *Food Chem. Toxicol.* 42: 1757-1768.
- Horn, T. L., L. Long, M. J. Cwik, R. L. Morrissey, I. M. Kapetanovic et D. L. McCormick. 2005. "Modulation of hepatic and renal drug metabolizing enzyme activities in rats by

- subchronic administration of farnesol." *Chem. Biol. Interact.* 152 (2-3): 79-99. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.02.006>.
- ICCA. 2002. "OECD/SIDS Summary on linalool." International Council of Chemical Associations, Paris, France.
- INRS. 2010. *Base de données : fiches toxicologiques. Dipentène ou d,l-Limonène*.
- Ipek, E., H. Zeytinoglu, S. Okay, B. A. Tuylu, M. Kurkcuoglu et K. H. C. Baser. 2005. "Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test." *Food Chem.* 93 (3): 551-556. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.12.034>.
- Ishidate, M., T. Sofuni et K. Yoshikawa. 1984. "Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan." *Food Chem. Toxicol.* 22: 623-636.
- Ivanescu, B., C. Tuchilus, A. Corcova, C. Lungu, C. T. Mihai, A. M. Gheldiu et L. Vlase. 2018. "Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Tanacetum vulgare*, *Tanacetum corymbosum* and *Tanacetum macrophyllum* extracts." *Farmacia* 66 (2): 282-288.
- Jacociunas, L. V., H. H. de Andrade, M. Lehmann, B. R. de Abreu, B. Ferraz Ade, J. da Silva, I. Grivicich et R. R. Dihl. 2013. "Artichoke induces genetic toxicity in the cytokinesis-block micronucleus (CBMN) cytome assay." *Food Chem. Toxicol.* 55: 56-9. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.12.024>.
- Jakovljević, M. R., D. Grujičić, J. T. Vukajlović, A. Marković, M. Milutinović, M. Stanković, N. Vuković, M. Vukić et O. Milošević-Djordjević. 2020. "In vitro study of genotoxic and cytotoxic activities of methanol extracts of *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia alba* Turra." *S. Afr. J. Bot.* 132: 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.04.016>.
- James, M. O. 1987. "Conjugation of organic pollutants in aquatic species." *Environ. Health Perspect.* 71: 97-103.
- Jedlinszki, N., D. Redei, J. Haller, T. F. Freund, J. Hohmann et I. Zupko. 2014. "Possible role of fat tissue in the pharmacokinetics of Dodeca-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoic acid isobutylamides after oral administration of *Echinacea angustifolia* extract in rats." *Nat. Prod. Commun.* 9 (6): 843-5.
- Jenner, P. M., E. C. Hagan, Jean M. Taylor, E. L. Cook et O. G. Fitzhugh. 1964. "Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity." *Food Chem. Toxicol.* 2: 327-343. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(64\)80192-9](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(64)80192-9).
- Jiménez, J., M. C. Navarro, M. P. Montilla, A. Martin et A. Martinez. 1993. "*Thymus zygis* oil: its effects on CCl₄-induced hepatotoxicity and free radical scavenger activity." *J. Essential Oil Res.* 5 (2): 153-158. <https://doi.org/10.1080/10412905.1993.9698194>.
- Judzentiene, A. et J. Budiniene. 2018. "Chemical polymorphism of essential oils of *Artemisia vulgaris* growing wild in Lithuania." *Chem. Biodivers.* 15 (2). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700257>.
- Kanerva, R. L. et C. L. Alden. 1987. "Review of kidney sections from a subchronic d-limonene oral dosing study conducted by the National Cancer Institute." *Food Chem. Toxicol.* 25 (5): 355-358. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(87\)90168-2](https://doi.org/10.1016/0278-6915(87)90168-2).
- Karakuş, A., Y. Değer et S. Yıldırım. 2017. "Protective effect of *Silybum marianum* and *Taraxacum officinale* extracts against oxidative kidney injuries induced by carbon tetrachloride in rats." *Ren. Fail.* 39 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2016.1244070>.
- King, A.A., D.T. Shaughnessy et K. Mure. 2007. "Antimutagenicity of cinnamaldehyde and vanillin in human cells: global gene expression and possible role of DNA damage and repair." *Mutat. Res.* 616: 60-69.
- Kodippili, K., W.D. Ratnasooriya, S. Premakumara et P.V Udagama. 2011. "An investigation of the antimalarial activity of *Artemisia vulgaris* leaf extract in a rodent malaria model." *Int. J. Green Pharm.* 5: 1-7. <https://doi.org/>

- Kono, M. , Y. Yoshida et Y. Itaya. 1995. "Antimicrobial activity and mutagenicity of allyl isothiocyanate and several essential oils from spices." *Kinki Daigaku Nogakubu Kiyo* 28: 11-19.
- Kurishita, A. et T. Ihara. 1990. "Inhibitory effects of cobalt chloride and cinnamaldehyde on 5-azacytidine-induced digital malformations in rats." *Teratology* 41: 161-166.
- Lachenmeier, D. W. et M. Uebelacker. 2010. "Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood--evidence for a need of regulatory changes?" *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 58 (3): 437-43. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.012>.
- Lahlou, S., Z. H. Israili et B. Lyoussi. 2008. "Acute and chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of *Tanacetum vulgare* leaves in rodents." *J. Ethnopharmacol.* 117 (2): 221-7. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.01.024>.
- Lemoine, T., C. Calvar et A. Dubois. 2016. *Les produits alternatifs en production porcine. Descriptif technique*. Chambre d'agriculture de Bretagne, 20 pages.
- Leslie, G. B. et G. Salmon. 1979. "Repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine Bio-Strath herbal remedies." *Swiss Med.* 1: 43-5.
- Letizia, C. S., J. Cocchiara, J. Lalko et A. M. Api. 2003. "Fragrance material review on linalool." *Food Chem. Toxicol.* 41 (7): 943-964. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(03\)00015-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(03)00015-2).
- Letizia, C. S., J. Cocchiara, J. Lalko, A. Lapczynski et A. M. Api. 2005. "Fragrance material review on cinnamyl alcohol." *Food Chem. Toxicol.* 43 (6): 837-66. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.09.012>.
- Lutz, D., E. Eder et T. Neudecker. 1982. "Structure-mutagenicity relationship in a, b-unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols." *Mutat. Res.* 93: 305-315.
- Madić, V., A. Petrović, M. Jušković, D. Jugović, L. Djordjević, G. Stojanović et P. Vasiljević. 2021. "Polyherbal mixture ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and histopathological changes of pancreas, kidney and liver in a rat model of type 1 diabetes." *J. Ethnopharmacol.* 265: 113210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113210>.
- Madić, V., Z. Stojanović-Radić, M. Jušković, D. Jugović, A. Žabar Popović et P. Vasiljević. 2019. "Genotoxic and antigenotoxic potential of herbal mixture and five medicinal plants used in ethnopharmacology." *S. Afr. J. Bot.* 125: 290-297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.07.043>.
- Marnett, L.J., H.K. Hurd et M.C. Hollstein. 1985. "Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104." *Mutat. Res.* 148: 25-34. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(85\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0027-5107(85)90204-0).
- Martin, AK. 1982a. "The origin of urinary aromatic compounds excreted by ruminants. 1. The metabolism of quinic, cyclohexanecarboxylic and non-phenolic aromatic acids to benzoic acid." *Brit. J. Nutr.* 47: 139-154.
- Martin, AK. 1982b. "The origin of urinary aromatic compounds excreted by ruminants. 2. The metabolism of phenolic cinnamic acids to benzoic acid." *Brit. J. Nutr.* 47: 155-164.
- Mereto, E., G. Brambilla-Campart et M. Ghia. 1994. "Cinnamaldehyde induced micronuclei in rodent liver." *Mutat. Res.* 322: 1-8. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90027-2).
- Mohammed, E. T., A. M. Radi, L. Aleya et M. M. Abdel-Daim. 2020. "*Cynara scolymus* leaves extract alleviates nandrolone decanoate-induced alterations in testicular function and sperm quality in albino rats." *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 27 (5): 5009-5017. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07302-4>.
- Mortelmans, K., S. Haworth et T. Lawlor. 1986. "Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals." *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 7): 1-119.

- Nguyen, C., A. Mehadli, K. Baskaran, S. Grewal, A. Pupulin, I. Ruvinov, B. Scaria, K. Parashar, C. Vegh et S. Pandey. 2019. "Dandelion root and lemongrass extracts induce apoptosis, enhance chemotherapeutic efficacy, and reduce tumour xenograft growth *in vivo* in prostate cancer." *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019: 2951428. <https://doi.org/10.1155/2019/2951428>.
- NTP. 1987. *Carcinogenesis studies of food grade geranyl acetate (71% geranyl acetate, 29% citronellyl acetate) (CAS No. 105-87-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study)*. National Toxicology Programme - U.S. Department of health and human services, 162 p.
- NTP. 1990. *Toxicology and carcinogenesis studies of d-limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. National Toxicology Programme - U.S. Department of health and human services. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr347.pdf, 167 p.
- NTP. 2000. *Toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. National Toxicology Programme - U.S. Department of health and human services. <http://ntp-server.niehs.nih.gov>.
- NTP. 2004. *Toxicology and carcinogenesis studies of trans-cinnamaldehyde (CAS No. 14371-10-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies)*. National Toxicology Programme - U.S. Department of health and human services, 281 p.
- NTP. 2011. *Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of milk thistle extract (CAS No. 84604-20-6) in f344/n rats and b6c3f1 mice (feed studies)*. National Toxicology Programme - U.S. Department of health and human services, 180 p.
- Nutley, B. P. 1990. "Investigations into the metabolism of cinnamic acid, cinnamyl alcohol, and cinnamaldehyde in relation to their safety evaluation." PhD Thesis, University of London, London, UK.
- OCDE. 2017. Guidance document on botanical active substances used in plant protection products - Series on Pesticides - No. 90.
- Om, A. S., Y. N. Song, G. Noh, H. Kim et J. Choe. 2016. "Nutrition composition and single, 14-day and 13-week repeated oral dose toxicity studies of the leaves and stems of *Rubus coreanus* Miquel." *Molecules* 21 (1): 65. <https://doi.org/10.3390/molecules21010065>.
- Opdyke, D.L.J. 1979a. "Monographs on fragrance raw materials." *Food Cosmet. Toxicol.* 17 (Suppl): 743-745. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(79\)90288-8](https://doi.org/10.1016/0015-6264(79)90288-8).
- Opdyke, DLJ. 1979b. "Monographs in fragrance raw materials." *Food Cosmet. Toxicol.* 17: 253-258. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(79\)90288-8](https://doi.org/10.1016/0015-6264(79)90288-8).
- Ovadje, P., S. Ammar, J. A. Guerrero, J. T. Arnason et S. Pandey. 2016. "Dandelion root extract affects colorectal cancer proliferation and survival through the activation of multiple death signalling pathways." *Oncotarget* 7 (45): 73080-73100. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11485>.
- Ovadje, P., S. Chatterjee, C. Griffin, C. Tran, C. Hamm et S. Pandey. 2011. "Selective induction of apoptosis through activation of caspase-8 in human leukemia cells (Jurkat) by dandelion root extract." *J. Ethnopharmacol.* 133 (1): 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.09.005>.
- Ozek, T., N. Tabanca, F. Demirci, D. Wedge et K. H. C. Baser. 2010. "Enantiomeric distribution of some linalool containing essential oils and their biological activities." *Records of Natural Products* 4: 180-192.
- Pagella, J.H., X.B. Chen, N.A. MacLeod, E.R. Ørskov et P.J.S. Dewey. 1997. "Excretion of benzoic acid derivatives in urine of sheep given intraruminal infusions of 3-methylpropionic and cyclohexanecarboxylic acids." *Brit. J. Nutr.* 77: 577-592.
- Paris, R.R. et H. Moyse. 1981. "Précis de matière médicale, Tome II." édité par Masson, 60-62.

- Peters, M. et J. Caldwell. 1994. "Studies on trans-cinnamaldehyde. The influence of dose size and sex on its disposition in the mouse and rat." *Food Chem. Toxicol.* 32: 869-876.
- Politano, V. T., E. M. Lewis, A. M. Hoberman, M. S. Christian, R. M. Diener et A. M. Api. 2008. "Evaluation of the developmental toxicity of linalool in rats." *Int. J. Toxicol.* 27 (2): 183-8. <https://doi.org/10.1080/10915810801977948>.
- Pooja, S., S. Prashanth, K. Suchetha, V. Vidya et B. Krishna. 2016. "Evaluation of acute and sub acute toxicity of the leaf extract of *Tanacetum parthenium* (Asteraceae) and synthetic parthenolide." *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 5 (8): 703-713.
- Popay, I. et R. Field. 1996. "Grazing Animals as Weed Control Agents." *Weed Technol.* 10 (1): 217-231. <https://doi.org/10.1017/s0890037x00045942>.
- Poullopoulou, I., E. Zoidis, T. Massouras et I. Hadjigeorgiou. 2012. "Transfer of orally administered terpenes in goat milk and cheese." *Asian-Australas J. Anim. Sci.* 25 (10): 1411-8. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12165>.
- Puskarova, A., M. Buckova, L. Krakova, D. Pangallo et K. Kozics. 2017. "The antibacterial and antifungal activity of six essential oils and their cyto/genotoxicity to human HEL 12469 cells." *Sci. Rep.* 7 (1): 8211. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08673-9>.
- Rehman, G., M. Hamayun, A. Iqbal, S.A. Khan, H. Khan, A. Shehzad, A.L. Khan, A. Hussain, H.-Y. Kim, J. Ahmad, A. Ahmad, A. Ali et I.-J. Lee. 2017. "Effect of methanolic extract of dandelion roots on cancer cell lines and AMP-activated protein kinase pathway." *Frontiers Pharmacol.* 8: 875-875. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00875>.
- RIFM. 1989. Woodcliff Lake, NJResearch Institute for Fragrance Materials, Inc
- Rosselli, S., M. Bruno, F. M. Raimondo, V. Spadaro, M. Varol, A. T. Koparal et A. Maggio. 2012. "Cytotoxic effect of eudesmanolides isolated from flowers of *Tanacetum vulgare* ssp. *siculum*." *Molecules* 17 (7): 8186-95. <https://doi.org/10.3390/molecules17078186>.
- Sapienza, P., G.J. Ikeda, P.I. Warr, S.L. Plummer, RE. Dailey et CS. Lin. 1993. "Tissue distribution and excretion of ¹⁴C- labelled cinnamic aldehyde following single and multiple oral administration in male Fischer 344 rats." *Food Chem. Toxicol.* 31: 253-261.
- Sasaki, Y. et R. Endo. 1978. "Mutagenicity of aldehydes in *Salmonella*." *Mutat. Res.* 54: 251-252.
- Sasaki, Y., T. Ohta et H. Imanishi. 1990. "Suppressing effects of vanillin, cinnamaldehyde, and anisaldehyde on chromosome aberrations induced by X-rays in mice." *Mutat. Res.* 243: 299-302.
- SCF. 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on thujone. édité par Scientific Committee on Food.
- Scheline, R.R. 1991. *Handbook of mammalian metabolism of plant compounds*. 1st edition ed. Boca Raton: CRC Press.
- Schlenk, D., M. Celander, E. Gallagher, S. George, M. James, S. Kullman, P. van den Hurk et K. Willett. 2008. "Biotransformation in fishes." Dans *The Toxicology of Fishes*, édité par RT Di Giulio et DE Hinton, 153-234. Coca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Schröder, V. et H. Vollmer. 1932. "Über die ausscheidung von thymol, carvacrol, eugenol und guajacol und die verteilung dieser substanz im organismus." *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol.* 168 (1): 331-353. <https://doi.org/10.1007/bf01861300>.
- Schütz, K., R. Carle et A. Schieber. 2006. "Taraxacum—A review on its phytochemical and pharmacological profile." *J. Ethnopharmacol.* 107 (3): 313-323. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.021>.

- Sekizawa, J. et T. Shibamoto. 1982. "Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems." *Mutat. Res.* 101: 127-140.
- Serrano, E., A. Cornu, N. Kondjoyan, J. Agabriel et D. Micol. 2011. "Traceability of grass feeding in beef: terpenes, 2,3-octanedione and skatole accumulation in adipose tissue of young bulls." *Animal* 5 (4): 641-9. <https://doi.org/10.1017/S1751731110002296>.
- Shaughnessy, D.T., R.M. Schaaper et D.M. Umbach. 2006. "Inhibition of spontaneous mutagenesis by vanillin and cinnamaldehyde in *Escherichia coli*: dependence on recombinational repair." *Mutat. Res.* 602: 54-64.
- Shaughnessy, D.T., R.W. Setzer et D.M. DeMarini. 2001. "The antimutagenic effect of vanillin and cinnamaldehyde on spontaneous mutation in *Salmonella TA104* is due to a reduction in mutations at GC but not AT sites." *Mutat. Res.* 480-481: 55-69.
- Shrestha, B., J. M. Reed, P. T. Starks, G. E. Kaufman, J. V. Goldstone, M. E. Roelke, S. J. O'Brien, K. P. Koepfli, L. G. Frank et M. H. Court. 2011. "Evolution of a major drug metabolizing enzyme defect in the domestic cat and other felidae: phylogenetic timing and the role of hypercarnivory." *PLoS One* 6 (3): e18046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018046>.
- Sinha, S., M. Jothiramajayam, M. Ghosh et A. Mukherjee. 2014. "Evaluation of toxicity of essential oils palmarosa, citronella, lemongrass and vetiver in human lymphocytes." *Food Chem. Toxicol.* 68: 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.02.036>.
- Slamenová, D., E. Horváthová, M. Sramková et L. Marsálková. 2007. "DNA-protective effects of two components of essential plant oils carvacrol and thymol on mammalian cells cultured *in vitro*." *Neoplasma* 54 (2): 108-12.
- Smith, C.K., C.A. Moore et E.N Elahi. 2000. "Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (168): 189-199.
- Soon, L., P. Q. Ng, J. Chellian, T. Madheswaran, J. Panneerselvam, G. Gupta, S. Nammi, N. G. Hansbro, A. Hsu, H. Dureja, M. Mehta, S. Satija, P. M. Hansbro, K. Dua, T. Collet et D. K. Chellappan. 2019. "Therapeutic potential of *Artemisia vulgaris*: An insight into underlying immunological mechanisms." *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 38 (3): 205-216. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2019029397>.
- Sporn, A., I. Dinu et V. Stanciu. 1965. "Investigation of the toxicity of cinnamaldehyde." *Igiena* 14: 339-346.
- Swales, N.J. et J. Caldwell. 1992. "Cytotoxicity and depletion of glutathione (GSH) by cinnamaldehyde in rat hepatocytes." *Hum. Exp. Toxicol.* 10: 488-489.
- Tisserand, R. et R. Young. 2014. *Essential Oil Safety*. Édité par Robert Tisserand et Rodney Young. *Essential Oil Safety (Second Edition)*. St. Louis: Churchill Livingstone.
- Tita, B., U. Bello, P. Faccendini, R. Bartolini et P. Bolle. 1993. "*Taraxacum officinale* W.: pharmacological effect of ethanol extract." *Pharmacol. Res.* 27: 23-24.
- Tornambé, G., A. Cornu, P. Pradel, N. Kondjoyan, A. P. Carnat, M. Petit et B. Martin. 2006. "Changes in terpene content in milk from pasture-fed cows." *J. Dairy Sci.* 89 (6): 2309-2319. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72302-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72302-5).
- Toyoda-Hokaiwado, N., Y. Yasui, M. Muramatsu, K. Masumura, M. Takamune, M. Yamada, T. Ohta, T. Tanaka et T. Nohmi. 2011. "Chemopreventive effects of silymarin against 1,2-dimethylhydrazine plus dextran sodium sulfate-induced inflammation-associated carcinogenicity and genotoxicity in the colon of gpt delta rats." *J. Carcinog.* 32 (10): 1512-1517. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr130>.
- Tsai, W.C., H.C. Chang et Y.H. Tseng. 2020. "Toxicity evaluation of water extract of tissue cultured *Taraxacum formasanum* by acute, subacute administration and Ames test." *Electronic J. Biotechnol.* 45: 38-45.

- Undeğer, U., A. Basaran, G. H. Degen et N. Basaran. 2009. "Antioxidant activities of major thyme ingredients and lack of (oxidative) DNA damage in V79 Chinese hamster lung fibroblast cells at low levels of carvacrol and thymol." *Food Chem. Toxicol.* 47 (8): 2037-43. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.05.020>.
- Uysal, Ahmet, Gokhan Zengin, Erdogan Gunes et Nazife Uysal. 2016. "Natural two *Taraxacum* species effective against frame shift and base pair substitution mutations: mutagenic, antimutagenic and antioxidant evaluation." *Marmara Pharm. J.* 20 (3). <https://doi.org/10.12991/mpj.20162068040>.
- Valdivielso, I., M. de Renobales, N. Aldai et L. J. R. Barron. 2017. "Changes in terpenoid composition of milk and cheese from commercial sheep flocks associated with seasonal feeding regimens throughout lactation." *J. Dairy Sci.* 100 (1): 96-105. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11761>.
- Vessey, D. A. 2001. "Isolation and preliminary characterisation of the medium-chain fatty acid:CoA ligase responsible for activation of short- and medium-chain fatty acids in colonic mucosa from swine." *Dig. Dis. Sci.* 46: 438-442.
- Vessey, D. A. et J. Hu. 1995. "Isolation from bovine liver mitochondria and characterization of three distinct carboxylic acid: CoA ligases with activity toward xenobiotics." *J. Biochem. Toxicol.* 10 (6): 329-37. <https://doi.org/10.1002/jbt.2570100608>.
- Watkins, J.B. III et C.D. Klaassen. 1986. "Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing." *J. Animal Sci.* 63: 933-942.
- Webb, D. R., R. L. Kanerva, D. K. Hysell, C. L. Alden et L. D. Lehman-McKeeman. 1990. "Assessment of the subchronic oral toxicity of d-limonene in dogs." *Food Chem. Toxicol.* 28 (10): 669-675. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(90\)90142-a](https://doi.org/10.1016/0278-6915(90)90142-a).
- Weibel, H. et J. Hansen. 1989. "Penetration of the fragrance compounds, cinnamaldehyde and cinnamyl alcohol, through human skin *in vitro*." *Contact Dermatitis* 20 (3): 167-172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb04651.x>.
- WHO. 1998. *Evaluation of certain food additives : fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Geneva, Switzerland). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42245>, 168 p.
- WHO. 1999. *Monographs on selected medicinal plants. Volume 1*. Genève: OMS.
- WHO. 2000. *Evaluation of certain food additive and contaminants : fifty-fifth report on the joint FAO/WHO expert committee on food additives*. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Geneva, Switzerland). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42388>, 107 p.
- WHO. 2001. "Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Carvacrol." JECFA. Dernière mise à jour 12/11/2001. Consulté le 31/05/2021. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_380.htm.
- WHO. 2002. *WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2*. Genève: OMS.
- WHO. 2003. *Evaluation of certain food additives and contaminants : sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Rome, Italy). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43038>, 667 p.
- WHO. 2004. *Evaluation of certain food additives and contaminants : sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2003 : Rome, Italy), World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations (Rome, Italy).
- WHO. 2005. *Safety evaluation of certain food additives / prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA)*. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Geneva, Switzerland). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43265>.

- WHO. 2007. *WHO Monograph on selected medicinal plants. Volume 3*. Genève: OMS.
- WHO. 2009. *WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 4*. Genève: OMS.
- Wichtl, M. et R. Anton. 2003. *Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique, officinale, science et thérapeutique*. 2e ed. ed.: EM INTER.
- Wittemer, S. M., M. Ploch, T. Windeck, S. C. Müller, B. Drewelow, H. Derendorf et M. Veit. 2005. "Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of Artichoke leaf extracts in humans." *Phytomedicine* 12 (1-2): 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.002>.
- Wittemer, S. M. et M. Veit. 2003. "Validated method for the determination of six metabolites derived from artichoke leaf extract in human plasma by high-performance liquid chromatography-coulometric-array detection." *J. Chromatogr. B, Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 793 (2): 367-75. [https://doi.org/10.1016/s1570-0232\(03\)00352-0](https://doi.org/10.1016/s1570-0232(03)00352-0).
- Zan, M. A., A. B. Ferraz, M. F. Richter, J. N. Picada, H. H. de Andrade, M. Lehmann, R. R. Dihl, E. Nunes, J. Semedo et J. Da Silva. 2013. "*In vivo* genotoxicity evaluation of an artichoke (*Cynara scolymus* L.) aqueous extract." *J. Food Sci.* 78 (2): T367-71. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12034>.
- Zia-Ul-Haq, M., M. Riaz, V. De Feo, H. Z. Jaafar et M. Moga. 2014. "*Rubus fruticosus* L.: constituents, biological activities and health related uses." *Molecules* 19 (8): 10998-1029. <https://doi.org/10.3390/molecules190810998>.
- Ziemlewska, A., M. Zagórska-Dziok et Z. Nizioł-Łukaszewska. 2021. "Assessment of cytotoxicity and antioxidant properties of berry leaves as by-products with potential application in cosmetic and pharmaceutical products." *Sci. Rep.* 11 (1): 3240. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82207-2>.

8.2 Législation et réglementation

Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. Journal officiel n°0123, page 1 à 63 du 24 avril 1998.

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Journal officiel n°0311, page 1 à 66 du 28 novembre 2001.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n°0311, page 67 à 128 du 28 novembre 2001.

Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Journal officiel n°0183, pge 51 à 57 du 12 juillet 2002.

Règlement (CE) n°1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux. Journal officiel n°0268, page 29 à 43 du 18 octobre 2003.

Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n°0136, page 85 à 90 du 30 avril 2004.

Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du ConseilTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel n°0070, page 1 à 16 du 16 mars 2005.

Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Journal officiel n°72, texte n°14 du 25 mars 2006.

Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. Journal officiel n°0123, texte n°7 du 28 mai 2006

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n°1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission. Journal officiel n°0396, page 1 à 849 du 30 décembre 2006.

Règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. Journal officiel n°0404, page 9 à 25 du 30 décembre 2006.

Règlement (CE) n°1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires. Journal officiel n°0404, page 26 à 38 du 30 décembre 2006.

Règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. Journal officiel n°0334, page 7 à 24 du 12 décembre 2008.

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006. Journal officiel n°0353, page 1 à 1355 du 31 décembre 2008.

Règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. Journal officiel n°0354, page 16 à 33 du 31 décembre 2008.

Règlement (CE) n°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n°2232/96 et (CE) n°110/2008 et la directive 2000/13/CE. Journal officiel n°0354, page 34 à 50 du 31 décembre 2008.

Règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel, n°0152, page 11 à 22 du 16 juin 2009.

Décret n°2009-792 du 23 juin 2009 relatif à la mise sur le marché de préparations naturelles peu préoccupantes à usage phytopharmaceutique. Journal officiel, n°0145 du 25 juin 2009.

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. Journal officiel n°0309, page 1 à 50 du 24 novembre 2009.

Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. Journal officiel n°0015, page 1 à 72, du 20 janvier 2010.

Recommandation de la Commission (2011/25/UE) du 14 janvier 2011 arrêtant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires. Journal officiel n°0011, page 75 à 79, du 15 janvier 2011.

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Journal officiel n°167, page 1 à 123 du 27 juin 2012.

Règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission du 1 er octobre 2012 portant adoption de la liste de substances aromatisantes prévue par le règlement (CE) n°2232/96 du Parlement européen et du Conseil, introduction de ladite liste dans l'annexe I du règlement (CE) n°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil et abrogation du règlement (CE)

n°1565/2000 de la Commission et de la décision 1999/217/CE de la Commission. Journal officiel n°0267, page 1 à 161 du 2 octobre 2012.

Règlement (UE) n°283/2013 de la Commission du 1 er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Journal officiel n°0093, page 1 à 84, du 3 avril 2013.

Règlement (UE) n°284/2013 de la Commission du 1 er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Journal officiel n°0093, page 85 à 152, du 3 avril 2013.

Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Journal officiel n°0163, texte n°26 du 17 juillet 2014.

Règlement d'exécution (UE) n°2015/1490 de la Commission du 3 septembre 2015 concernant l'autorisation de la préparation de carvacrol, de cinnamaldéhyde et d'oléorésine de capsicum en tant qu'additif pour l'alimentation des poulets d'engraissement (titulaire de l'autorisation: Pancosma France SAS). Journal officiel n°0231, page 4 à 6 du 4 septembre 2015.

Règlement (UE) n°2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n°1169/2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n°258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°1852/2001 de la Commission. Journal officiel n°327, page 1 à 22 du 11 décembre 2015.

Décret n°2016-469 du 14 avril 2016 portant dispositions relatives à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale. Journal officiel n°0090, texte 12 du 16 avril 2016.

Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Journal officiel n°0234, texte n°20 du 7 octobre 2016.

Règlement d'exécution (UE) n°2017/12 de la Commission du 6 janvier 2017 en ce qui concerne la forme et le contenu des demandes de fixation des limites maximales de résidus conformément au règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel n°0004, page 1 à 7 du 7 janvier 2017.

Règlement (UE) n°2018/62 de la Commission du 17 janvier 2018 remplaçant l'annexe I du règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel n°0018, page 1 à 73 du 23 janvier 2018.

Règlement (UE) n°2018/782 de la Commission du 29 mai 2018 établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque visés dans le règlement (CE) n°470/2009. Journal officiel n°0132, page 5 à 30 du 30 mai 2018.

Règlement (UE) n°2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. Journal officiel n°0004, page 43 à 167 du 7 janvier 2019.

Décret n°2019-329 du 16 avril 2019 relatif aux substances naturelles à usage biostimulant et aux préparations naturelles peu préoccupantes en contenant. Journal officiel n°0091, texte 42 du 17 avril 2019.

Règlement (UE) n°2019/1009 du Parlement européen et du Conseil du 5 juin 2019 établissant les règles relatives à la mise à disposition sur le marché des fertilisants UE, modifiant les règlements (CE) n°1069/2009 et (CE) n°1107/2009 et abrogeant le règlement (CE) n°2003/2003. Journal officiel n°0170, page 1 à 114 du 25 juin 2019.

Règlement d'exécution (UE) n°2020/160 de la Commission du 5 février 2020 concernant l'autorisation de la préparation d'huile d'origan, d'huile de carvi, de carvacrol, de salicylate de méthyle et de L-menthol en tant qu'additif pour l'alimentation des porcelets sevrés (titulaire de l'autorisation: Biomin GmbH). Journal officiel n°0034, page 25 à 27 du 6 février 2020.

Règlement d'exécution (UE) n°2020/1396 de la Commission du 5 octobre 2020 concernant l'autorisation du géraniol, du citral, du 3,7,11-triméthyldodéca-2,6,10-trien-1-ol, du (Z)-nérol, de l'acétate de géranyle, du butyrate de géranyle, du formiate de géranyle, du propionate de géranyle, du propionate de néryle, du formiate de néryle, de l'acétate de néryle, de l'isobutyrate de néryle, de l'isobutyrate de géranyle et de l'acétate de prényle en tant qu'additifs pour l'alimentation animale pour toutes les espèces animales à l'exception des animaux marins. Journal officiel n°0324, page 6 à 18 du 6 octobre 2020.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2020-SA-0083

Connaître, évaluer, protéger

Décision N° [REDACTED]

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^e. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Etat des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires en vue d'établir des premiers profils de risques pour la santé humaine.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Cette autosaisine est une continuité du rapport « État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage » (Saisine n°2013-SA-0122) et de l'une des conclusions du rapport « Evaluation des demandes d'AMM des médicaments à base de plantes » (Autosaisine n° 2014-SA-0081) concernant la principale difficulté relative à l'absence de statut LMR adéquat pour une grande majorité de plantes d'intérêt en médecine vétérinaire.

Les limites maximales de résidus (LMR) correspondent à des seuils réglementaires dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités, de résidus des substances contenues dans les médicaments vétérinaires.

Elles sont définies pour une substance, une espèce et un tissu ou denrée donnés. Elles visent à garantir un niveau d'exposition sans risque pour les consommateurs.

Concernant la classification des substances pharmacologiquement actives administrées chez des animaux producteurs de denrées au regard des limites maximales de résidus, le règlement (UE) 37/2010 comporte 2 tableaux :

- le tableau 1 correspondant aux substances autorisées (avec la possibilité de restrictions d'usage et/ou d'espèces) ;
- le tableau 2 correspondant aux substances interdites (lorsqu'aucune LMR ne peut être fixée).

Certaines substances sont considérées, après évaluation par l'EMA, comme ne relevant pas du champ d'application des LMR telles que définies dans le règlement (UE) 470/2009 et sont alors inscrites sur une liste nommée « Out of scope » du comité du médicament vétérinaire de l'EMA ou CVMP (EMA/CVMP/519714/2009). Il s'agit notamment de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de denrées entrant dans l'alimentation humaine et qui ne présentent pas de danger pour la santé du consommateur.

Si le futur médicament vétérinaire à base de plantes est destiné à des animaux producteurs de denrées alimentaires, chaque huile essentielle ou plante qui le compose doit faire l'objet d'un classement dans le tableau 1 du règlement LMR ou être inscrite dans la liste « out of scope ». Ainsi, la question du statut LMR des huiles essentielles et des plantes est fondamentale pour le traitement en phytothérapie des animaux producteurs de denrées tant dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM qu'en cas de prescription d'une préparation extemporanée à base de plantes (principe de la cascade art. L5143-4 du Code de la santé publique).

De plus, l'utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie est en plein essor dans les élevages, en réponse au développement de l'agriculture biologique et à la diminution de l'utilisation d'antibiotiques (One Health, Ecoantibio).

Cependant, la grande majorité des huiles essentielles et des plantes utilisées fréquemment n'ont pas fait l'objet d'une évaluation au sens du règlement (UE) 470/2009 et ne peuvent donc pas, à l'heure actuelle, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées, ni être prescrites dans une préparation extemporanée par un vétérinaire. Des spécialités à base de plantes sont souvent administrées aux animaux en tant qu'aliment complémentaire (à base d'additifs).

A ce jour, seuls 2 médicaments vétérinaires à base de plantes à destination des animaux producteurs de denrées ont une AMM en France.

Le développement de la phytothérapie/aromathérapie applicable aux animaux producteurs de denrées requiert au préalable l'évaluation LMR de ces huiles essentielles et plantes (qui est de la compétence de l'EMA), afin de garantir un niveau d'exposition sans risques pour les consommateurs. Dans ce contexte de lutte contre l'antibiorésistance et de recherche d'alternatives thérapeutiques et en réponse au développement de l'agriculture biologique, les possibilités d'évaluation des risques ou danger pour le consommateur doivent donc être revues pour répondre à ces attentes.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

Il est important de noter qu'en phytothérapie et aromathérapie, l'identification botanique rigoureuse de la plante utilisée est un pré requis. En effet, selon l'espèce/partie de plante utilisée, la localisation géographique, la saison de récolte de la plante, le procédé d'obtention utilisé, l'huile essentielle obtenue ou autre préparation à base de la plante ne contiendra pas les mêmes molécules, et n'aura donc pas toujours la même composition chimique, ni les mêmes capacités thérapeutiques, voire présentera une toxicité différente. Pour l'aromathérapie, l'analyse chimique des huiles essentielles montre que certaines sont constituées d'un composant nettement majoritaire et d'autres minoritaires. D'autres, par contre, sont particulièrement complexes et peuvent contenir plus d'une centaine de composés.

De ce fait, l'approche classique de l'évaluation des LMR (selon la réglementation EU applicable aux médicaments vétérinaires) paraît difficile, voire impossible, de par la composition chimique quantitative et qualitative complexe et très variée d'une huile essentielle donnée.

Une autosaisine semble donc nécessaire pour évaluer les risques pour la santé humaine en particulier pour le consommateur de denrées d'origine animale et pour identifier une solution pour une évaluation alternative à celle des LMR afin de considérer l'utilisation de produits de santé à base de plantes comme des médicaments vétérinaires pour les animaux producteurs de denrées.

Le travail portera sur un état des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêts pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires en vue d'établir des premiers profils de risques pour la santé humaine grâce à :

- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;
- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;
- l'identification des huiles essentielles et plantes complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR (liste « Out of scope ») et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;
- l'identification d'huiles essentielles et de plantes dont la toxicité est reconnue chez l'homme et qui seront de ce fait à considérer comme non utilisables en phytothérapie.

Ce travail pourra apporter, en conclusion, des pistes de réflexion pour des approches alternatives et tout aussi protectrices au principe des LMR.

Le travail ne portera pas sur l'efficacité ni sur la balance bénéfice/risque des plantes. Ce travail sera une première étape avant une évaluation complète des risques pour la santé humaine des huiles essentielles et plantes identifiées.

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, il est recommandé de saisir l'EMA sur la base de ce travail pour établir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits de santé à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.

Ces travaux pourront également servir à la Commission pour la rédaction du rapport qu'elle doit présenter au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans les traitement d'animaux en application de l'article 157 du règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

Septembre 2020 – Juin 2021

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le

29 JUIN 2020



Dr Roger Genet
Directeur général

Annexe 2 : Questionnaire pour les auditions

- 1- Dans quel cadre utilisez-vous les H.E/plantes/préparations à base de plantes dans vos élevages (par exemple : plantes sous forme de compléments alimentaires, en administration saisonnière d'une durée X pour une stimulation du système immunitaire...) ?

Questions sur les usages

- 2- Pouvez-vous nous indiquer quelles sont les huiles essentielles, plantes et préparations à base de plantes utilisées chez les bovins de la plus utilisée à la moins utilisée ?

Pour chaque H.E., plante ou préparation à base de plantes citée, préciser :

- Type d'élevage majoritairement traité : bio/conventionnel, allaitants/laitiers...
- Pathologies traitées (si possible agents pathogènes impliqués)
- Utilisation en préventif, en curatif ou en métaphylaxie
- Dose
- Voie d'administration/Zone d'application
- Durée du traitement
- Fréquence du traitement (nombre de traitements/an)
- Traitement de l'ensemble de l'élevage, ciblé ou individuel

- 3- Pouvez-vous nous indiquer quelles sont les huiles essentielles, plantes et préparations à base de plantes utilisées chez les petits ruminants de la plus utilisée à la moins utilisée ?

Pour chaque H.E., plante ou préparation à base de plantes citée, préciser :

- Type d'élevage majoritairement traité : bio/conventionnel, allaitants/laitiers...
- Pathologies traitées (si possible agents pathogènes impliqués)
- Utilisation en préventif, en curatif ou en métaphylaxie
- Dose
- Voie d'administration/Zone d'application
- Durée du traitement
- Fréquence du traitement (nombre de traitements/an)
- Traitement de l'ensemble de l'élevage, ciblé ou individuel

- 4- Pouvez-vous nous indiquer quelles sont les huiles essentielles, plantes et préparations à base de plantes utilisées chez les porcins de la plus utilisée à la moins utilisée ?

Pour chaque H.E., plante ou préparation à base de de plantes citée, préciser :

- Type d'élevage majoritairement traité : bio/conventionnel...
- Pathologies traitées (si possible agents pathogènes impliqués)
- Utilisation en préventif, en curatif ou en métaphylaxie

- Dose
 - Voie d'administration/Zone d'application
 - Durée du traitement
 - Fréquence du traitement (nombre de traitements/an)
 - Traitement de l'ensemble de l'élevage, ciblé ou individuel
- 5- Pouvez-vous nous indiquer quelles sont les huiles essentielles, plantes et préparations à base de plantes utilisées chez les volailles de la plus utilisée à la moins utilisée ?
Pour chaque H.E., plante ou préparation à base de plantes citée, préciser :
- Type d'élevage majoritairement traité : bio/conventionnel, poulets de chair/poules pondeuses...
 - Pathologies traitées (si possible agents pathogènes impliqués)
 - Utilisation en préventif, en curatif ou en métaphylaxie
 - Dose
 - Voie d'administration/Zone d'application
 - Durée du traitement
 - Fréquence du traitement (nombre de traitements/an)
 - Traitement de l'ensemble de l'élevage, ciblé ou individuel
- 6- Pouvez-vous nous indiquer quelles sont les huiles essentielles, plantes et préparations à base de plantes utilisées chez les chevaux destinés à la consommation de la plus utilisée à la moins utilisée ?
Pour chaque H.E., plante ou préparation à base de plantes citée, préciser :
- Type d'élevage majoritairement traité : bio/conventionnel...
 - Pathologies traitées (si possible agents pathogènes impliqués)
 - Utilisation en préventif, en curatif ou en métaphylaxie
 - Dose
 - Voie d'administration/Zone d'application
 - Durée du traitement
 - Fréquence du traitement (nombre de traitements/an)
 - Traitement de l'ensemble de l'élevage, ciblé ou individuel
- 7- Avez-vous connaissance d'autres utilisations d'H.E., de plantes ou de préparations à base de plantes chez d'autres animaux de production (par exemple : abeilles, poissons, lapins...) ?
- 8- En cas de recours aux H.E., plantes ou préparations à base de plantes proposez-vous des temps d'attente ?

Questions sur le « post-traitement »

- 9- Avez-vous déjà constaté ou avez-vous eu rapport d'effets indésirables suite à l'utilisation d'HE/plantes/préparations à base de plantes chez les animaux traités, l'éleveur ou la personne en charge de les appliquer à l'animal ?
- 10- Avez-vous déjà constaté ou avez-vous eu rapport d'une modification des propriétés organoleptiques des denrées issues des animaux traités ? (ex odeur du lait, difficultés de technologie fromagères...)

Autres questions

- 11- Pourquoi utilisez-vous des HE/plantes/préparations à base de plantes plutôt que des spécialités pharmaceutiques vétérinaires ?
- 12- D'où proviennent vos connaissances sur l'utilisation des HE/plantes/préparations à base de plantes pour traiter les animaux de production (formation...) ?
- 13- Où achetez-vous généralement les HE/plantes/préparations à base de plantes utilisées (centrales d'achat, pharmacies, internet...) ? Portez-vous une importance au statut des produits ?
- 14- Privilégiez-vous certains fournisseurs pour une utilisation en médecine vétérinaire ? Si oui, lesquels et pour quelles raisons ?
- 15- Demandez-vous un certificat d'analyse pour vous assurer de la conformité de la HE/plantes/préparations à base de plantes par rapport à votre achat et à l'usage souhaité ?
- 16- Effectuez-vous vous-même ou achetez-vous les mélanges de HE/plantes/préparations à base de plantes? Si oui, dans chaque cas, précisez lesquels ?
- 17- Si vous effectuez les mélanges vous-mêmes, quelles précautions prenez-vous ? Dans quelles conditions est réalisée la préparation ? Quel étiquetage réalisez-vous ?

Annexe 3 : Relevé des auditions

■ Plantes

	Espèce (fr)	Espèce	Partie de plante	Type de préparation	Nombre de citations	Convergence (%)
1	Absinthe	<i>Artemisia absinthium L.</i>	(Partie aérienne)	Poudre	1	10,0
2	Achillée mille-feuilles	<i>Achillea millefolium L.</i>	(Sommité fleurie)	-	2	20,0
3	Ail	<i>Allium sativum L.</i>	Bulbe	Poudre	8	80,0
			Bulbe	Hydrolat		
			Bulbe	Extrait hydroalcoolique		
4	Alchémille	<i>Alchemilla xanthochlora</i> Rothm., (syn. <i>Alchemilla vulgaris</i> L.)	(Partie aérienne)	-	1	10,0
5	Anacardier	<i>Anacardium occidentale</i> L.	(Ecorce)	-	1	10,0
6	Armoise (commune)	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	(Partie aérienne)	Extrait hydroalcoolique	4	40,0
7	Artichaut	<i>Cynara scolymus</i> L.	(Feuille)	Plante poudre	8	80,0
8	Aulne	<i>Alnus</i> sp.	Bourgeon	Macérât glycérine	1	10,0
9	Aunée	<i>Inula helenium</i> L.	(Racine)	-	2	20,0
10	Bambou	Non précisé (<i>Bambusa vulgaris</i> Schrad.)	(Tige)	-	1	10,0
11	Bardane	<i>Arctium lappa</i> L.	(Feuille et/ou racine)	-	2	20,0
12	Boldo	<i>Peumus boldus</i> Molina	(Feuille)	-	1	10,0
13	Boswellia (encens)	<i>Boswellia</i> sp.	-(Gomme-oléorésine)	-	1	10,0
14	Bouillon blanc (molène)	<i>Verbascum</i> sp.	(Partie aérienne)	-	1	10,0
15	Bugrane	<i>Ononis spinosa</i> L.	(Racine)	-	1	10,0
16	Calendula (souci)	<i>Calendula officinalis</i> L.	(Capitule)	-	1	10,0
17	Cassis	<i>Ribes nigrum</i> L.	(Feuille)	-	2	20,0
18	Chardon-Marie	<i>Silybum Marianum</i> (L.) Gaertn	Fruit	Plante sèche ou infusion	7	70,0
				EPS	1	10,0
19	Châtaignier	<i>Castanea</i> sp.	(Feuille)	-	1	10,0
20	Chêne	<i>Quercus robur</i> L., <i>Quercus</i> sp.	(Ecorce)	-	1	10,0

	Espèce (fr)	Espèce	Partie de plante	Type de préparation	Nombre de citations	Convergence (%)
21	Chicorée	<i>Cichorium intybus</i> L.	(Partie souterraine)	-	2	20,0
22	Chiendent	<i>Elytrigia repens</i> (L.) Desv. ex Nevski (syn. <i>Agropyron repens</i> (L.) Beauv.)	(Partie souterraine)	-	1	10,0
23	Consoude	<i>Symphytum officinale</i> L. (syn. <i>S. consolida</i> Gueldenst ex Ledeb.)	Feuille et racine	-	1	10,0
24	Courge	<i>Cucurbita pepo</i> L. ou <i>Cucurbita maxima</i> Lam.	Graine	Extrait hydroalcoolique	1	10,0
25	Curcuma	<i>Curcuma domestica</i> Vahl (syn. <i>C. longa</i> L.)	Rhizome	Poudre ou H.E.	3	30,0
26		Curcumine +/- pipérine	-	-	1	10,0
27	Desmodium	<i>Desmodium adscendens</i> DC.	Partie aérienne	EPS	1	10,0
28	Echinacées	<i>Echinaceae</i> sp.	(Partie aérienne / racine)	-	5	50,0
29	Eglantier	<i>Rosa canina</i> ou autre <i>Rosa</i> sp.	(Pseudo fruit)	-	1	10,0
30	Eschscholtzia (pavot de Californie)	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	(Partie aérienne)	-	1	10,0
31	Fénugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	(Graine)	Extrait hydroalcoolique	3	30,0
32	Fougère mâle	<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott (syn. <i>Aspidium filix-mas</i> (L.) Sw.)	(Partie aérienne)	Poudre	2	20,0
33	Framboisier	<i>Rubus idaeus</i> L.	Bourgeon	Macérât	1	10,0
			Feuille	Poudre	1	10,0
34	Frène	<i>Fraxinus</i> sp.	(Feuille)	-	2	20,0
35	Fumeterre	<i>Fumaria</i> sp.	(Partie aérienne)	-	2	20,0
36	Gatillier	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	(Fruit)	-	1	10,0

	Espèce (fr)	Espèce	Partie de plante	Type de préparation	Nombre de citations	Convergence (%)
37	Gentiane	<i>Gentiana lutea</i> L.	(Racine)	Poudre	3	30,0
38	Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	(Rhizome)	Extrait hydroalcoolique	1	10,0
39	Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Feuille	-	1	10,0
			Feuille	EPS	1	10,0
40	Giroflier	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry (syn. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bull. et Harr.)	Clou (bouton floral)	-	1	10,0
41	Harpagophytone	<i>Harpagophytum procumbens</i> , <i>H. zeiheri</i> (Burch.) DC. ex Meissn	(Racine)	-	1	10,0
42	Laurier noble (= laurier sauce = laurier commun)	<i>Laurus nobilis</i> L.	(Feuille)	Hydrolat	2	20,0
43	Lotier	<i>Lotus corniculatus</i> L.	(Plante entière)	-	1	10,0
44	Marronnier d'Inde	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Graine	-	1	10,0
45	Marrube blanc	<i>Marrubium vulgare</i> L.	(Feuille, sommité fleurie)	-	1	10,0
46	Mélisse	<i>Melissa officinalis</i> L.	(Feuille, sommité fleurie)	-	1	10,0
47	Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	(Sommité fleurie)	Macérât huileux (externe)	1	10,0
48	Myrtillier	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	(Feuille)	-	1	10,0
49	Nigelle	<i>Nigella sativa</i> L.	(Graine)	-	1	10,0
50	Noisetier	<i>Corylus avellana</i> L.	(Feuille)	-	1	10,0
51	Noyer	<i>Juglans regia</i> L.	(Feuille)	-	1	10,0
52	Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	(Feuille, sommité fleurie)	-	2	20,0
53	Orthosiphon	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.	Tige feuillée	-	2	20,0
			Tige feuillée	EPS	2	20,0
54	Ortie (grande)	<i>Urtica dioica</i> L.	Feuille	-	6	60,0
55	Papaye	<i>Carica papaya</i> L.	(Feuille)	-	1	10,0

	Espèce (fr)	Espèce	Partie de plante	Type de préparation	Nombre de citations	Convergence (%)
56	Passiflore	<i>Passiflora incarnata</i> L. (syn. de <i>P. edulis</i> Sims)	(Partie aérienne)	-	1	10,0
57	Persil	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A.W. Hill	-	Infusion	2	20,0
58	Piloselle	<i>Hieracium pilosella</i> L.	(Plante entière)	-	1	10,0
59	Piment de Cayenne	<i>Capsicum frutescens</i> L. (syn. de <i>Capsicum annuum</i> L.)	(Fruit)	-	1	10,0
60	Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Bourgeon	EPS	1	10,0
61	Pissenlit	<i>Taraxacum officinale</i> (nombreux synonymes)	Racine	EPS	10	100,0
			Racine	Poudre		
			Partie aérienne	En l'état		
62	Plantain (lancéolé)	<i>Plantago</i> spp.	(Feuille)	-	2	20,0
63	Potentille (= tormentille)	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Raeusch. (syn. <i>P. tormentilla</i> Stokes)	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Raësch.-	Rhizome	1	10,0
64	Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i> L.	Partie aérienne	Poudre	1	10,0
65	Radis noir	<i>Raphanus sativus</i> L. var. <i>niger</i> (Mill.) Kerner	(Racine)	EPS	1	10,0
66	Raisin d'ours (Busserole)	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	(Feuille)	-	1	10,0
67	Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	(Partie souterraine)	EPS	1	10,0
68	Reine des prés	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	(Sommité fleurie)	-	2	20,0
69	Ricin	<i>Ricinus communis</i> L.	Graine	Huile	1	10,0
70	Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (syn. <i>Salvia rosmarinus</i> Schleid)	Bourgeon Feuille	-	5	50,0
71	Ronce	<i>Rubus</i> sp.	Feuille	-	4	40,0
72	Salicaire	<i>Lythrum salicaria</i> L.	(Sommité fleurie)	Extrait hydroalcoolique	2	20,0
73	Sanfoin	<i>Medicago</i> sp.	(Partie aérienne)	-	1	10,0
74	Sarriette des jardins	<i>Satureja hortensis</i> L.	(Feuille, sommité fleurie)	-	2	20,0

	Espèce (fr)	Espèce	Partie de plante	Type de préparation	Nombre de citations	Convergence (%)
75	Sarrette de Crète	<i>Satureja thymbra</i> L.	Partie aérienne	-	1	10,0
76	Sauge officinale	<i>Salvia officinalis</i> L.	Feuille	Poudre ou infusion	1	10,0
77	Tanaïsie	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	(Sommité fleurie)	-	4	40,0
				Extrait hydroalcoolique	1	10,0
78	Thym commun	<i>Thymus vulgaris</i> L.	(Feuille, sommité fleurie)	Tisane, alcoolature	1	10,0
79	Valériane	<i>Valeriana officinalis</i> L.	-(Partie souterraine)	-	1	10,0
80	Verge d'or (solidage)	<i>Solidago gigantea</i> Ait., <i>S. canadensis</i> L., <i>Solidago virgaurea</i> L.	(Sommité fleurie)	Poudre	2	20,0

Préparation : en l'absence de précision : en l'état, poudre.

■ Huiles essentielles

	Espèce (fr)	Espèce	Famille	Organe producteur	Molécules remarquables	Nombre de citations	Convergence (%)
1	Achillée millefeuille	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	Sommité fleurie	-	1	9,1
2	Armoise	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Asteraceae	Parties aériennes	Thuyones	2	18,2
3	Ajowan	<i>Carum copticum</i> L.	Apiaceae	Fruit	Thymol Carvacol	2	18,2
4	Ail	<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Bulbe	Sulfures d'allyle(s)	2	18,2
5	Anis vert	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Apiaceae	Fruit	Trans-anéthole	1	9,1
6	Basilic	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Lamiaceae	Feuille	Méthyl-chavicol Linalol	2	18,2
7	Boldo	<i>Peumus boldus</i> Molina	Monimiaceae	Fruit	Ascaridole	1	9,1
8	Cannellier de Chine ou de Ceylan	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume ou <i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl.	Lauraceae	Ecorce de tige	Cinnamaldéhyde Coumarine	6	54,5
10	Cardamome	<i>Elettaria cardamomum</i> (L.) Maton	Zingiberaceae	Fruit	-	1	9,1
11	Carotte	<i>Daucus carota</i> L.	Apiaceae	Fruit ?	-	2	18,2
12	Céleri	<i>Apium graveolens</i> L.	Apiaceae	Fruit	Phtalides	1	9,1
13	Ciste	<i>Cistus ladanifer</i> L.	Cistaceae	Plante fleurie	Pinènes Thuyones (traces)	1	9,1
14	Citron	<i>Citrus x limon</i> L.	Rutaceae	Zeste	Limonène	2	18,2
15	Citronnelle	<i>Cymbopogon nardus</i> L.	Poaceae	Feuille	Citronellal	1	9,1
16	Curcuma	<i>Curcuma longa</i> L.	Zingiberaceae	Rhizome	Sesquiterpènes	1	9,1
17	Cyprès	<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Cupressaceae	Rameau	Pinènes	2	18,2
18	Epinette noire	<i>Picea mariana</i> (Mill.) Britton	Pinaceae	Feuille	Acétate de bornyle	1	9,1
19	Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill. Et espèces proches	Myrtaceae	Feuille	Eucalyptol	7	63,6
20	Eucalyptus citronné	<i>Corymbia citriodora</i> Hook. (syn. <i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.)	Myrtaceae	Feuille	Citronellal	3	27,3
21	Gaulthérie	<i>Gaultheria</i> sp.	Ericaceae	Feuille	Salicylate de méthyle	1	9,1

	Espèce (fr)	Espèce	Famille	Organe producteur	Molécules remarquables	Nombre de citations	Convergence (%)
22	Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Rhizome	Sesquiterpènes	3	27,3
23	Giroflier	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	Myrtaceae	Clou	Eugénol	4	36,4
24	Hélichryse	<i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don	Asteraceae	Parties aériennes fleuries	Acétate de néryle α-Pinène Italidiones	2	18,2
25	Laurier noble	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	Feuille	Eucalyptol α-Pinène	5	45,5
26	Lavande vraie (lavande officinale)	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Lamiaceae	Sommité fleurie	Linalol Acétate de linalyle	1	9,1
27	Lavandin	<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel. (clônes non précisés)	Lamiaceae	Sommité fleurie	Linalol Acétate de linalyle Eucalyptol	3	27,3
28	Litsée citronnée	<i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers.	Lauraceae	Fruit	Citral	1	9,1
29	Livèche	<i>Levisticum officinale</i> Koch	Apiaceae	Racine	Phtalides	2	18,2
30	Manuka	<i>Leptospermum scoparium</i> J. R. Forster & G. Forster	Myrtaceae	Feuille	-	1	9,1
31	Matricaire	<i>Matricaria recutita</i> L.	Asteraceae	Parties aériennes fleuries	Sesquiterpènes	1	9,1
32	Melaleuca	<i>Melaleuca</i> sp.	Myrtaceae	Feuille / rameau	Eucalyptol	1	9,1
33	Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita</i> L.	Lamiaceae	Feuille	Menthol Acétate de menthylique Menthone	4	36,4
34	Monarde fistuleuse	<i>Monarda fistulosa</i> L.	Lamiaceae	Feuille	Géraniol	1	9,1
35	Niaouli	<i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav.	Myrtaceae	Feuille / rameau	Eucalyptol	2	18,2
36	Origan (citation avec sarriette)	<i>Origanum</i> sp. / <i>Satureja</i> sp.	Lamiaceae	Parties aériennes fleuries	Thymol Carvacrol	1	9,1

	Espèce (fr)	Espèce	Famille	Organe producteur	Molécules remarquables	Nombre de citations	Convergence (%)
37	Origan commun	<i>Origanum vulgare L.</i>	Lamiaceae	Parties aériennes fleuries	Thymol Carvacrol	6	54,5
38	Origan d'Espagne (thym à têtes)	<i>Thymus capitatus L.</i> (syn. <i>Coridothymus capitatus L.</i>)	Lamiaceae	Parties aériennes fleuries	Thymol Carvacrol	1	9,1
39	Palmarosa	<i>Cymbopogon martinii Roxb.</i>	Poaceae	Feuille	Géraniol	5	45,5
40	Patchouli	<i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	Lamiaceae	Feuille	-	1	9,1
41	Pelargonium (= géranium bourbon)	<i>Pelargonium x asperum</i> Ehrh. Ex Wild.	Geraniaceae	Feuille	Citronellol Géraniol	3	27,3
42	Pin	<i>Pinus</i> sp.	Pinaceae	Feuille / rameau	Pinènes	2	18,2
43	Pin douglas	<i>Pseudotsuga menziesii</i> (Mirbel) Franco	Pinaceae	Bois	Pinènes Camphène	1	9,1
44	Pin ponderosa	<i>Pinus ponderosa</i> Douglas ex P. Lawson & C. Lawson	Pinaceae	Feuille / rameau	Pinènes Estragole	1	9,1
45	Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	Feuille / rameau	Pinènes	2	18,2
46	Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora</i> L. var. <i>Madagascar</i>	Lauraceae	Feuille	Eucalyptol	5	45,5
47	Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (syn. <i>Salvia rosmarinus</i> Schleid.)	Lamiaceae	Parties aériennes	Eucalyptol Camphre	1	9,1
48	Romarin à verbénone	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (syn. <i>Salvia rosmarinus</i> Schleid.)	Lamiaceae	Parties aériennes	Eucalyptol Camphre	2	18,2
49	Romarin à eucalyptol	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (syn. <i>Salvia rosmarinus</i> Schleid.)	Lamiaceae	Parties aériennes	Eucalyptol Camphre	2	18,2
50	Sapin géant	<i>Abies grandis</i> (Douglas ex D.Don) Lindl	Abietaceae	Feuille / rameau	Pinènes	1	9,1
51	Sarriette (citation avec origan)	<i>Satureja</i> sp.	Lamiaceae	Parties aériennes fleuries	Thymol Carvacrol	1	9,1

	Espèce (fr)	Espèce	Famille	Organe producteur	Molécules remarquables	Nombre de citations	Convergence (%)
52	Saro	<i>Cinnamosma fragrans</i> Baill.	Canellaceae	Feuille	Eucalyptol Pinènes	1	9,1
53	Sauge sclarée	<i>Salvia sclarea</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Linalol Acétate de linalyle	3	27,3
54	Tanaisie	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Asteraceae		Thuyone	1	9,1
55	Tea-tree (arbre à thé)	<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel	Myrtaceae	Feuille	Terpinèn-4-ol	5	45,5
56	Thym commun (CT linalol)	<i>Thymus communis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Linalol	2	18,2
57	Thym commun	<i>Thymus communis</i> L. / <i>thymus satureioides</i> Coss. & Bal.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Thymol Carvacrol Bornéol	5	45,5
58	Thym commun (CT thymol)	<i>Thymus communis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Thymol	2	18,2
59	Ylang-ylang	<i>Cananga odorata</i> J. D. Hook & T. Thompson	Annonaceae	Fleur	Benzoates	1	9,1

Annexe 4 : Liste plantes d'intérêt de l'Anses

■ Liste des plantes d'intérêt avec un statut LMR sans restriction

Nom commun de la plante	Nom latin	Partie concernée	Forme utilisée
Absinthe (grande)	<i>Artemisia absinthium</i>	Parties aériennes	Poudre/ extraits
Absinthe (grande)	<i>Artemisia absinthium</i>	Feuille ou sommité fleurie	En vert ou après fauche
Achillée millefeuille	<i>Achillea millefolium</i>		En vert ou après fauche
Camomille romaine	<i>Chamaemelum nobile</i>	Capitule	H.E.
Cannelle	<i>Cinnamomum zeylinacum</i>	Ecorce de jeunes rameaux	H.E.
Cannelle	<i>Cinnamomum zeylinacum</i>	Feuille	H.E.
Cannellier	<i>Cinnamomum cassia</i>	Feuille et jeune rameau	H.E.
Carvi	<i>Carum carvi</i>		
Citron	<i>Citrus limon</i>		
Citronnelle de Java	<i>Cymbopogon winterianus</i>	Partie aérienne	H.E.
Curcuma	<i>Curcuma longa</i>	Rhizome	Extrait
<i>Eucalyptus aetheroleum</i>	<i>Eucalypti aetheroleum</i>	Feuille ou tige	H.E.
Eucalyptus citronné	<i>Corymbia citriodora</i>	Partie aérienne	H.E.
Eucalyptus globulus	<i>Eucalyptus globulus</i>	Partie aérienne	H.E.
Eucalyptus poly-cryptone	<i>Eucalyptus polybractea à cryptone</i>		H.E.
Fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i>	Fruits	Poudre/ extrait
Genévrier	<i>Juniperus communis</i>	Rameau	
Laurier commun	<i>Laurus nobilis</i>	Feuille	H.E.
Lemongrass de l'Amérique centrale	<i>Cymbopogon citratus</i>		H.E.
Lin	<i>Linum usitatissimum</i>	Huile ou graine	
Marjolaine à coquille	<i>Origanum majorana</i>	Feuille et sommité fleurie	H.E.
Marjolaine à thujanol	<i>Origanum majorana</i>	Sommité fleurie	H.E.
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	Partie aérienne	Extrait
Menthe			H.E.
Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita</i>	Partie aérienne	H.E.
Ortie	<i>Urtica dioica</i>	Feuille	Décoction
Palmarosa	<i>Cymbopogon martinii</i>	Partie aérienne	H.E.

Piment de Cayenne	<i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser et des variétés à petits fruits de <i>Capsicum frutescens</i> L., (utilisation sous forme d'oléorésine de piment de Cayenne)	Fruit mûr desséché	Oléorésine
Piment de Cayenne	<i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser et des variétés à petits fruits de <i>Capsicum frutescens</i> L.	Fruit	Extrait
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Partie aérienne	H.E.
Romarin à verbénone	<i>Rosmarinus officinalis</i> (sb, verbenone)	Partie aérienne	H.E.
Sarriette des montagnes	<i>Satureja montana</i>	Sommité fleurie séchée	H.E.
Sauge sclarée	<i>Salvia sclarea</i>	Tige fleurie, fraîche ou séchée	H.E.
Sureau	<i>Sambucus nigra</i>	Fleur séchée	
Temoe-lawacq	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (Temoe Lawack)	Rhizome	H.E.
Thym commun (à thymol)	<i>Thymus vulgaris</i> (<i>L. thymoliferum</i>)	Partie aérienne	H.E.
Thym d'Espagne	<i>Thymus zygis</i>	Sommité fleurie	H.E.
Thym doux à linalol	<i>Thymus vulgaris linaloferum</i>		H.E.
Thym du Maroc	<i>Thymus serpyloides</i>	Partie aérienne	H.E.
Thym saturéoïde	<i>Thymus satureioïdes</i>	Partie aérienne	H.E.

■ Liste des plantes d'intérêt avec un statut LMR et des restrictions d'usage

Nom commun de la plante	Nom latin	Partie concernée	Forme utilisée
Ail	<i>Allium sativum</i>	Bulbe	H.E.
Ail	<i>Allium sativum</i>	Bulbe	Extrait
Ail	<i>Allium sativum</i>	Bulbe	Jus frais
Armoise	<i>Artemisia vulgaris</i>	Feuille, sommité fleurie	
Arnica	<i>Arnica montana</i>	Capitule	Teinture
Chardon-Marie	<i>Silybum marianum</i>	Feuille, fruit	

Consoude	<i>Symphytum officinale</i>	Feuille	Extrait
Cyprès	<i>Cupressus sempervirens</i>	Rameau	H.E.
Echinacée	<i>Echinacea purpurea</i>	Partie aérienne, plante entière	Jus frais / extrait
Epinette noire	<i>Picea mariana</i>	Aiguille	H.E.
Estragon	<i>Artemisia dracunculus</i>	Partie aérienne	H.E.
Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i>	Feuille	Extrait
Giroflier	<i>Eugenia caryophyllus</i>	Bouton floral séché = clou de girofle	H.E.
Harpagophytum ou Harpagophytum	<i>Harpagophytum procumbens et H. zeyeri</i>	Rhizome	Extrait
Lavande	<i>Lavandula angustifolia</i>	Fleur, sommité fleurie	H.E.
Lavandin super	<i>Lavandula hybrida clone super</i>		H.E.
Niaouli	<i>Melaleuca viridiflora</i>		H.E.
Niaouli type cinéole	<i>Si espèce: Melaleuca quinquenervia</i>	Jeune rameau feuillé	H.E.
Oignon	<i>Allium cepa</i>	Bulbe	Extrait
Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora ct cineole</i>	Feuille	H.E.
Solidage Verge d'or	<i>Solidago virgaurea</i>	Partie aérienne	En vert ou après fauche

■ Liste des plantes d'intérêt sans statut LMR

Nom commun de la plante	Nom latin	Partie concernée	Forme utilisée
Andrographis	<i>Andrographis paniculata</i>	Partie aérienne	Extrait
Artichaut	<i>Cynara sp</i>	Feuille	Extrait
Bardane (grande)	<i>Arctium lappa</i>	Racine	Décoction
Basilic	<i>Ocimum sp</i>	Partie aérienne	H.E.
Cardamome	<i>Elettaria cardamomum</i>	Fruit	H.E.
Carotte	<i>Daucus carota</i>	Semence ou plante grainée	H.E.
Ciste cotonneux	<i>Cistus albidus</i>		H.E.
Ciste ladanifère	<i>Cistus ladaniferus</i> CT pinène	Rameau feuillé	H.E.
Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Graîne mûre	
Fougère mâle	<i>Dryopteris filix-mas</i>		
Frêne	<i>Fraxinus</i>	Feuille	
Gaulthérie couchée	<i>Gaultheria procumbens</i>	Feuille	H.E.

Géranium bourbon	<i>Pelargonium asperum</i>		H.E.
Gingembre	<i>Zingiber officinalis</i>		H.E.
Grenadier	<i>Punica granatum</i>	Fruit	
Hélichryse italienne	<i>Helichrysum italicum</i>		H.E.
Litsée	<i>Litsea cubeba</i>	Partie aérienne	H.E.
Litsée citronnée	<i>Litsea citrata</i>		H.E.
Livèche	<i>Levisticum officinale</i>	Racine	H.E.
Macleaya	<i>Macleaya cordata</i>		Extrait
Manuka	<i>Leptospermum scoparium</i>	Partie aérienne	H.E.
Mélaleuca, Tea tree	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Feuille	H.E.
Noyer	<i>Juglans regia</i>	Feuille	
Origan	<i>Origanum vulgare ou Origanum compactum</i>	Partie aérienne	H.E.
Pin		Rameau	
Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i>	Feuille et rameau frais	H.E.
Pissenlit	<i>Taraxacum officinale</i>	Partie aérienne et racine	
Poivre	<i>Piper nigrum</i>	Fruit	Extrait
Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i>	Partie aérienne	Extrait
Pueraria lobata	<i>Pueraria lobata, Pueraria montana var. lobata</i>	Liane	
Ravensare anisé	<i>Ravensara anisata</i>	Ecorce	H.E.
Reine-des-prés	<i>Spirea ulmaria</i>	Fleur, sommité fleurie	Extrait
Sainfoin	<i>Onobrychis viciifoliae</i>	Partie aérienne	Poudre/ extrait
Sanguinaire du Canada	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Rhizome	Extrait
Saule	<i>Salix</i>	Ecorce	Extrait
Serpolet	<i>Thymus serpyllum</i>	Partie aérienne fleurie séchée, entière ou fragmentée	
Tanaïsie	<i>Tanacetum vulgare</i>		En vert ou après fauche
Thé vert	<i>Camellia sinensis</i>	Feuille	
Yucca	<i>Yucca schidigera</i>	Partie aérienne	Extrait

Annexe 5 : Liste des plantes, préparations de plantes et molécules d'origine végétale inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010

Les substances « plantes » inscrites au tableau 1 (usage autorisé) sont présentées ci-dessous par ordre alphabétique.

Ces données sont extraites du tableau 1 publié dans le règlement (UE) n°37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

N = 125

124 avec « aucune LMR requise » dont 1 avec une DJA

1 avec des LMR chiffrées (Isoeugenol)

21 huiles essentielles

41 substances pour usage homéopathique

3 pour usage en tant qu'excipient

Substance pharmacologiquement active	Espèce animale	Autres dispositions
Additifs alimentaires (substances avec un nombre E valide autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine)	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement les substances autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine, à l'exception des conservateurs énumérés à l'annexe III, partie C, de la directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil
<i>Adonis vernalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Agnus castus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Allanthus altissima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Allium cepa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Aloe vera</i> gel et extrait des feuilles entières d' <i>Aloevera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement

Aloès, des Barbades (aloès ordinaire) et du Cap, leur extrait à sec standardisé et les préparations de celui-ci	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Angelicae radix aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Anisi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Anisi stellati fructus</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Apocynum cannabinum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent Uniquement à usage oral
<i>Aqua levici</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques
<i>Arnica montana (arnicae flos et arnicae planta tota)</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Arnicae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Artemisia abrotanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Atropa belladonna</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Balsamum peruvianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Bellis perennis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à

		des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Bromelaïne	Porcins	NÉANT
<i>Boldo folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Calendula officinalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Calendulae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Camphora</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
Camphre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Usage externe uniquement
<i>Capsici fructus acer</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cardiospermum halicacabum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

<i>Carlinae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Carvi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Caryophylli aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Centellae asiatica extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Chrysanthemi cinerariifolii flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À usage local uniquement DJA = 46 µg/kg
<i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Cinchonae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi cassiae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi cassiae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Citri aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Citronellae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Condurango cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Convallaria majalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour utilisation dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Coriandri aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Crataegus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Cupressi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Echinacea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci. Pour usage topique uniquement. Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à

		des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix.
<i>Echinacea purpurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Eucalypti aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Eucalyptol	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Eucalyptus globulus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Euphrasia officinalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Extrait d'absinthe	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait de cardamone	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait semi-solide purifié de <i>Humulus lupulus L.</i> contenant approximativement 48% de bêta-acides (tels que des sels de potassium)	Abeilles	NÉANT

Extrait de pyrèdre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Foeniculi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Frangulae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Gentianae radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Ginkgo biloba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Ginseng</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Ginseng</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement

<i>Harpagophytum procumbens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Harunga madagascariensis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Hippocastani semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hyperici oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hypericum perforatumⁱ</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Isoeugenol	Poisson	Muscle + peau = 6000 µg/kg DJA = 7,5 µg/kg
<i>Jecoris oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Juniperi fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lachnanthes tinctoria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à

		des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Lauri folii aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lauri fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lavandulae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Lectine extraite des haricots rouges (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Porcins	Uniquement par VO
<i>Lespedeza capitata</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lobaria pulmonaria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Majoranae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricaria recutita</i> et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricariae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Medicago sativa extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Melissae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Melissae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae arvensis aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae piperitae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Menthol	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Millefolii herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Myristicae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À n'utiliser que sur l'animal nouveau-né
<i>Okoubaka aubrevillei</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Phytolacca americana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille

<i>Piceae turiones recentes extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement à usage oral
Polyoxyle-huile de ricin avec 30 à 40 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Polyoxyle-huile de ricin hydrogénée avec 40 à 60 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Produits d'oxydation de <i>Terebinthinae oleum</i>	Bovins, ovins, caprins, porcins	NÉANT
<i>Prunus laucerasus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Quercus cortex</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rhei radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Ricini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
<i>Rosmarini aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rosmarini folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Ruscus aculeatus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement

<i>Ruta graveolens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
		Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Salviae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Sambuci flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Saponines de quillaia</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Selenicereus grandiflorus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Serenoa repens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Silybum marianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

<i>Sinapis nigrae semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Solidago virgaurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Strychni semen</i>	Bovins, ovins, caprins	Jusqu'à l'équivalent de 0,1 mg/kg p.c. de strychnine par VO uniquement
<i>Symphyti radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage topique sur peau saine
<i>Syzygium cumini</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Terebinthinae aetheroleum* rectificatum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Terebinthinae laricina</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Thuja occidentalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Thymi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Thymol	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Tiliae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Turnera diffusa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Urginea maritima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
		Uniquement à usage oral
<i>Urticae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Virola sebifera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Viscum album</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

Annexe 6 : La « cascade thérapeutique »

La directive 2001/82/EC modifiée par la directive 2004/28/EC permet et encadre un usage hors AMM. La transposition française est donnée par l'article L5143-4 du CSP qui précise que le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée dans l'AMM.

De plus, l'article L5143-4 du CSP précise que lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent être du nombre de celles qui figurent dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n°37/2010.

Le recours au principe de la « cascade thérapeutique » nécessite de s'assurer au préalable de plusieurs éléments :

- 3) Le vétérinaire doit s'assurer de l'absence de médicament autorisé (AMM, ATU ou autorisation d'importation) approprié et disponible (arrêt de commercialisation par le titulaire ou problème d'approvisionnement par le titulaire),
- 4) Pour un usage chez les animaux producteurs de denrées, le vétérinaire doit :
 - S'assurer que la substance est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, ou la substance doit être inscrite sur la liste des substances essentielles destinées aux équidés¹⁰⁵
 - Fixer un temps d'attente au moins égal au temps d'attente forfaitaire (Annexe 7).

Selon le nouveau règlement (UE) n°2019/6, le principe de la « cascade thérapeutique » est décrit dans les articles 112 à 115

L'article 112 concerne les espèces animales non productrices de denrées.

Médicaments vétérinaires autorisés dans l'Etat membre ou un autre Etat membre
pour la même indication ou pour une autre
pour la même espèce ou une autre

Médicaments humains

Préparation extemporanée

Possibilité d'utiliser un Médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour même indication et même espèces

Cas des équidés déclarés comme n'étant pas destinés à l'abattage pour la consommation humaine

L'article 113 concerne les espèces animales terrestres productrices de denrées

Médicaments vétérinaires autorisés dans l'Etat Membre ou un autre Etat Membre
pour la même indication ou pour une autre

¹⁰⁵ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-AMM-Substances-actives-equides-20310415.pdf>

pour la même espèce ou une autre espèce terrestre productrice de denrées

Médicaments vétérinaires autorisés dans l'Etat membre ou un autre Etat membre

pour la même indication

pour une espèce animale non productrice de denrées

Médicaments humains

Préparation extemporanée

Possibilité d'utiliser un médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour même indication et même espèces

Pas recours à un médicament vétérinaire autorisé pour des espèces aquatiques productrices de denrées

La SA doit être inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

L'article 114 concerne les espèces aquatiques productrices e denrées

Médicaments vétérinaires autorisés dans l'Etat Membre ou un autre Etat Membre

pour la même indication ou pour une autre

pour la même espèce ou une autre espèce aquatiques productrice de denrées

Médicaments vétérinaires autorisés dans l'Etat Membre ou un autre Etat Membre

pour une espèce animale terrestre productrice de denrées

Médicaments humains

Préparation extemporanée

Possibilité d'utiliser un Médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour même indication et même espèce

La SA doit être inscrite sur une liste.

L'article 115 concerne les temps d'attente forfaitaires

Annexe 7 : Temps d'attente forfaitaires

Il s'agit des temps d'attente à appliquer lors du recours à la « cascade thérapeutique » qui permet l'utilisation d'un médicament hors AMM dans le cas où aucun médicament approprié n'est disponible. Il s'agit de l'article L.5143-4 du CSP.

Selon la directive (CE) 2001/82 modifiée par la directive (CE) 2004/28, les temps d'attente forfaitaires à appliquer sont les suivants :

Viande et abats

Mammifères & volailles ≥ 28 jours

Poissons ≥ 500 degrés.jours

Chevaux ≥ 6 mois

Lait ≥ 7 jours

Œuf ≥ 7 jours

Ceux-ci sont modifiés dans le règlement (UE) n°2019/6 qui sera en application dès le 28 janvier 2022. Les articles 112 à 115 décrivent l'utilisation de médicament en dehors des termes de l'AMM. Les temps d'attente forfaitaire à appliquer sont les suivants,

Temps d'attente « viande & abats » mammifères/volaille/gibier d'élevage à plumes

Temps d'attente « viande et abats » le plus long x 1.5

28 jours si médicaments autorisés pour espèces non productrices de denrée alimentaire

1 jours si temps d'attente nul si espèces taxonomiques différentes

Temps d'attente « lait »

Temps d'attente « lait » le plus long x 1.5

7 jours si médicaments autorisés pour espèces non productrices de denrée alimentaire

1 jours si temps d'attente nul

Temps d'attente « œuf »

Temps d'attente « œuf » le plus long x 1.5

10 jours si médicaments autorisés pour espèces non productrices de denrées alimentaires

Temps d'attente « viande » espèces aquatiques

Temps d'attente « viande et abats » le plus long x 1.5

25 degrés.jours si temps d'attente nul

Temps d'attente « viande et abats » le plus long x 50 si espèce terrestre (mais < 500 degrés.jours)

500 degrés.jours si médicaments autorisés pour espèces non productrices de denrée alimentaire

Temps d'attente « viande et abats » des équidés : 6 mois

Annexe 8 : Liste des plantes, préparations de plantes et molécules d'origine végétale inscrites à l'annexe IV du règlement n°396/2005 (Novembre 2020)

Carvone

Equisetum arvense L.

Extrait d'arbre à thé

FEN 560 (également appelé fenugrec ou poudre de fenugrec)

Extrait d'ail

Géraniol

Laminarine

Poudre de grains de moutarde

Huile d'oignon

Huile d'orange

Poivre

Citronellol

Huile de clou de girofle, Eugenol

Huile de colza

Huile de menthe

Salix spp. *cortex*

Extraits d'algues

Huile de tournesol

Thymol

Urtica spp.

Annexe 9 : Liste des produits biocides inscrits à l'annexe I du règlement n°528/2012

Acétate de (*Z,E*)-tétradéca-9,12-diényle

Acétate de sodium

Acide (+)-tartrique

Acide acétique

Acide ascorbique

Acide citrique

Acide lactique

Acide propionique

Baculovirus

Bentonite

Benzoate de sodium

Citronellal

D-fructose

Dioxyde de carbone

Huile de lavande

Huile de lin

Huile de menthe

Jus de pomme concentré

Miel

Nitrogène

Oct-1-en-3-ol

Œufs en poudre

Phéromones des mites de vêtements

Saccharomyces cerevisiae

Sulfate de fer

Vinaigre

Annexe 10 : Suivi des actualisations du rapport

Notes



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — [@Ansese_fr](https://twitter.com/Ansese_fr)