

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 02 juillet 2024

AVIS

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

**relatif à la teneur résiduelle en cannabidiol présente dans les denrées
alimentaires à base de chanvre bénéficiant d'un historique de consommation**
Partie 1 : les graines et produits dérivés

L'Anses a été saisie le 25 mars 2024 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise portant sur la teneur résiduelle en cannabidiol (CBD) dans les denrées alimentaires à base de chanvre bénéficiant d'un historique de consommation. Cet avis constitue la première partie de la réponse à la saisine et porte sur les graines de chanvre et les produits dérivés.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Le cannabidiol (CBD), un des cannabinoïdes faisant partie des constituants de la plante de chanvre, *Cannabis sativa* L., est soumis au règlement (UE) 2015/2283 relatif aux nouveaux aliments et fait à ce jour l'objet d'un examen au niveau communautaire. Dans l'attente des conclusions de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa), la commercialisation et la consommation d'aliments contenant du CBD sont interdites. En revanche, compte tenu de leur historique de consommation en Europe avant mai 1997, date de référence selon le règlement susvisé pour identifier les nouveaux aliments, les graines et les produits dérivés des graines de chanvre ainsi que les infusions aqueuses de feuilles de chanvre ne sont pas considérés comme des nouveaux aliments et peuvent donc être mis sur le marché en tant que denrées alimentaires. Or, ces denrées peuvent contenir des traces résiduelles de CBD.

Dans ce contexte, la DGAL a saisi l'Anses afin de :

- confirmer que les graines de chanvre (*Cannabis sativa* L.) ne contiennent pas intrinsèquement de CBD ou, à défaut, préciser quelle serait la teneur en CBD qui pourrait être considérée comme naturelle dans les graines ;
- indiquer quelle serait la teneur résiduelle possible dans les graines et les denrées alimentaires issues des graines, notamment les huiles, compte tenu des procédés de

production (récolte des graines, transformation de celles-ci pour en faire divers produits alimentaires, etc.) ;

- indiquer de la même façon, dans le cas des infusions aqueuses de feuilles, quelle serait la teneur naturelle de la feuille en CBD ainsi que la teneur résiduelle possible du fait des procédés de production.

Le présent avis constitue la réponse aux deux premières questions concernant les graines de chanvre et les produits dérivés. La troisième question sera traitée dans une seconde partie d'avis.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

Cette première partie de l'avis fondé sur une expertise interne consiste en une revue bibliographique afin d'identifier les teneurs usuelles en CBD dans les graines et les produits dérivés. Un expert en pharmacognosie a été nommé pour mener ce travail de sélection et d'analyse de la littérature.

La recherche de publications rapportant des dosages en CBD dans des échantillons de graines et de produits dérivés a été conduite sur deux bases de données bibliographiques, PubMed et Google Scholar en appliquant l'équation de recherche suivante : "THC¹" Or "CBD" Or "Cannabis" Or "Hemp" And "seed" Or "oil" Or "Flour" And "Composition" Or "Determination" Or "Analysis" Or "Chromatography". A partir des résultats de cette recherche, une sélection des articles par la lecture des résumés ou par la lecture du texte intégral a été réalisée par l'expert rapporteur. En complément de cette recherche bibliographique, les publications de l'Efsa et de l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs dans Drug addiction) relatives au CBD ont été analysées par l'expert rapporteur.

Dans chaque publication, le maximum ou le 95^e centile (lorsque la distribution le permet) des teneurs mesurées est retenu pour chaque matrice analysée (graine, farine, huile).

Les résultats de cette revue bibliographique ont été présentés au groupe de travail « Plantes » le 16 mai 2024.

Dans le présent avis, le terme « huile » désigne exclusivement l'huile extraite des graines de chanvre et exclut les « huiles CBD » correspondant à des matrices huileuses dans lesquelles sont incorporés le CBD ou des extraits riches en cannabinoïdes.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Le CBD dans les graines de chanvre et les produits dérivés

La graine (akène) du chanvre (*Cannabis sativa* L.), usuellement désignée comme « chènevis », ne produit ni ne stocke de cannabinoïdes (Marks *et al.* 2009; Sirikantaramas *et al.* 2005; EMCDDA 2018; Onofri, de Meijer et Mandolino 2015; Staginuss, Zörntlein et de Meijer 2014).

En revanche, la cosse de la graine est susceptible de recevoir des cannabinoïdes contenus dans les poils (trichomes) des bractées (feuilles situées à la base des fleurs), notamment par

¹ THC : tétrahydrocannabinol

le CBD, et son analogue et précurseur, l'acide cannabidiolique (CBDA) (Citti *et al.* 2018; Escrivá *et al.* 2017).

Les cannabinoïdes sont lipophiles (EFSA 2015)² et les dépôts résiduels sur la graine peuvent occasionner la présence de ces molécules dans l'huile extraite par pression. Le CBD peut ainsi être considéré comme une impureté résiduelle dans les graines mais aussi dans l'huile qui en est extraite, ou dans les produits alimentaires qui en sont dérivés. Il peut ainsi être retrouvé dans les tourteaux (et la farine obtenue à partir du broyage de ceux-ci) issus des graines, destinés à la consommation alimentaire, humaine ou animale.

La production d'huile implique une étape d'écossage mécanique de la graine et une étape de nettoyage (Ross *et al.* 2000; EFSA 2015). Ces étapes tendent à diminuer le risque de transfert de CBD, sans cependant l'exclure. Des dosages montrent que le lavage des graines avec des solvants apolaires élimine largement les cannabinoïdes (teneur résiduelle de 2 à 9 % de la teneur initiale après trois lavages). En l'absence d'ajouts volontaires, les échantillons d'huile les plus concentrés en cannabinoïdes du marché proviennent donc d'un traitement inadéquat de la matière première avant pression (Callaway *et al.* 1997).

3.2. Les teneurs en CBD dans les graines et les produits dérivés rapportées dans la littérature

Les cannabinoïdes existent à l'état naturel sous forme dite « acide ». Le traitement thermique induit une décarboxylation des molécules biosynthétisées par la plante, transformant le CBDA en CBD. Deux méthodes analytiques sont rapportées dans la littérature : chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP). Le dosage par CPG réglementaire induit la décarboxylation, contrairement à l'analyse en CLHP. Pour cette deuxième méthode, une décarboxylation par chauffage est fréquemment réalisée avant l'analyse en CLHP (analyses d'huiles de chanvre, en particulier).

Les teneurs en CBD présentées ici correspondant à des teneurs en CBD total (CBD+CBDA). Elles sont exprimées en rapport massique (m/m : masse par unité de masse) par rapport à la matière sèche (soit en ppm ou mg/kg). Pour les huiles, les auteurs expriment parfois des teneurs masse/volume (m/v : masse par unité de volume). Des conversions m/m sont alors calculées en prenant en compte une densité conventionnelle de 0,9 pour l'huile de chanvre car elle est comprise entre 0,83 et 0,95.

Les teneurs en CBD mesurées dans différents produits alimentaires (graines, graines avec cosse, farine et huile) dans le cadre d'une étude (Lachenmeier *et al.* 2004) sont présentées dans le tableau 1.

² **CBD** : Insoluble dans l'eau (0,0122 mg/L à 25 °C), mais soluble dans les solvants organiques (polaires : méthanol, éthanol ; apolaires : di-éthyl éther, benzène, chloroforme) (EFSA 2015) ; LogP 6,5 (source : PubChem).

CBDA : insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques, dont solvants apolaires (LogP : 6,6 ; source : PubChem ; LogP estimé 7,87 ; pKa 3,5 ; source : https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB71365125.htm)

**Tableau 1 : Teneurs en CBD total dans différentes matrices issues de graines de *Cannabis sativa* L.*
(Lachenmeier *et al.* 2004)**

	Teneur en CBD total ³ (en mg/kg)
Graines (n=2)	0,46 ; 0,95
Graines avec cosse (n = 2)	4,89 ; 33,81
Farine (n=1)	11,06
Huile (n = 3)	2,95 ; 6,47 ; 23,10

* Les variétés ne sont pas précisées.

Dans un deuxième article, les teneurs en CBD dans des huiles d'origines diverses, obtenues par pression à froid et vendues en vrac sur le marché américain à destination de l'alimentation humaine ou à visée cosmétique (35 échantillons) ont été mesurées⁴ (ElSohly *et al.* 2020). Elles sont comprises entre moins d'1 mg/kg et 28,3 mg/kg⁵.

Dans un troisième article, les teneurs en CBD ont été mesurées dans sept huiles de chanvre du commerce alimentaire japonais (variétés non précisées) (Kitamura *et al.* 2020)³. Six échantillons titrent entre 2 et 20 µg/mL, soit environ 2,2 à 22 mg/kg. Dans l'une des huiles, le CBD n'a pas été détecté.

Dans un quatrième article, les teneurs en CBD dans des produits alimentaires du marché coréen (origines variées) sont les suivantes (Jang *et al.* 2020)³ :

- graines (n = 77) : 0,32 à 25,55 mg/kg (moyenne : 7,19 mg/kg) ;
- huiles (n = 11) : 6,66 à 63,40 µg/mL soit 7,4 à 70,4 mg/kg (moyenne : 31,26 µg/mL, soit 34,7 mg/kg).

Par manque d'informations, il demeure une incertitude quant à l'ajout frauduleux de CBD. Il a néanmoins été considéré que ces valeurs peuvent toutefois être considérées dans la perspective de l'élaboration d'une valeur de gestion. Les distributions des teneurs en CBD dans les graines et les huiles sont présentées en annexe 1.

Dans le rapport de l'Efsa sur l'évaluation de l'exposition au THC (EFSA 2020), sur 650 résultats analytiques issus des États membres portant sur différents produits issus du chanvre (graines, farine et huile), 91 correspondent à des teneurs en CBD⁶ :

- pour 54 échantillons de graines, la teneur médiane est de 0,107 mg/kg (95^e centile à 22 mg/kg ; maximum à 4447 mg/kg⁷) ;
- pour 20 échantillons de farine de chanvre, la teneur médiane est de 2,6 mg/kg (95^e centile à 48,1 mg/kg ; maximum à 83,4 mg/kg) ;
- pour les 17 échantillons d'huile de chanvre, la teneur médiane est de 5,9 mg/kg (maximum à 75 mg/kg).

³ Deux méthodes de traitement d'échantillon – avec ou sans extraction en phase solide – sont présentées. Les résultats sont sensiblement identiques, et seules les valeurs les plus élevées sont rapportées ici. Dosage GC-MS (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse)

⁴ Dosage GC-MS, avec validation

⁵ Au regard de la valeur de la limite de détection (LOD) de 1 µg/g, exprimée sur la masse du produit dosé, les valeurs exprimées en % (m/m) sont erronées, en raison d'une erreur de calcul des valeurs exprimées en %.

⁶ dans le scénario assignant les valeurs des limites de détection ou de quantification aux valeurs inférieures à ces limites respectives

⁷ Valeur jugée aberrante

Le Tableau 2 récapitule les valeurs considérées pour établir le seuil technique correspondant à un transfert fortuit. Il s'agit du maximum ou du 95^e centile (lorsque la distribution le permet) des teneurs mesurées pour chaque matrice analysée (graine, farine, huile).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des teneurs retenues dans la littérature (exprimées en mg/kg)

	Lachenmeier, 2004	Kitamura, 2020	Jang, 2020	Efsa, 2020
Graine	0,95 n = 2		25,55 n = 77	22 n = 54
Graine avec cosse	33,81 n = 2			
Farine	11,06 n = 1			48,1 n = 20
Huile	23,10 n = 3	22 n = 7	70,4 n = 11	75 n = 17

3.3. Conclusion de l'Agence relative aux graines et aux produits dérivés

La graine de chanvre ne produit ni ne stocke de cannabinoïdes dans *Cannabis sativa* L. : elle n'est donc pas censée contenir de CBD. Indépendamment de situations résultant d'un ajout volontaire, du CBD et du CBDA peuvent néanmoins être présents par un transfert vers la cosse et les graines qu'elle renferme, en provenance d'autres parties du chanvre contenant ces cannabinoïdes. Un nettoyage et un processus d'écossage approprié des graines avant transformation alimentaire et commercialisation permettent néanmoins de limiter ces transferts.

Au regard des données de la littérature et sans préjuger des éventuelles teneurs en THC, il est envisageable de proposer un seuil technique au-delà duquel la teneur en CBD total ne peut être considérée comme issue d'un transfert involontaire.

La teneur en CBD la plus élevée identifiée dans la littérature, abstraction faite d'une valeur aberrante, est de 83 ppm. Considérant que la valeur au 95^e centile la plus élevée, parmi celles obtenues dans des échantillons d'huiles, de graines ou de farine de chanvre, est de 75 ppm. Il apparaît pragmatique de fixer une limite fondée sur le 95^e centile augmenté d'une marge tenant compte des effectifs limités d'échantillons analysés et permettant de couvrir une partie au moins des échantillons se situant au-delà du 95^e centile, dont la forte teneur en CBD résulterait encore d'un transfert involontaire. Cette marge d'incertitude se traduit par un arrondi à la centaine supérieure. Ainsi l'Anses recommande d'utiliser **un seuil unique de 100 ppm de CBD (mg/kg) applicable aux graines et aux produits en dérivant (huiles, farines)**. Cela correspond à 0,01 % de CBD (m/m).

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

CBD, cannabidiol, *Cannabis sativa* L., graines de chanvre, huiles de chanvre

CBD, cannabidiol, *Cannabis sativa* L., hemp seeds, hemp oils

BIBLIOGRAPHIE

- Callaway, J. C., R. A. Weeks, L. P. Raymon, H. C. Walls et W. L. Hearn. 1997. "A Positive THC Urinalysis From Hemp (*Cannabis*) Seed Oil." *Journal of Analytical Toxicology* 21 (4): 319-320. <https://doi.org/10.1093/jat/21.4.319>.
- Citti, C., B. Pacchetti, M. A. Vandelli, F. Forni et G. Cannazza. 2018. "Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA)." *J Pharm Biomed Anal* 149: 532-540. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.044>.
- EFSA. 2015. "Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin." *EFSA Journal* 13 (6): 4141. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4141>.
- EFSA. 2020. "Acute human exposure assessment to tetrahydrocannabinol ($\Delta(9)$ -THC)." *Efsa j* 18 (1): e05953. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5953>.
- EISohly, M. A., T. P. Murphy, I. Khan, L. W. Walker et W. Gul. 2020. "Analysis of Cannabidiol, $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol, and Their Acids in CBD Oil/Hemp Oil Products." *Med Cannabis Cannabinoids* 3 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1159/000509550>.
- EMCDDA. 2018. *Cannabis legislation in Europe – An overview*. Publications Office of the European Union.
- Escrivá, Ú, M. J. Andrés-Costa, V. Andreu et Y. Picó. 2017. "Analysis of cannabinoids by liquid chromatography-mass spectrometry in milk, liver and hemp seed to ensure food safety." *Food Chem* 228: 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.128>.
- Jang, Eunyong, Hyojeong Kim, Seojeong Jang, Jaesin Lee, Seungkyung Baeck, Sanghwan In, Eunmi Kim, Yong-ung Kim et Eunyong Han. 2020. "Concentrations of THC, CBD, and CBN in commercial hemp seeds and hempseed oil sold in Korea." *Forensic Science International* 306: 110064. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.110064>.
- Kitamura, M., Y. Kiba, R. Suzuki, N. Tomida, A. Uwaya, F. Isami et S. Deng. 2020. "Cannabidiol Content and In Vitro Biological Activities of Commercial Cannabidiol Oils and Hemp Seed Oils." *Medicines (Basel)* 7 (9). <https://doi.org/10.3390/medicines7090057>.
- Lachenmeier, D. W., L. Kroener, F. Musshoff et B. Madea. 2004. "Determination of cannabinoids in hemp food products by use of headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry." *Anal Bioanal Chem* 378 (1): 183-9. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2268-4>.
- Marks, M. D., L. Tian, J. P. Wenger, S. N. Omburo, W. Soto-Fuentes, J. He, D. R. Gang, G. D. Weiblen et R. A. Dixon. 2009. "Identification of candidate genes affecting $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa*." *J Exp Bot* 60 (13): 3715-26. <https://doi.org/10.1093/jxb/erp210>.

- Onofri, C., E. P. M. de Meijer et G. Mandolino. 2015. "Sequence heterogeneity of cannabidiolic- and tetrahydrocannabinolic acid-synthase in *Cannabis sativa* L. and its relationship with chemical phenotype." *Phytochemistry* 116: 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.03.006>.
- Ross, S. A., Z. Mehmedic, T. P. Murphy et M. A. Elsohly. 2000. "GC-MS analysis of the total delta9-THC content of both drug- and fiber-type cannabis seeds." *J Anal Toxicol* 24 (8): 715-7. <https://doi.org/10.1093/jat/24.8.715>.
- Sirikantaramas, S., F. Taura, Y. Tanaka, Y. Ishikawa, S. Morimoto et Y. Shoyama. 2005. "Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes." *Plant Cell Physiol* 46 (9): 1578-82. <https://doi.org/10.1093/pcp/pci166>.
- Staginnus, C., S. Zörntlein et E. de Meijer. 2014. "A PCR marker linked to a THCA synthase polymorphism is a reliable tool to discriminate potentially THC-rich plants of *Cannabis sativa* L." *J Forensic Sci* 59 (4): 919-26. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12448>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis relatif à la teneur résiduelle en cannabidiol présente dans les denrées alimentaires à base de chanvre bénéficiant d'un historique de consommation. (saisine 2024-SA-0040). Maisons-Alfort : Anses, 9 p.

ANNEXE 1 : DISTRIBUTION (%) DES ECHANTILLONS EN FONCTION DE LEUR TENEUR EN CBD (JANG *ET AL.* 2020)

La Figure 1 et la Figure 2 présentent respectivement les distributions des teneurs en CBD dans les graines et dans les huiles. Dans cette publication, les valeurs individuelles des échantillons ne sont pas détaillées.

Figure 1 : distribution des teneurs en CBD dans les graines (n=77 échantillons) (Jang *et al.* 2020)

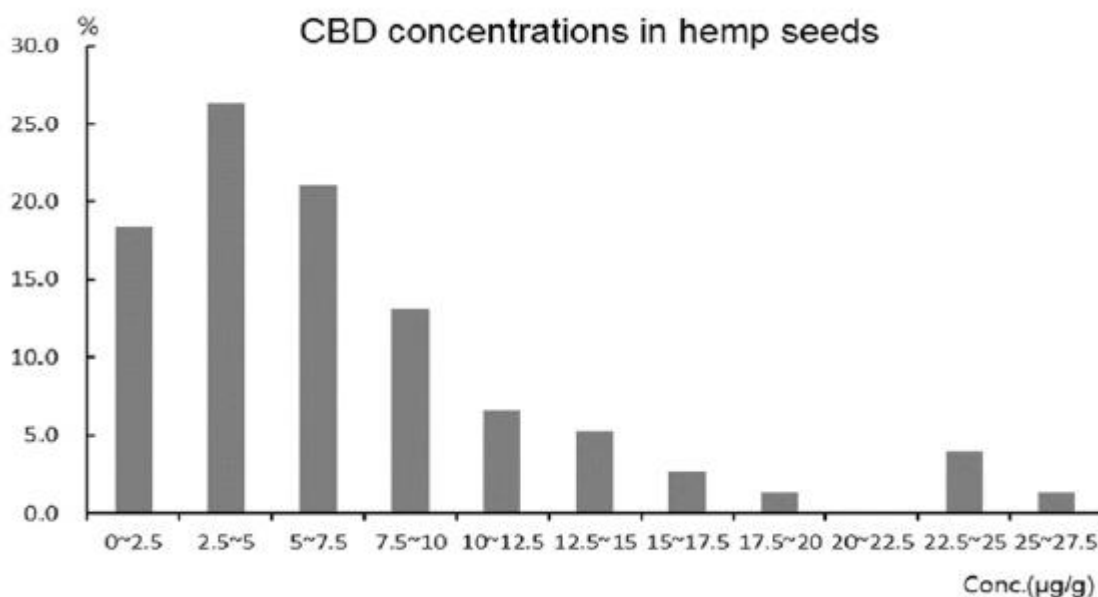
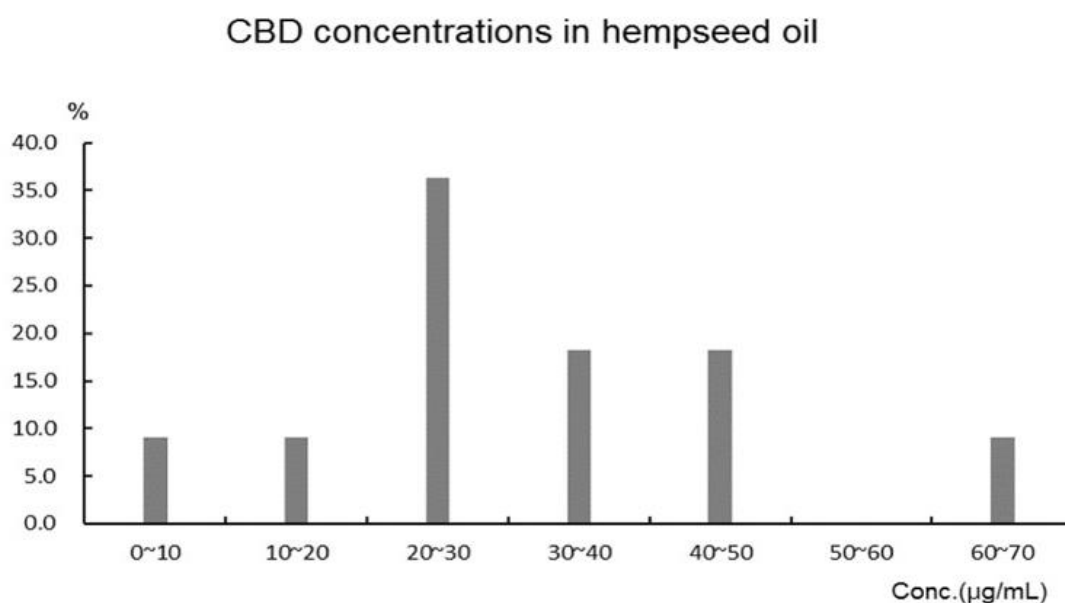


Figure 2 : distribution des teneurs en CBD dans les huiles (n=11 échantillons) (Jang *et al.* 2020)



ANNEXE 2 : DISTRIBUTION DES TENEURS EN CBD DANS LES PRODUITS ALIMENTAIRES ANALYSES (EFSA 2020)

Le Tableau 3 présente les teneurs en CBD dans l'huile, les graines et la farine issus du rapport de l'Efsa (EFSA 2020).

Tableau 3 : Extraction des données de la table A8 (EFSA 2020) concernant les teneurs en CBD dans l'huile, les graines et la farine (borne supérieure), exprimées en µg/kg

	n	Left-Censored	UB_Min	UB_Q1	UB_Mean	UB_Median	UB_Q3	UB_P90	UB_P95	UB_Max
Huile	17	6%	17	1200	17728	5900	29400	43000	75000	75000
Farine	20	5%	17	237	7903	2610	7835	12685	48140	83410
Graines	54	6%	0	40	123808	107,5	1400	4140	22000	4447000

Légende :

Left-censored : pourcentage de valeurs censurées à gauche de la distribution car inférieures aux limites de détection ou de quantification

UB (upper-bound = borne supérieure) : hypothèse haute correspondant au scénario assignant aux mesures inférieures aux limites de détection ou de quantification les valeurs de ces limites (Ex. si la limite de détection est de 1 ppm et la limite de quantification est de 3 ppm, toute mesure < 1 ppm se voit attribuer la valeur de 1 ppm et toute mesure comprise entre 1 et 3 ppm se voit attribuer la valeur de 3 ppm).

Q1 : premier quartile

Q2 : deuxième quartile

Q3 : troisième quartile