

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 décembre 2020

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

relatif à « l'utilisation d'huiles essentielles de *Melaleuca* dans la composition des compléments alimentaires »¹

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 a été saisie le 12 avril 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : la DGCCRF sollicite l'avis de l'Anses sur la dangerosité des huiles essentielles de *Melaleuca* et sur les conditions les plus à même de garantir la sécurité d'emploi dans les compléments alimentaires de ces huiles essentielles.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'utilisation des compléments alimentaires en France est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006² qui décrit dans son article 16 le principe de reconnaissance mutuelle, permettant la déclaration de mise sur le marché d'un complément alimentaire fabriqué ou commercialisé dans un autre Etat-membre de la Communauté européenne.

Dans ce cadre, des demandes d'utilisation d'huiles essentielles de *Melaleuca* dans la composition de compléments alimentaires ont été déposées auprès des services compétents de la DGCCRF. En Italie, les huiles essentielles des espèces suivantes sont autorisées : *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *Melaleuca cajuputi* Powell, *Melaleuca leucadendra* (L.) L., *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn. La Belgique les interdit formellement depuis le mois de janvier 2017. Le groupe Belfrit³ a émis des réserves quant à l'usage oral de ces huiles essentielles, en dehors de l'usage connu en tant qu'arômes alimentaires (Conseil de l'Europe 1981). La monographie de l'Agence européenne des médicaments (EMA) contre-indique également l'usage oral de ces huiles

¹ Annule et remplace l'avis du 30 juillet 2020 (les modifications apportées au texte sont listées dans le tableau de l'annexe 9).

² Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

³ Groupe formé par la Belgique, la France et l'Italie dont l'objectif a été d'élaborer une liste commune de plantes employées dans les compléments alimentaires.

essentielles (EMA 2015). Ces réserves semblent résulter des atteintes neurologiques que peuvent provoquer ces huiles chez les jeunes enfants (ataxie, troubles moteurs, stupeur). Toutefois, les opérateurs commercialisant ces huiles essentielles font valoir que les doses impliquées dans les accidents sont très élevées (10 mL soit 9 g), loin des doses préconisées (100 mg) et relèvent de mésusages.

Au niveau de l'Efsa, le « compendium des espèces végétales » est une base de données recensant des plantes signalées pour contenir des substances d'origine naturelle préoccupantes pour la santé humaine lorsqu'elles sont présentes dans des aliments, dont les compléments alimentaires. Les huiles essentielles de *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel et *Melaleuca leucadendra* (L.) L. sont présentes dans cette liste avec trois substances préoccupantes identifiées : 1,8-cinéole, méthyleugénol et terpinèn-4-ol.

Dans ce contexte, la DGCCRF sollicite l'avis de l'Anses sur l'identification de la dangerosité des huiles essentielles de *Melaleuca* dans la composition de compléments alimentaires et les conditions d'emploi permettant de garantir la sécurité d'emploi au regard des dangers identifiés (lettre de saisine disponible en annexe 2).

Postérieurement à la saisine, en janvier 2019, la DGCCRF a publié une liste⁴ de plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles au sens de l'article 7 du décret n°2006-352. Cette liste n'a pas de valeur juridique, « les huiles essentielles traditionnellement utilisées, extraites à partir des plantes figurant dans cette liste, peuvent être employées dans les compléments alimentaires sous réserve qu'elles ne présentent pas de risque pour la santé des consommateurs ». Les espèces suivantes de *Melaleuca* apparaissent dans cette liste : *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *Melaleuca cajuputi* Powell, *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake et *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn. Cette liste n'apparaît pas en contradiction avec la saisine, puisqu'elle ne considère pas – au vu de la réserve – les plantes y figurant comme exemptes de risques.

Par ailleurs, le syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet) a mis à disposition deux listes répertoriant au total soixante-quatre huiles essentielles avec les doses journalières conseillées et les précautions d'emploi spécifiques associées⁵. Concernant l'huile essentielle de *Melaleuca*, le Synadiet a formulé des recommandations concernant deux espèces : *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel et *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake CT cinéole.

Le présent avis s'intéresse aux trois principales huiles essentielles issues des espèces de *Melaleuca* qui apparaissent dans la liste de la DGCCRF et qui peuvent être retrouvées dans la composition de compléments alimentaires : arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel), niaouli (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T.Blake) et cajeput (*Melaleuca cajuputi* Powell).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Plantes ». Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES « Nutrition Humaine » auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la pharmacognosie.

Les travaux se sont appuyés sur les rapports de deux experts du GT « Plantes » et sur les rapports de trois toxicologues du GT « Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en

⁴ Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles (version 1, janvier 2019) : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_HE_janvier2019.pdf (consultée le 22 février 2019).

⁵ Listes disponibles sur le site de Synadiet : <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/listes-synadiet-1-et-2-huiles-essentielles-doses> (consultée le 7 octobre 2019).

alimentation humaine » (GT Espa), nommés pour l'expertise des données toxicologiques. Ces travaux ont été présentés au CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, le 18 décembre 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 28 mai 2020 pour l'avis initial et le 19 novembre 2020 pour l'avis révisé.

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. L'analyse des liens d'intérêts déclarés a fait apparaître un lien pouvant induire un risque potentiel de conflit d'intérêt pour des experts. Ces experts n'ont pas participé à cette expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Le dispositif de Nutrivigilance de l'Anses a été sollicité afin d'analyser les effets indésirables en lien avec la consommation de produits contenant des huiles essentielles de *Melaleuca* dans les signalements déclarés en lien avec la consommation de compléments alimentaires, les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction des alertes et des vigilances sanitaires de l'Anses (DAVS), les informations des agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis, et les informations issues des analyses des données bibliographiques.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

L'analyse et les conclusions présentées ci-dessous synthétisent les rapports d'experts des rapporteurs du GT « Plantes » et du GT « Espa » et l'examen conduit par le CES « Nutrition humaine ».

3.1. Confusion sur les espèces de *Melaleuca*

Le genre *Melaleuca* comprend 290 espèces et 327 entités taxonomiques, en incluant les taxons infraspécifiques au nombre de 37.

L'extraction des huiles essentielles du feuillage de trois espèces (*M. alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *M. cajuputi* Powell et *M. quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake) est à la base du développement d'industries en Australie et ailleurs, et contribue significativement à plusieurs économies locales.

L'examen de la littérature actuelle relative aux huiles essentielles produites à partir de plantes du genre *Melaleuca* montre qu'il existe de nombreuses confusions probablement liées aux anciennes dénominations botaniques, aux noms vernaculaires anglophones, mais aussi à l'identification botanique du matériel végétal. Cette confusion est particulièrement importante pour le niaouli (*M. quinquenervia*) et pour le cajepout (*M. cajuputi*).

En Nouvelle-Calédonie et à Madagascar, le niaouli fut appelé jusqu'à très récemment, et par erreur, *Melaleuca viridiflora* Gaertn, peut-être pour le différencier du niaouli produit en Australie. Le niaouli présente par exemple une forte instabilité morphologique en Australie ou en Nouvelle-Calédonie (Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005). Cette confusion pourrait aussi être liée aux anciennes dénominations botaniques. Le niaouli a, en effet, été référencé dans les flores anciennes malgaches comme étant *Melaleuca leucodendron* L. (Perrier de la Bathie 1952). Cette variante orthographique de *Melaleuca leucadendra*, parfois utilisée, n'existe plus désormais car exclue du code international de la nomenclature botanique. Par ailleurs, dans leur étude sur la flore de Madagascar, Cabanis, Cabanis, et Chabouis (1970) ont noté la similitude « *Melaleuca viridiflora* Gaertn. - *Melaleuca leucadendron* Linn. ». Cette espèce a donc été répertoriée à Madagascar par ces mêmes auteurs (1970) tout comme en Nouvelle-Calédonie par Guillaumin (1948) sous le nom de *Melaleuca viridiflora* (Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005). Le niaouli malgache a ainsi été considéré dans le passé comme une simple variété d'autres espèces, notamment de *M. leucadendra* (L.) L. (variétés *albida*, *angustifolia*, *coriacea*) ou de *M. viridiflora* (variété *rubriflora*) et pour cette raison, ces noms d'espèces ont été incorrectement associés à la plante qui se trouve à Madagascar (Missouri Botanical Garden 2020). Plus récemment, certains auteurs ont réalisé une étude botanique

comparative poussée sur plusieurs échantillons de fleurs et de feuilles de niaouli de Nouvelle-Calédonie et de Madagascar, et ont montré que le niaouli malgache était bien l'espèce *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake (Schatz 2001, Ramanoelina 2003, Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005, Allorge-Boiteau 2008).

De la même manière, depuis les travaux de Blake (1968) puis de Craven et Barlow (1997), l'arbre dont on extrait l'huile essentielle de cajepout est identifié comme *Melaleuca cajuputi*. L'espèce a été pendant longtemps référencée comme *Melaleuca leucadendron*. La ressemblance des espèces de *Melaleuca* à larges feuilles, comme le cajepout (*M. cajuputi*), *M. leucadendra*, le niaouli (*M. quinquenervia*), ou *M. viridiflora* a été la source d'une grande confusion nomenclaturale. Or, ces espèces sont bien différentes.

Les premières études systématiques des *Melaleuca* par Blake (1968) puis par Craven et Barlow (1997) ont montré la nécessité de revoir le statut de plusieurs de ces espèces. L'ensemble des espèces litigieuses, caractérisées par des feuilles persistantes, odorantes et larges avec une écorce s'exfoliant en larges bandes a été rassemblé dans le « Complexe *Melaleuca leucadendra* ». Selon Craven (1999), il rassemble les quinze espèces suivantes : *Melaleuca arcana* Blake, *M. argentea* Fitzg., *M. cajuputi* Powell., *M. clarksonii* Barlow, *M. cornucopiae* Byrnes, *M. dealbata* Blake, *M. fluviatilis* Barlow, *M. lasiandra* Muell., *M. leucadendra* (L.) L., *M. nervosa* (Lindl.) Cheel, *M. quinquenervia* (Cav.) Blake, *M. saligna* Schauer, *M. sericea* (Byrnes), *M. stenostachya* Blake, *M. viridiflora* Sol.

En 1999, Craven a déterminé des critères de reconnaissance de trois espèces : *Melaleuca cajuputi*, *Melaleuca viridiflora* et *Melaleuca quinquenervia* en fonction de la taille de l'inflorescence et de la taille de l'hypanthium⁶ (Craven 1999).

Ces exemples illustrent la difficulté de dénomination que l'on peut rencontrer dans la littérature. Ils expliquent aussi qu'il est possible de trouver de l'huile essentielle de niaouli sous différentes dénominations latines. Les opérateurs devraient ainsi mettre l'accent sur l'identification botanique précise de leur matière première. Pour le niaouli, il est nécessaire de pouvoir s'assurer que l'évocation de *Melaleuca viridiflora* ne désigne pas en fait *Melaleuca quinquenervia*, ou inversement. A l'heure actuelle, le niaouli est bien considéré par les botanistes comme étant *M. quinquenervia*. Pour le cajepout, les anciennes nomenclatures botaniques non valides comme *M. leucadendron* devraient ne plus être utilisées par les opérateurs.

L'ensemble des noms vernaculaires, des noms d'espèce communément acceptés, les synonymes, homonymes et les noms anciennement employés invalides pour l'arbre à thé, le cajepout, le niaouli et deux autres espèces de *Melaleuca* apparentées pour lesquelles des confusions sont identifiées sont rassemblés dans le Tableau 1 ci-dessous. Ce tableau se base sur les données taxonomiques *World Flora Online*.

⁶ (nm) réceptacle en forme de coupe constitué par la fusion des parties basales des sépales, pétales et filets des étamines.

Tableau 1 : Nom accepté, synonymie, homonymie et noms anciennement employés invalides pour l'arbre à thé, le cajeput, le niaouli et deux autres espèces de *Melaleuca*

Noms vernaculaires	Nom accepté	Synonymie	Homonymie	Noms anciennement employés invalides
Arbre à thé <i>Tea tree</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	<i>Melaleuca linariifolia</i> var. <i>alternifolia</i> Maiden & Betche		
Cajeput Cajeputier Mélaleuque blanc <i>Broad-leaved paperbark</i> Cajuput <i>White samet</i>	<i>Melaleuca cajuputi</i> Powell	<i>Melaleuca angustifolia</i> (Blume) Blume <i>Melaleuca cajuputi</i> subsp. <i>cajuputi</i> <i>Melaleuca cajuputi</i> subsp. <i>cumingiana</i> (Turcz.) Barlow <i>Melaleuca commutata</i> Miq. <i>Melaleuca eriorhachis</i> Gand. <i>Melaleuca lancifolia</i> Turcz. <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>minor</i> (Sm.) Duthie <i>Melaleuca minor</i> Sm. <i>Melaleuca saligna</i> (J.F.Gmel.) Reinw. ex Blume <i>Melaleuca trinervis</i> Buch.-Ham. <i>Melaleuca viridiflora</i> var. <i>angustifolia</i> Blume <i>Metrosideros comosa</i> Roxb. <i>Myrtus saligna</i> J.F.Gmel. <i>Nania comosa</i> (Roxb.) Kuntze <i>Pimentus saligna</i> (J.F.Gmel.) Raf.		<i>Melaleuca leucodendron</i> L. (Craven 1999, Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005)
Niaouli <i>Broad-leaved paperbark</i> <i>Paper bark tea tree</i> <i>Punk tree</i>	<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T.Blake	<i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>albida</i> Cheel <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>angustifolia</i> L.f. <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>coriacea</i> (Poir.) Cheel <i>Melaleuca maidenii</i> R.T.Baker <i>Melaleuca smithii</i> R.T.Baker <i>Melaleuca viridiflora</i> var. <i>rubriflora</i> Pancher ex Brongn. & Gris <i>Metrosideros albida</i> Sieber ex DC. <i>Metrosideros coriacea</i> Poir.		<i>Melaleuca leucodendron</i> L. <i>Melaleuca viridiflora</i> Gaertn (Craven 1999, Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Noms vernaculaires	Nom accepté	Synonymie	Homonymie	Noms anciennement employés invalides
		<i>Metrosideros quinquenervia</i> Cav.		
Broad- leaved paperbark	<i>Melaleuca viridiflora</i> Sol. ex Gaertn.	<i>Cajuputi viridiflora</i> (Sol. ex Gaertn.) A.Lyons <i>Melaleuca cunninghamii</i> Schauer <i>Melaleuca cunninghamii</i> var. <i>glabra</i> C.T.White <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>latifolia</i> Raeusch. <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>sanguinea</i> Cheel <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>viridiflora</i> (Sol. ex Gaertn.) Cheel <i>Melaleuca sanguinea</i> Cheel <i>Melaleuca viridiflora</i> var. <i>attenuata</i> Byrnes <i>Melaleuca viridiflora</i> var. <i>canescens</i> Byrnes <i>Melaleuca viridiflora</i> var. <i>glabra</i> (C.T.White) Byrnes <i>Myrtoleucodendron viridiflorum</i> (Sol. ex Gaertn.) Kuntze	<i>Melaleuca viridiflora</i> C.F. Gaertn.	<i>Melaleuca leucodendron</i> L. (Craven 1999, Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005)
Weeping paperbark Long-leaved paperbark White paperbark	<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.	<i>Cajuputi leucadendron</i> (L.) A.Lyons <i>Leptospermum leucodendron</i> (L.) J.R.Forst. & G.Forst. <i>Meladendron leucocladum</i> St.-Lag. <i>Melaleuca amboinensis</i> Gand. <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>angusta</i> C.Rivière <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>cunninghamii</i> F.M.Bailey <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>lancifolia</i> F.M.Bailey <i>Melaleuca leucadendra</i> var. <i>mimosoides</i> (A.Cunn. ex Schauer) Cheel <i>Melaleuca mimosoides</i> A.Cunn. ex Schauer <i>Melaleuca rigida</i> Roxb. <i>Metrosideros coriacea</i> K.D.Koenig & Sims <i>Myrtus alba</i> Noronha <i>Myrtus leucadendra</i> L. <i>Myrtus saligna</i> Burm.f.		<i>Melaleuca leucodendron</i> L. (Craven 1999, Ramanoelina, Gaydou, et Bianchini 2005)

3.2. Huiles essentielles d'arbre à thé

3.2.1. Composition

L'huile essentielle d'arbre à thé (*tea tree oil*) commerciale est obtenue par hydrodistillation à partir du feuillage et des branches terminales d'espèces du genre *Melaleuca*. Dans la pratique, il s'agit principalement de *M. alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel. La norme internationale pour cette huile essentielle (ISO 4730:2017)⁷ précise que *M. linariifolia* Smith est également susceptible de répondre par sa composition à la définition de cette huile essentielle (cf. Tableau 2).

La Pharmacopée européenne en vigueur admet, quant à elle, comme la version antérieure de la norme (ISO 4730:2004) *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller et/ou d'autres espèces de *Melaleuca*, à condition que l'huile essentielle obtenue soit conforme aux exigences de sa monographie (01/2008:1837 corrigée 7.0) données dans le Tableau 2.

La norme ISO 4730:2017 en vigueur est plus restrictive, ce qui s'explique par l'ajout d'un critère de distribution énantiomérique pour le terpinèn-4-ol : 67-71 % de (S)(+)-terpinèn-4-ol et 29-33 % de (R)-(-)-terpinèn-4-ol considérée comme caractéristique d'une huile essentielle naturelle pure qui vise à garantir son authenticité (ISO 4730:2017 et addendum ISO 4730/A1:2018⁸).

Tableau 2 : Composition de l'huile essentielle d'arbre à thé (chimiotype I) selon la Pharmacopée Européenne et selon la norme ISO 4730:2017

Constituant	Selon Pharmacopée européenne 01/2008:1837 corrigée 7.0		Selon ISO 4730:2017	
	Minimum (%)	Maximum (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
α-pinène	1,0	6,0	1,0	4,0
sabinène		3,5	Trace	3,5
α-terpinène	5,0	13,0	6,0	12,0
limonène	0,5	4,0	0,5	1,5
1,8-cinéole		15,0	Traces	10,0
γ-terpinène	10,0	28,0	14,0	28,0

⁷ Norme ISO 4730:2017 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree).

⁸ Norme ISO 4730/A1:2018 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree) – AMENDEMENT 1 : Distribution énantiomérique.

Les extraits des normes ISO 4730:2017 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree) et ISO 4730/A1:2018 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree) – AMENDEMENT 1 : Distribution énantiomérique sont reproduits avec l'accord d'AFNOR. Seul le texte original et complet de la norme telle que diffusée par AFNOR Editions – accessible sur le site internet www.boutique.afnor.org – a valeur normative.

	Selon Pharmacopée européenne 01/2008:1837 corrigée 7.0		Selon ISO 4730:2017	
p-cymène	0,5	12,0	0,5	8,0
terpinolène	1,5	5,0	1,5	5,0
terpinèn-4-ol	30,0		35,0	48,0
aromadendrène		7,0	0,2	3,0
α-terpinéol	1,5	8,0	2,0	5,0
δ-cadinène			0,2	3,0
globulol			Traces	1,0
viridiflorol			Traces	1,0
ledène (syn. viridiflorène)			0,1	3,0

Traces : < 0,01 %

Le Tableau 3 recense les espèces de *Melaleuca* connues comme productrices d'huile essentielle d'arbre à thé et leurs chimiotypes⁹. Les cases grisées indiquent les chimiotypes susceptibles de fournir une huile essentielle conforme aux normes. En raison de sa teneur élevée en terpinèn-4-ol, l'espèce *M. uncinata* R.Br. a été ici prise en compte bien que sa conformité à une norme ne soit pas établie.

Tableau 3: Espèces connues comme productrices d'huile essentielle d'arbre à thé et leurs chimiotypes (selon norme la norme ISO 4730:2017)

Nom latin	Chimiotype	1,8-cinéole (%)	Monoterpène Sesquiterpènes (%)	Monoterpénols Sesquiterpénols (%)	Référence
<i>M. alternifolia</i>	1	0-11	terpinolène : 1-5	terpinèn-4-ol : 34-54	Homer <i>et al.</i> (2000)
		5	γ-terpinène : 23 α-terpinène : 10 p-cymène : 3 terpinolène : 3 α-pinène : 3	terpinèn-4-ol : 40 α-terpinéol : 2	Brophy <i>et al.</i> (1989)
	2	10-34	terpinolène : 28-69	terpinèn-4-ol : < 5	Homer <i>et al.</i> (2000)
	3	18-36	terpinolène : 10-27	terpinèn-4-ol : 15-20	Homer <i>et al.</i> (2000)
	4	24-48	terpinolène : 0-2	terpinèn-4-ol : 16-20	Homer <i>et al.</i> (2000)
	5	55-72	terpinolène : 0-2	terpinèn-4-ol : < 6	Homer <i>et al.</i> (2000)

⁹ Le chimiotype est défini par le(s) composant(s) majoritaire(s) de l'huile essentielle.

Nom latin	Chimiotype	1,8-cinéole (%)	Monoterpène Sesquiterpènes (%)	Monoterpénols Sesquiterpénols (%)	Référence
	6	47-64	terpinolène : 6-15	terpinèn-4-ol : < 4	Homer <i>et al.</i> (2000)
<i>M. linariifolia</i>	I	50-76	α-pinène : 2-7 limonène : 9-13	α-terpinéol : 7-10	Brophy, Craven, et Doran (2013)
	II		γ-terpinène : 20 α-terpinène : 8	terpinèn-4-ol : 36	Brophy, Craven, et Doran (2013)
	III	29-37	terpinolène : 42-55 α-pinène : 2-3 limonène : 3-5	α-terpinéol : 2-4	Brophy, Craven, et Doran (2013)
<i>M. dissitiflora</i>	I	64	limonène : 6 γ-terpinène : 3 terpinolène : 3	α-terpinéol : 7	Brophy, Craven, et Doran (2013)
	II		γ-terpinène : 15 β-pinène : 8 sabinène : 8 α-terpinène : 5 limonène : 5 p-cymène : 8	terpinèn-4-ol : 38	Brophy, Craven, et Doran (2013)
<i>M. uncinata</i>	I	44-57	α-pinène : 6-13 limonène : 1-7 allo-aromadendrène : 0,6-2	α-terpinéol : 2-4 α-cadinol : 1-3 globulol : 1-2	Brophy, Craven, et Doran (2013)
	II		sabinène : 8-14 γ-terpinène : 10-14 α-terpinène : 6-8 limonène : 2-6	terpinèn-4-ol : 27-31 α-cadinol : 3-8 T-cadinol : 2-3 α-terpinéol : 1-3 T-muurolol : 0,7-3 globulol : 0,7	Brophy, Craven, et Doran (2013)

Une analyse de quatre-vingt-dix-sept huiles essentielles commerciales d'arbre à thé, originaires d'Australie, du Vietnam et de Chine, sans précision de leur statut réglementaire, a été réalisée entre 1998 et 2013 (de Groot et Schmidt 2016). Les teneurs des constituants de ces huiles essentielles sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Gammes des teneurs des constituants de quatre-vingt-dix-sept huiles essentielles commerciales d'arbre à thé

Constituant	Teneur (%)	Constituant	Teneur (%)	Constituant	Teneur (%)
aromadendrène	0,1-2,0	acétate de cis-3-hexényle	0-0,02	pipéritol	0,05-0,3
bicyclogermacrène	0-1,2	α-humulène	traces-0,2	sabinène	0,03-1,3
δ-cadinène	0,2-1,9	lédol	0,02-0,3	hydrate de cis-sabinène	traces-19,4
calaménène	traces-0,2	limonène	0,5-3,0	hydrate de trans-sabinène	0,01-0,3

Constituant	Teneur (%)	Constituant	Teneur (%)	Constituant	Teneur (%)
camphène	traces-0,07	linalol	0,06-0,8	spathuléol	traces-1,1
β-caryophyllène	0,2-1,5	p-menth-2-èn-1-ol	0,04-0,7	α-terpinène	2,3-11,7
1,8-cinéole	0,5-18,3	méthyleugénol	0,01-0,4	terpinèn-4-ol	6,2-44,9
p-cymène	0,3-19,4	γ-murolène	0-0,3	α-terpinéol	1,9-4,2
p-cyménène	0,04-3,1	myrcène	0,2-4,1	terpinolène	0,04-45,7
α-eudesmol	0,03-0,5	α-phellandrène	0,2-0,6	α-thujène	0,05-1,4
globulol	0,02-0,6	β-phellandrène	traces-5,2	viridiflorène (lédène)	0,3-2,1
α-gurjunène	0,2-1,0	α-pinène	1,8-9,2	viridiflorol	0,08-0,8
cis-3-hexèn-1-ol	0,01-0,07	β-pinène	0,3-1,7		

Le 1,8-cinéole (eucalyptol) ne fait pas partie des composants pour lesquels un fort dépassement à la valeur maximale fixée par la norme ISO 4730-2017 est constaté (la teneur maximale rapportée est de 18,3 %). En revanche, le terpinolène, supposé ne pas représenter plus de 5 % des constituants totaux, est susceptible d'atteindre la valeur de 45,7 %. Les auteurs précisent néanmoins que ce chiffre correspond à un seul échantillon testé (l'échantillon était d'origine chinoise).

Les structures des principaux composés présents dans l'huile essentielle d'arbre à thé sont présentées en annexe 3.

3.2.2. Données de pharmacocinétique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible pour une administration par voie orale d'huile essentielle d'arbre à thé.

3.2.3. Données toxicologiques de l'huile essentielle d'arbre à thé

Seules les études où l'huile essentielle d'arbre à thé est bien caractérisée sont présentées ci-après.

■ Toxicité *in vitro*

Plusieurs auteurs ont évalué les effets cytotoxiques de l'huile essentielle d'arbre à thé et/ou de ses composants sur des lignées cellulaires (humaines) *in vitro*. Après traitement des cellules par différentes concentrations d'huile essentielle d'arbre à thé, les CI_{50} obtenues après 24 heures de traitement variaient de 20 à 2700 µg/ml pour les lignées cellulaires HeLa, K562, CTVR-1, Molt-4, Hep G2, HL-60, fibroblastes et cellules épithéliales (Söderberg, Johansson, et Gref 1996, Hayes *et al.* 1997, Mikus *et al.* 2000, Schnitzler, Schön, et Reichling 2001). L'huile essentielle d'arbre à thé s'est montrée toxique vis-à-vis de monocytes humains à des concentrations $\geq 0,004$ %, et à des concentrations $\geq 0,016$ % vis-à-vis de polynucléaires neutrophiles humains (Hart *et al.* 2000, Brand *et al.* 2001).

■ Toxicité aiguë

La DL_{50}^{10} rapportée par voie orale chez le rat s'échelonne de 1 400 à 2 700 mg/kg (Toxnet 2019). Pour mémoire, la DL_{50} n'est pas une valeur biologique constante et son estimation pour un même composé montre souvent une forte variabilité même lorsqu'un essai est répété dans le même laboratoire (Hunter, Lingk, et Recht 1979). Ainsi, avec une DL_{50} comprise entre 300 et 2 000 mg/kg,

¹⁰ Dose unique d'une substance d'essai supposée entraîner la mort de 50 % des animaux.

l'huile essentielle d'arbre à thé pourrait être classée dans la catégorie 4 de « toxicité aiguë » par voie orale avec un libellé « Nocif en cas d'ingestion » au sens du Règlement CLP¹¹.

■ Mutagénicité et génotoxicité

Evandri *et al.* (2005) ont évalué l'activité mutagène de l'huile essentielle d'arbre à thé par le test de mutation reverse bactérien (ou test d'Ames) vis-à-vis des souches de *Salmonella typhimurium* TA98 et TA100 ainsi que sur la souche WP2 uvrA d'*Escherichia coli*. Les résultats ont montré que cette huile essentielle n'avait pas d'activité mutagène sur les deux souches de *Salmonella* utilisées ou sur *E. coli*, ce qui tend à démontrer l'absence de potentiel mutagène de l'huile essentielle d'arbre à thé.

Ces résultats ont été corroborés par un article publié par Fletcher *et al.* (2005) sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA102, TA100 et TA98 utilisées dans le test d'Ames : l'huile essentielle d'arbre à thé ne provoque pas de mutation reverse dans l'ensemble des souches testées, avec ou sans activation métabolique, confirmant ainsi l'absence de mutagénicité.

Pereira *et al.* (2014) ont évalué le potentiel génotoxique de l'huile essentielle d'arbre à thé par le test des micronoyaux *in vitro* et par le test des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains. Aucune des concentrations d'huile essentielle d'arbre à thé testées (95 µg/ml, 182 µg/ml et 365 µg/ml) n'a entraîné d'augmentation significative des fréquences de présence de micronoyaux observées par rapport à celles des cultures non traitées (témoin négatif). Aucune différence significative concernant la fréquence d'aberrations chromosomiques n'a été observée entre les différentes concentrations en huile essentielle d'arbre à thé testées et le témoin négatif. Les auteurs confirment ainsi qu'à ces concentrations, l'huile essentielle d'arbre à thé n'est pas génotoxique.

En conclusion, aucun effet mutagène/génotoxique de l'huile essentielle d'arbre à thé n'a été établie sur la base de tests d'Ames. Ces éléments tendraient à démontrer l'absence de mutagénicité et de génotoxicité. Pour autant, les experts considèrent que la pertinence des résultats obtenus dans le test d'Ames pose question du fait de la forte activité antimicrobienne de l'huile essentielle d'arbre à thé (cf. paragraphe 3.2.5.1).

■ Activité œstrogénique

Nielsen et Nielsen (2006) ont montré que seuls trois composés de l'huile essentielle d'arbre à thé, le 1,8-cinéole, le terpinène-4-ol et l' α -terpinéol, traversaient la barrière cutanée. Dans un second article, ils confirment le caractère œstrogénique de l'huile essentielle d'arbre à thé dans un modèle *in vitro* mais ne montrent pas d'activité œstrogénique de ces trois composés testés individuellement (Nielsen 2008). En 2008, le SCCP (*Scientific Committee on Consumer Products*) de la Commission Européenne a estimé que l'effet œstrogénique de l'huile essentielles d'arbre à thé avait été montré *in vitro*, mais qu'aucune donnée *in vivo* ne permettait d'extrapoler ces résultats à une situation réelle (SCCP 2008).

3.2.4. Données toxicologiques des substances préoccupantes de l'huile essentielle d'arbre à thé

Le GT Plantes a choisi de porter son attention sur trois substances de l'huile essentielle d'arbre à thé, qui ont fait l'objet d'une analyse toxicologique poussée. L'objectif est de caractériser le danger de ces substances et d'établir des valeurs toxicologiques de référence si les données le permettent. La première substance retenue est le terpinène-4-ol. Il s'agit du composant majoritaire de l'huile essentielle d'arbre à thé (concentration supérieure à 30 %). Le deuxième constituant retenu est le méthyleugénol, au regard des données de génotoxicité disponibles pour cette substance. La quantification de cette substance n'est pas requise dans la monographie de la Pharmacopée Européenne ni dans la norme ISO 4730:2017. Cependant, des teneurs en méthyleugénol non

¹¹ 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.

négligeables (jusqu'à 0,4 %), compte tenu de sa toxicité, ayant été rapportées dans la littérature, une évaluation de sa génotoxicité indépendamment de celle de l'huile essentielle est appropriée. Le troisième constituant retenu est l'ascaridole. Il s'agit d'un produit d'oxydation dont les données disponibles suggèrent une toxicité élevée chez la souris pour des faibles doses.

Des cas de convulsions ou de troubles au niveau du système nerveux central ont été rapportés après une exposition au 1,8-cinéole chez des enfants et des nourrissons. Cependant, il n'a pas été retenu comme un constituant nécessitant une évaluation spécifique dans un contexte d'utilisation de courte durée de l'huile essentielle d'arbre à thé. En effet, cette molécule est majoritaire dans l'huile essentielle d'eucalyptus, dont l'usage est admis par l'EMA (EMA 2014). La posologie de l'huile essentielle d'eucalyptus proposée pour la voie orale par cette agence conduit à une exposition au 1,8-cinéole supérieure à celle générée par la consommation de compléments alimentaires contenant des huiles essentielles de *Melaleuca* traitées dans cette saisine. Le Tableau 5 présente, pour information, les teneurs en 1,8-cinéole de plusieurs huiles essentielles.

Tableau 5 : Huiles essentielles riches en 1,8-cinéole

Huile essentielle	Dénomination scientifique de la plante	1,8-cinéole (%)	Référence
Arbre à thé	<i>Melaleuca</i> spp.	traces-18,3	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Cajeput	<i>Melaleuca cajuputi</i> Powell	41,1-70,8	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Cardamome	<i>Elettaria cardamomum</i> (L.) Maton	26,5-44,6	Tisserand et Young (2013)
Eucalyptus	<i>Eucalyptus</i> spp.	46,9-95,0	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Eucalyptus radié	<i>Eucalyptus radiata</i> Sieber ex DC.	60,4-64,5	Tisserand et Young (2013)
Laurier (feuille)	<i>Laurus nobilis</i> L.	38,1-52,0	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Lavande aspic	<i>Lavandula latifolia</i> Medik.	28,0-39,0	Tisserand et Young (2013) ISO 4719:2012 ¹² de Groot et Schmidt (2016)
Niaouli (CT eucalyptol)	<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) Blake	55,0-65,0	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Myrte verte	<i>Myrtus communis</i> L.	18,9-37,5	Tisserand et Young (2013)
Myrte rouge		34,3	Tisserand et Young (2013)
Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J. Presl. (CT eucalyptol)	50,0-63,7	Tisserand et Young (2013)

¹² ISO 4719:2012 – Huile essentielle d'aspic (*Lavandula latifolia* Medikus), type Espagne

Huile essentielle	Dénomination scientifique de la plante	1,8-cinéole (%)	Référence
Romarin à cinéole	<i>Salvia rosmarinus</i> Spenn. (syn. <i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	39,0-59,8	Tisserand et Young (2013) de Groot et Schmidt (2016)
Romarin à camphre		17,0-22,5	Tisserand et Young (2013)
Romarin à ABV		6,8-20,0	Tisserand et Young (2013)
Saro	<i>Cinnamosma fragrans</i> Baill.	46,0-53,0	Tisserand et Young (2013)

3.2.4.1. Terpinèn-4-ol

Le terpinèn-4-ol est un monoterpénol qui comporte un atome de carbone chiral et se présente donc sous la forme de deux énantiomères. Le racémique est produit naturellement et utilisé dans l'industrie des parfums et en aromathérapie. Il est également utilisé en tant qu'arôme dans les aliments.

Il est enregistré au titre du règlement REACH comme étant une substance nocive en cas d'ingestion, provoquant une irritation grave des yeux, une irritation de la peau pouvant aller jusqu'à une réaction allergique, une somnolence ou des vertiges.

■ Toxicologie prédictive

Une analyse de toxicologie prédictive du terpinèn-4-ol a été effectuée à l'aide de deux systèmes QSAR, les logiciels Derek Nexus® (version 6.0.1) et Sarah Nexus® (version 3.0.0). Ces deux analyses *in silico*, dont l'objectif est de prédire un potentiel caractère mutagène et génotoxique d'une substance, n'ont révélé aucune alerte toxicologique.

■ Toxicocinétique

Selon l'étude d'Api *et al.* (2017) du RIFM (*Research Institute for Fragrance Materials*), l'absorption du terpinèn-4-ol est de 100 %, que ce soit par une exposition orale, cutanée ou par inhalation. Il est très rapidement absorbé et distribué dans les organismes étudiés (saumon, veau, volaille, vaches, cochons, chiens, chats...).

Très peu de données sont disponibles sur la métabolisation du terpinèn-4-ol *in vivo*. Dans son évaluation sur les alcools tertiaires terpénoïdes alicycliques, le JECFA (1999)¹³ a reconnu que les esters de ce groupe seraient facilement hydrolysés en dérivés alcools et acides carboxyliques. L'étude du métabolisme *in vitro* du terpinèn-4-ol par les microsomes de foie humain et des enzymes recombinantes montre une biotransformation oxydative en 1,2-époxy-p-menthan-4-ol, (+)-(1S, 2R, 4S)-1,2-époxy-p-menthan-4-ol et (4S)-p-menth-1-én-4,8-diol par les CYP450 microsomaux hépatiques humains. Parmi les onze CYP450 humains recombinants testés, les CYP1A2, CYP2A6 et CYP3A4 étaient capables de catalyser l'oxydation du terpinèn-4-ol (Haigou et Miyazawa 2012). Les produits d'oxydation microsomale du terpinèn-4-ol seraient ensuite détoxifiés principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique puis excrété dans l'urine. Cette voie de glucuronidation du terpinèn-4-ol a également été observée *in vitro* sur des cellules embryonnaires rénales HK293, sans précision de l'isozyme des UDPGT impliquées (Sciarrone *et al.* 2010).

Les données sur le métabolisme révèlent que les métabolites formés du terpinèn-4-ol seraient moins toxiques que la molécule parente, suggérant ainsi un métabolisme de détoxification de cette molécule (Efsa 2012).

¹³ Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires

■ Toxicité aiguë et subaiguë

La toxicité aiguë du terpinèn-4-ol a été évaluée chez des rats, exposés par voie orale à une gamme de fortes doses (600, 1 220, 2 470 et 5 000 mg/kg p.c.). La DL₅₀ orale a été déterminée à 1 300 mg/kg p.c. (Bhatia *et al.* 2008, Efsa 2011, 2015, Api *et al.* 2017).

■ Toxicité subchronique et chronique

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée avec le terpinèn-4-ol (sous le nom de 4-carvomenthénol), administré par voie orale à raison de 400 mg/kg p.c./jour pendant 28 jours à des rats Sprague-Dawley mâles, chez lesquels les auteurs se sont focalisés sur la fonction rénale. Aucun changement n'a été observé dans la fonction ou la morphologie des reins à cette dose (Fragrance 1982, Schilcher et Leuschner 1997).

■ Toxicité pour la reproduction et le développement

D'après l'avis scientifique de l'Efsa, une étude menée durant 5 semaines chez des rats exposés, par voie orale à des doses de 0, 60, 250 and 750 mg/kg p.c./jour de terpinéol¹⁴, a montré une toxicité au niveau testiculaire et épидидymaire chez les mâles à 750 mg/kg p.c./jour. Une dose maximale sans effet indésirable observé (NOAEL) a été fixée à 250 mg/kg p.c./jour. L'Efsa précise que cette NOAEL peut être extrapolée au terpinèn-4-ol (Efsa 2012).

Une étude récente réalisée *in vitro* a montré des effets de l'huile essentielle d'arbre à thé et de son composant principal, le terpinèn-4-ol, sur les spermatozoïdes du porc. Dans cette étude, les spermatozoïdes ont été exposés soit à l'huile essentielle (en utilisant une large gamme de concentrations resserrées allant de 0,2 à 2 mg/ml), soit au terpinèn-4-ol seul (gamme de concentrations resserrées allant de 0,08 à 0,83 mg/ml). Les résultats sur le paramètre le plus sensible, à savoir la motilité des spermatozoïdes, montrent une diminution de cette motilité inversement proportionnelle à la concentration d'huile essentielle testée. Le terpinèn-4-ol a été mieux toléré que l'huile essentielle d'arbre à thé, car la motilité n'a en effet été significativement altérée qu'à la concentration la plus élevée. Globalement, les paramètres testés (viabilité, réaction acrosomique, motilité, etc.) ont été moins altérés avec le terpinèn-4-ol seul (Elmi *et al.* 2019).

■ Génotoxicité

L'étude récente d'Api *et al.* (2017) statue sur le caractère non génotoxique du terpinèn-4-ol.

■ Cancérogénèse

Le potentiel d'induction de tumeurs du terpinèn-4-ol n'a été étudié ni expérimentalement chez des animaux de laboratoire, ni chez l'Homme.

3.2.4.2. Méthyleugénol

Le méthyleugénol appartient à la famille des phénylpropènes. C'est un composé aromatique présent dans de nombreuses plantes aromatiques (et leurs huiles essentielles), notamment la citronnelle, le basilic, le piment, l'estragon, le laurier sauce, le cannelier, la cardamome, la noix de muscade, l'anis étoilé et le fenouil (De Vincenzi *et al.* 2000, SCF 2001, IARC 2013).

Le méthyleugénol est interdit dans les produits cosmétiques sauf en cas de présence naturelle dans les essences utilisées et sous réserve que la concentration n'excède pas 0,01 % dans les parfums fins, 0,004 % dans les eaux de toilette, 0,002 % dans les crèmes parfumées, 0,001 % dans les produits à rincer, 0,0002 % dans les autres produits sans rinçage et les produits d'hygiène buccale (Afssaps 2010).

¹⁴ Le terpinéol est un mélange d'alpha-terpinéol, bêta-terpinéol, delta-terpinéol et de gamma-terpinéol.

Par ailleurs, en Europe l'utilisation du méthyleugénol comme substance aromatisante n'est pas autorisée dans l'alimentation humaine. En revanche, le méthyleugénol naturellement présent dans les arômes et/ou dans les ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes est autorisé avec des teneurs maximales : dans les produits laitiers (20 mg/kg), dans les préparations et produits à base de viande, y compris volaille et gibier (15 mg/kg), dans les préparations et produits à base de poisson (10 mg/kg), dans les potages et sauces (60 mg/kg), dans les « amuse-gueules » salés prêts à consommer (20 mg/kg), dans les boissons non alcoolisées (1 mg/kg) (règlement (CE) n°1334/2008)¹⁵.

Le méthyleugénol est enregistré dans REACH (sous le nom de 4-allylvératrole) et selon les critères CLP, il est classé mutagène (catégorie 2¹⁶), cancérogène (catégorie 2¹⁷) et toxique par administration unique (catégorie 4). En 2013, le méthyleugénol a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer comme un agent cancérogène possible pour l'Homme (groupe 2B) en raison de preuves suffisantes d'une activité cancérogène chez les rongeurs (IARC 2013).

Le méthyleugénol est présent dans l'huile essentielle d'arbre à thé dans des proportions allant de 0,01 à 0,4 % (Southwell, Russell, et Davies 2011, de Groot et Schmidt 2016).

■ Toxicocinétique

La toxicocinétique du méthyleugénol chez l'Homme n'est pas bien définie. Schecter *et al.* (2004) ont rapporté que le méthyleugénol a une demi-vie sérique d'environ 90 minutes. De même, peu d'informations sont disponibles sur le métabolisme humain du méthyleugénol. Cependant, il est suggéré, sur la base de données concernant l'estragole (un analogue structural), que le métabolisme du méthyleugénol chez l'Homme est similaire à celui observé chez l'animal (Smith *et al.* 2002).

Chez les rongeurs, le méthyleugénol est rapidement et complètement absorbé après administration par voie orale. Les voies métaboliques sont doses-dépendantes. Le méthyleugénol peut subir une O-déméthylation à faibles doses et une 1'-hydroxylation ou une époxydation à doses plus élevées. Le 1'-hydroxyméthyleugénol (1'-HME) peut subir une sulfoconjugaison ultérieure par les sulfotransférases et conduit à la formation de 1'-sulfo-oxy-méthyleugénol puis d'électrophiles hautement réactifs pouvant former des adduits à l'ADN et induire des mutations (Burkey *et al.* 2000, Jeurissen *et al.* 2006, Honda *et al.* 2016). Les données cinétiques montrent une clairance sanguine rapide et une faible biodisponibilité du méthyleugénol indiquant un effet de premier passage hépatique important et une saturation du métabolisme hépatique. Il n'y a aucune indication d'accumulation significative de méthyleugénol dans les tissus. L'élimination est urinaire sous forme de métabolites hydroxylés, sulfo- et glucuro-conjugés et de dérivés de l'acide mercapturique (NTP 2000a, b, Hong *et al.* 2013). Aucune trace de méthyleugénol n'a été retrouvée dans les urines.

■ Toxicité aiguë et subaiguë

La toxicité aiguë du méthyleugénol a été évaluée chez le rongeur dans diverses études. L'étude la plus pertinente a été réalisée conformément à la ligne directrice N°423 de l'OCDE. Au cours de cette étude, des rats femelles Wistar (6 animaux par dose) ont été traités à 300 et 2 000 mg/kg/p.c. par voie orale (gavage) (ECHA 2017). Le méthyleugénol a montré une faible toxicité aiguë par voie orale avec une DL₅₀ estimée à 2 500 mg/kg p.c (correspondant à la catégorie 5 du système général harmonisé (SGH) selon le règlement CLP).

Aucune étude de toxicité subaiguë du méthyleugénol n'a été trouvée dans la littérature.

¹⁵ 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.

¹⁶ Catégorie des substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

¹⁷ Catégorie des substances suspectées d'être cancérogènes pour l'Homme.

■ Toxicité subchronique et chronique

Seule une étude de toxicité subchronique du méthyleugénol a été publiée par le Programme national de toxicologie (NTP). Au cours de cette étude, des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles (10 animaux par sexe et par groupe) ont été traités par voie orale (gavage) avec du méthyleugénol (pureté ≈ 99 %) pendant 14 semaines (5 fois par semaine) aux doses de 10, 30, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./jour. Cette étude a mis en évidence des effets toxiques importants du méthyleugénol sur le foie dès 100 mg/kg p.c./jour (augmentation de l'ALAT et de la SDH, altération cytologique, nécroses, hyperplasie des voies biliaires, inflammation et adénome hépatocellulaire observé à la dose de 1000 mg/kg p.c./jour) et l'estomac glandulaire dès 300 mg/kg p.c./jour (atrophie, nécrose, œdème, inflammation). La toxicité du méthyleugénol s'est également traduite par la mort de toutes les souris traitées à la dose maximale. Une NOEL¹⁸ de 10 mg/kg p.c./jour a été identifiée chez les deux espèces de rongeur (NTP 2000b, Abdo *et al.* 2001).

■ Toxicité pour la reproduction et le développement

Seule une étude de toxicité pour la reproduction et le développement du méthyleugénol a été réalisée dans le cadre du NTP. Des rats femelles Sprague-Dawley pré-accouplées (25 animaux par groupe) ont été traitées par voie orale (gavage) avec 80, 200 ou 500 mg/kg p.c./jour de méthyleugénol, du 6^e au 19^e jour de gestation. Au 20^e jour de gestation, les animaux (mères et fœtus) ont été sacrifiés puis examinés. Les résultats ont montré une toxicité maternelle marquée par une diminution du gain de poids corporel, une augmentation du poids (absolu et relatif) du foie, et des lésions hépatocellulaires. La dose minimale entraînant un effet néfaste observé (LOAEL) pour la toxicité maternelle a été estimée à 80 mg/kg p.c./jour (aucune NOAEL maternelle n'a pu être déterminée dans cette étude). Pour la toxicité développementale, la LOAEL a été établie à 500 mg/kg p.c./jour en raison du retard de croissance intra-utérin et de l'augmentation des malformations squelettiques (sternèbres non ossifiées) chez les fœtus. La NOAEL développementale chez le rat a été déterminée à 200 mg/kg p.c./jour (NTP 2004).

■ Génotoxicité et mutagénicité

La mutagenèse et la génotoxicité du méthyleugénol ont été évaluées à travers une multitude d'études réalisées *in vitro* (dans des systèmes procaryotes et eucaryotes, dont des cellules de mammifères) et *in vivo* (chez le rongeur). Les différents systèmes d'essai utilisés ont permis de couvrir l'ensemble des mécanismes (altérations primaires de l'ADN, mutations géniques, aberrations chromosomiques).

○ *In vitro*

Plusieurs auteurs ont suggéré que le méthyleugénol était métabolisé en 1'-hydroxyméthyleugénol (1'-HME) par les cytochromes P450. La sulfoconjugaison ultérieure du 1'-HME par les sulfotransférases conduit à la formation de 1'-sulfo-oxy-méthyleugénol puis d'électrophiles hautement réactifs pouvant former des adduits à l'ADN et induire des mutations (Burkey *et al.* 2000, Jeurissen *et al.* 2006, Honda *et al.* 2016). Or, les conditions expérimentales mises en œuvre dans les tests *in vitro* standards (tels que le test de mutation reverse sur bactéries) ne permettent pas, ou difficilement, de mettre en évidence les propriétés génotoxiques et mutagènes du méthyleugénol (et des alkylbenzènes en général), en raison d'une absence d'activités enzymatiques spécifiques, notamment la sulfoconjugaison, du système d'activation métabolique exogène (S9-mix de foie de rat) généralement utilisé. En effet, plusieurs tests d'Ames réalisés de façon standard n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet mutagène du méthyleugénol (Dorange *et al.* 1977, Sekizawa et Shibamoto 1982, Mortelmans *et al.* 1986, Schiestl *et al.* 1989, ECHA 2018) alors que des résultats positifs ont été obtenus avec des souches de *Salmonella typhimurium* capables de sulfoconjugaison (souches exprimant les sulfotransférases humaines SULT1A1, SULT1A2, SULT1C2 et SULT1E1) (Cartus *et al.* 2012, Herrmann *et al.* 2013, Honda *et al.* 2016).

¹⁸ No observed effect level (NOEL) : dose la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas de modifications distinctes de celles observées chez les animaux témoins.

Par ailleurs, dans un test de mutation génique au locus HPRT réalisé sur cellules de mammifères V79, un effet mutagène a été rapporté uniquement pour le méthyleugénol-2',3'-époxyde mais pas pour le méthyleugénol ou d'autres de ses métabolites (Groh *et al.* 2012). Le méthyleugénol n'a pas induit non plus d'aberrations chromosomiques dans un test d'analyse de métaphases sur cellules CHO (NTP 2000a, b). Un résultat négatif a également été obtenu pour le méthyleugénol dans des tests du micronoyau sur cellules V79 et HT29, contrairement au 3'-oxo-méthyl-isoéugénol et au méthyleugénol-2',3'-époxyde qui ont augmenté la fréquence de formation de micronoyaux (Groh *et al.* 2016).

Le méthyleugénol et ses métabolites (1'-hydroxy-méthyleugénol, méthyleugénol-2',3'-époxyde et 3'-oxo-méthyl-isoéugénol) ont induit des lésions primaires de l'ADN dans le test des comètes et le test UDS sur hépatocytes primaires de rat. Ces résultats ont été confirmés par la mesure de la phosphorylation de l'histone H2AX (γ H2AX), un marqueur des cassures double-brin de l'ADN. De plus, l'exposition au méthyleugénol conduit à des niveaux non négligeables d'adduits à l'ADN, notamment dans des échantillons de foie humain.

- **In vivo**

Plusieurs tests des comètes n'ont montré aucune augmentation des lésions primaires de l'ADN vis-à-vis de cellules de foie, vessie, moelle osseuse, reins et poumons de rats mâles F344 traités par voie orale (gavage) à des doses de méthyleugénol uniques de 400, 1 000 et 2 000 mg/kg p.c. En revanche, une version modifiée du test des comètes (réalisé sur le foie) utilisant l'endonucléase Endo III qui permet de fragiliser l'ADN au niveau de ses lésions oxydatives et donc d'en faciliter les cassures, permet de révéler le potentiel génotoxique oxydatif du méthyleugénol (Ding *et al.* 2011).

Tyrell *et al.* (2000) montrent une augmentation significative par rapport aux témoins de la fréquence de mutation du gène *lacI* dans le foie de rats transgéniques Big Blue[®] femelles ayant reçu du méthyleugénol par gavage à raison de 1 000 mg/kg p.c./jour pendant 90 jours. En revanche, un résultat négatif a été obtenu chez la souris mâle Big Blue[®] traitée au méthyleugénol par gavage à 300 mg/kg p.c./jour pendant 90 jours. Un autre essai de mutation génique *in vivo* sur rongeurs transgéniques (rats *gpt delta*¹⁹, sélection Spi-) a été réalisé par Jin *et al.* (2013). Des rats F344 *gpt delta* (10 animaux / sexe / dose) ont été traités par voie orale (gavage) pendant 13 semaines à des doses de méthyleugénol de 10, 30 et 100 mg/kg p.c./jour. Les résultats montrent une augmentation de la fréquence de mutations chez les rats mâles et femelles traités à la plus forte dose.

Un test du micronoyau *in vivo* sur érythrocytes du sang périphérique de souris B6C3F1 (mâles et femelles) exposées pendant 14 semaines au méthyleugénol par voie orale à des doses de 10, 30, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./jour n'a pas montré d'effet génotoxique (NTP 2000a).

Par ailleurs, des mutations du gène suppresseur de tumeur *Ctnnb1* ont été identifiées dans des tumeurs du foie de souris B6C3F1 traitées au méthyleugénol à des doses de 37, 75, 150 mg/kg. La mutation du gène *Ctnnb1* entraîne une accumulation de la protéine β -caténine et une augmentation de la voie de signalisation du proto-oncogène Wnt stimulant alors la prolifération cellulaire et inhibant l'apoptose. Ces altérations sont associées à des événements précoces dans la cancérogenèse hépatocellulaire chez les rongeurs (Devereux *et al.* 1999).

- **Cancérogenèse**

Aucune donnée sur le potentiel cancérogène du méthyleugénol chez l'Homme n'a été rapportée.

En revanche, le NTP a réalisé une étude de cancérogenèse de deux ans par voie orale chez des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles (50 animaux par espèce, par sexe et par groupe) (NTP 2000b, a, Johnson *et al.* 2000). Du méthyleugénol (pureté de 99 %) en suspension dans 0,5 % de méthylcellulose (véhicule) a été administré aux animaux par voie orale aux doses de 37, 75 et 150 mg/kg p.c./jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines pour les souris et

¹⁹ Modèle animal permettant la détection de mutations ponctuelles sur le gène *gpt* (guanine phospho-ribosyl transférase) par démonstration de la résistance à la 6-thioguanine.

105 semaines pour les rats. Un groupe de rats mâles supplémentaire a été traité à la dose maximale de 300 mg/kg p.c./jour. Afin d'étudier la réversibilité potentielle des effets, des groupes supplémentaires de 60 rats par sexe ont été traités au méthyleugénol à 300 mg/kg p.c./jour, 5 jours par semaine pendant 52 semaines, suivi d'une exposition au véhicule seul les 53 semaines restantes.

Chez le rat, tous les mâles traités aux doses de 150 et 300 mg/kg p.c./jour sont morts avant la fin de l'étude et le taux de survie des femelles à 150 mg/kg p.c./jour était légèrement inférieur à celui des témoins. Des tumeurs hépatiques cancéreuses et non-cancéreuses (augmentées dès 6 mois) ont été observées à toutes les doses. Des néoplasmes et lésions non-néoplasiques de l'estomac glandulaire ont été notés dans les groupes d'animaux des deux sexes traités à 150 et 300 mg/kg p.c./jour et chez les femelles à 75 mg/kg p.c./jour. Chez les rats femelles, l'incidence de papillomes ou de carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac a également augmenté. L'incidence d'hyperplasie et d'adénome des tubules rénaux a augmenté chez les mâles traités à 75, 150 et 300 mg/kg p.c./jour. L'incidence de néphropathie a également augmenté dans tous les groupes de femelles traitées (statistiquement significative à 300 mg/kg p.c./jour). Les rats mâles présentaient également une augmentation statistiquement significative des mésothéliomes malins (à 150 et 300 mg/kg p.c./jour), des fibroadénomes des glandes mammaires (à 75 et 150 mg/kg p.c./jour), des fibromes et/ou fibrosarcomes du tissu sous-cutané (à 37, 75 et 150 mg/kg p.c./jour).

Chez la souris, le taux de survie était égal dans les groupes d'animaux mâles traités et témoins alors qu'il était significativement plus bas chez les femelles traitées. Une augmentation significative des tumeurs bénignes ou malignes au niveau du foie des animaux traités a été observée par rapport aux groupes témoins. Par ailleurs, deux tumeurs neuroendocrines malignes de l'estomac glandulaire ont été observées chez les souris mâles exposées au méthyleugénol à la dose de 150 mg/kg p.c./jour.

Sur la base de ces résultats, le NTP a conclu qu'il existe des preuves suffisantes pour considérer le méthyleugénol comme un agent cancérigène pour l'Homme, multispécifique et multisites (de formes multiples et à différents sites tissulaires) (NTP 2000a, b, 2016).

3.2.4.3. Ascaridole

L'ascaridole est un composé néoformé (endoperoxyde) qui provient de la peroxydation de l' α -terpinène. Cette peroxydation peut être observée dans une huile essentielle exposée à l'air, la lumière ou à des températures élevées.

Le compendium réalisé par l'Efsa en 2009 dans un objectif d'évaluation des risques associés à l'utilisation des plantes sous forme de compléments alimentaires (ou autres) ne signale pas les *Melaleuca* comme préoccupantes vis-à-vis d'un contenu en ascaridole. Une publication rapporte une teneur de 0,2 % pour l'ascaridole dans un échantillon d'huile essentielle d'arbre à thé australien (Sciarrone *et al.* 2010). L'ascaridole est associé comme produit toxique majoritairement contenu dans l'huile essentielle de *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants (syn. *Chenopodium ambrosioides* L.) et de *Peumus boldus* Molina (Efsa 2009, EMA 2016).

■ Toxicologie prédictive

L'ascaridole a fait l'objet d'une analyse à l'aide de trois programmes de toxicologie prédictive, ToxTree, Derek Nexus[®] (version 6.0.1) et Sarah Nexus[®] (version 3.0.0), basée sur la recherche d'alertes toxicologiques d'après la prise en compte de la structure moléculaire, des paramètres physico-chimiques et d'autres descripteurs moléculaires.

Concernant la prédiction d'une activité mutagène/génotoxique et cancérigène :

- l'analyse ToxTree de l'ascaridole ne met pas en évidence de capacité de liaison à l'ADN ou aux protéines ; il n'est pas mis en évidence non plus d'alertes de génotoxicité ou de potentiel cancérigène ;

- pour une prédiction d'effet mutagène *in vitro*, l'analyse suivant le modèle Sarah Nexus® conclut que l'ascaridole est en dehors du domaine d'applicabilité du logiciel ;
- la recherche d'alerte mutagène *in vitro* par le modèle Derek Nexus® est négative.

Par ailleurs, l'analyse suivant le modèle Derek Nexus® signale une alerte concernant une plausible hépatotoxicité due à la présence d'une fonction peroxyde. La recherche d'alerte de sensibilisation cutanée est négative.

■ Toxicité cutanée

L'ascaridole augmente de plus de 85 fois la pénétration transcutanée du 5-Fluoro-uracile, confirmant son caractère d'agent augmentant la pénétration dans la peau.

L'ascaridole est un agent immuno-sensibilisant responsable des dermatites rencontrées chez les patients traités avec de l'huile essentielle d'arbre à thé (Hausen, Reichling, et Harkenthal 1999). Le fer et des températures élevées peuvent induire un clivage des endoperoxydes pouvant générer des peroxydes et/ou des époxydes. L'activation de l'ascaridole pourrait donc induire des composés réactionnels qui se fixeraient sur les protéines (cystéine - lysine) pour enclencher un processus de sensibilisation des lymphocytes (hypersensibilité dite « retardée ») (Bakker *et al.* 2011). Il semble donc qu'il faille que l'ascaridole soit activé pour qu'il exerce des effets de sensibilisation cutanée (Krutz *et al.* 2015).

■ Toxicocinétique

Chu *et al.* (2008) ont développé une méthode analytique pour des dosages rapides de l'ascaridole dans le plasma de rat. L'ascaridole est très sensible à l'isomérisation thermique (réarrangement en isoascaridole à 150°C). Il est très rapidement absorbé et tout aussi rapidement éliminé chez le rat après une administration par voie orale (T_{max} de 15 minutes et $t_{1/2}$ de 30 minutes).

■ Toxicité aiguë

Les DL_{50} sont respectivement de 200 et 400 mg/kg pour le rat et la souris. Une dose de 100 mg/kg produit une hypothermie et réduit l'activité locomotrice chez la souris et une dose de 300 mg/kg est mortelle (Okuyama *et al.* 1993).

A titre comparatif, l'huile essentielle de *Dysphania ambrosioides*, qui est composée majoritairement d'ascaridole (entre 41 et 80 %) est très toxique pour l'Homme. La dose orale mortelle serait comprise entre 10 et 40 mg/kg.pc.

■ Génotoxicité

Il n'y a pas de données provenant d'études sur des recherches d'effets génotoxiques de l'ascaridole. En revanche, des évaluations de toxicologie prédictive indiquent que l'ascaridole ne possède pas de structures chimiques d'alerte d'activité mutagène/génotoxique ou de cancérogénèse.

■ Cancérogénicité

Il y a peu d'information sur les effets cancérogènes de l'ascaridole. L'ascaridole n'est pas sur les listes de l'IARC ou de l'*Environmental Protection Agency* (EPA).

3.2.5. Usages de l'huile essentielle d'arbre à thé

3.2.5.1. Médicaments

■ Propriétés pharmacologiques de l'huile essentielle d'arbre à thé

Historiquement, l'utilisation de l'huile essentielle d'arbre à thé par voie cutanée ou respiratoire est documentée depuis les années 1920. Elle n'est usuellement pas utilisée par voie orale (Brophy, Craven, et Doran 2013).

L'huile essentielle d'arbre à thé présente un large spectre d'activité antimicrobienne *in vitro* bien que son efficacité *in vivo* reste relativement peu étudiée.

L'action antimicrobienne *in vitro* de l'huile d'arbre à thé est bien documentée et est liée à l'altération des mécanismes de respiration cellulaire ainsi qu'à une perméabilité accrue de la membrane (May *et al.* 2000). Des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et concentrations minimales bactéricides (CMB) de l'huile essentielle d'arbre à thé ont été déterminées pour de nombreux microorganismes, principalement des champignons et des bactéries. Ces résultats sont présentés en annexe 4 (souches bactériennes) et 5 (souches fongiques).

Des travaux ont également montré que l'huile essentielle d'arbre à thé était active *in vitro* sur le virus de l'herpès (*Herpes simplex* de type 1, $CI_{50} = 2,0 \mu\text{g/mL}$) (Astani, Reichling, et Schnitzler 2010). Cette activité sur le virus HSV-1 a été confirmée récemment par Brun *et al.* (2019) qui ont montré la diminution significative du caractère infectieux du virus HSV-1 après traitement des cellules infectées par de l'huile essentielle d'arbre à thé à des concentrations de 5 et 10 % (v/v). Dans cette dernière étude, ces auteurs ont également étudié l'activité antimicrobienne de dix huiles essentielles d'arbre à thé disponibles dans le commerce (huiles essentielles bien caractérisées) ainsi que leur profil chimique. Ils ont tenté, en vain, de corrélérer les activités antimicrobiennes de l'huile essentielle d'arbre à thé à la teneur en terpinèn-4-ol. Ils en concluent que l'origine des activités antimicrobiennes est liée à la complexité des interactions entre les différents constituants de l'huile essentielle.

■ Spécialités pharmaceutiques recensées

L'absence de mention de l'huile essentielle d'arbre à thé dans les ouvrages anciens de Matière médicale s'expliquerait par une caractérisation moins ancienne, datée de 1925 (Penfold 1925). La plus ancienne source française identifiée mentionnant un usage thérapeutique est l'ouvrage pionnier daté de 1937 qui mentionne : « *En Australie, on nous signale l'essence de l'arbre à thé (Melaleuca alternifolia) employée contre la formation du pus, contre la furonculose, les anthrax et les maladies de peau, notamment l'impétigo des tropiques si désagréable et contre les catarrhes et autres infections des voies respiratoires* » (Gattefossé 1937). La voie d'administration n'est pas évoquée. L'huile essentielle d'arbre à thé est peu traitée et n'est pas proposée par voie orale dans les premiers ouvrages d'aromathérapie ou de phytothérapie qui incluent l'usage d'huiles essentielles, contrairement au niaouli et au cajepout (Valnet 1975, Bernadet 1983, Fauron et Moatti 1984).

L'huile essentielle d'arbre à thé est relevée par Nardelli *et al.* (2009) comme ingrédient d'une spécialité pharmaceutique topique présente sur le marché belge. Parmi les produits cités par le Martindale²⁰ comme contenant de l'huile essentielle d'arbre à thé (sans renseignement particulier sur leur statut), aucun n'a été identifié comme administrable par voie orale (Brayfield 2017).

Le PDR (*Physician's Desk Reference*) for *Herbal Medicines* a rapporté la possibilité d'une utilisation interne, sans mention de dose, de mode d'emploi ni d'indication précisément attachée à cette voie d'administration (Gruenwald, Brendler, et Jaenicke 2000).

Parmi les anciennes spécialités pharmaceutiques recensées, un produit contenant de l'essence de *Melaleuca* a été répertorié : Tubérol[®] sirop dont la composition comprenait 150 mg/100 g « d'essence de mélaleuca », qui accompagnait d'autres principes actifs autrement préoccupants (codéine, teintures d'aconit et de belladone, extrait d'opium, eau de laurier-cerise). La posologie prévoyait 3 à 4 cuillères à soupe (adulte) ou à café (enfant de plus de 15 ans) par jour (Bézanger-Beauquesne, Pinkas, et Torck 1986).

²⁰ Le Martindale est un ouvrage référençant les spécialités pharmaceutiques du monde entier

3.2.5.2. Usage comme arômes ou compléments alimentaires

En France, il n'existe traditionnellement pas d'usage alimentaire de *Melaleuca*. Cependant, les huiles essentielles de *Melaleuca* sont présentes dans les compléments alimentaires, en aromathérapie et sont utilisées en tant qu'arôme dans l'alimentation.

En se basant sur les usages proposés dans une sélection d'ouvrages d'aromathérapie grand public (Valnet 1975, Bernadet 1983, Baudoux 2008, Goeb et Pesoni 2010, Faucon 2012, Couic-Marinier 2013), l'utilisation de l'huile essentielle d'arbre à thé par voie orale est mentionnée. Parmi les 37 utilisations relevées, 10 sont possibles par voie orale et 6 semblent exclusivement réservées à cette voie. La première mention bibliographique d'un usage par voie orale en aromathérapie semble pouvoir être datée à 1990 (Franchomme et Pénoël 1990). Il s'agit donc d'une utilisation récente et, vraisemblablement, préférentiellement rencontrée en France. Les usages proposés par voie orale peuvent difficilement être confondus avec des effets physiologiques car les 10 usages rapportés ont tous un rapport avec une infection bien caractérisée (angine, sinusite, laryngite, rhinopharyngite, trachéite, mycose digestive, cystite, tuberculose, infection bactérienne et virale sans précision).

Comparativement, pour les médicaments allopathiques et traditionnels à base de plante, la commercialisation de spécialités non soumises à prescription obligatoire se fait dans un contexte précis : à partir d'une liste d'affections sans caractère de gravité et de courte durée. Sont définis pour chacune un âge et une durée autorisée de traitement permettant d'éviter une perte de chance par retard ou absence de prise en charge médicale²¹. Presque aucun des emplois proposés par voie orale pour l'huile essentielle d'arbre à thé dans les ouvrages d'aromathérapie consultés n'est compatible avec les règles édictées par l'ANSM pour ces médicaments.

Les conseils principalement accessibles au grand public concernant cette huile essentielle ne correspondent ni à une réglementation existante ni à un consensus médical.

De nombreuses huiles essentielles d'arbre à thé sont disponibles sur le marché pour une utilisation par voie orale. Certaines d'entre elles sont reportées dans le Tableau 6. Un produit est reporté s'il est présenté comme complément alimentaire, arôme ou laisse envisager une utilisation alimentaire (exemple : « qualité alimentaire » sur Aroma-Zone, proposition de recette). Les huiles essentielles d'arbre à thé sont également présentes dans des formules multi-ingrédients (non présentées ici).

²¹ Listes consultables sur le site de l'ANSM : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0%20](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0%20) (consulté le 23 mars 2020)

Tableau 6 : Exemples d'huiles essentielles d'arbre à thé (*M. alternifolia*) disponibles sur le marché français pour une utilisation par voie orale

Marque	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ²²	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Arkopharma ²³	4-terpinéol, γ-terpinène	Complément alimentaire	Adulte : 2 gouttes, 3 fois par jour. Adolescent (12-15 ans) : 2 gouttes, 2 fois par jour. 6 gouttes correspondent à 178 mg d'huile essentielle dont 68 mg de 4-terpinéol et 31 mg de γ-terpinène.	A partir de 12 ans. Ne pas utiliser pure par voie orale mais sur un support neutre (sucre, miel...). Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes, allaitantes, les personnes ayant des antécédents de convulsions ou épileptiques, les personnes asthmatiques ou allergiques aux huiles essentielles. Tenir hors de portée des enfants. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact accidentel, apaiser avec une huile végétale grasse, rincer longuement à l'eau froide et consulter un médecin.
Aroma-Zone ²⁴	Principaux constituants biochimiques (exemple d'un lot) : terpinèn-4-ol (41,77 %), γ-terpinène (21,44 %), α-terpinène (10,37 %) ; α-terpinéol (3,59 %), terpinolène (3,25 %), paracymène (2,05 %). Partie de la plante extraite : feuille. Procédé d'obtention : distillation complète par entraînement à la vapeur d'eau. Origine Australie.	« usage alimentaire ++ » avec recettes	Recettes affichées, au plus : 3 gouttes d'un mélange à 50 % sur support, 4 fois par jour jusqu'à amélioration sensible (angine, laryngite chez l'adulte).	Déconseillée pendant les trois premiers mois de la grossesse et chez les enfants de moins de 3 ans. Téléchargez les précautions générales à lire avant toute utilisation d'huiles essentielles. Tenir hors de portée des enfants. Éviter tout contact avec les yeux. Certains composés naturels contenus dans cette huile essentielle peuvent présenter un risque d'allergie chez certaines personnes sensibles lorsque l'huile essentielle est incorporée dans une composition cosmétique (selon le 7 ^e Amendement de la Directive européenne relative aux produits cosmétiques (2003/15/CE)) : limonène. En règle générale, faites toujours un test d'application de votre préparation, dans le pli du coude, au moins 48h avant de l'utiliser. Les huiles essentielles sont sensibles aux rayonnements UV ainsi qu'à l'évaporation progressive de leurs constituants. Il est donc impératif de conserver vos huiles essentielles dans un flacon en verre coloré ou en aluminium à fermeture étanche à une température comprise entre 5°C et 40°C.

²² Informations reprises textuellement à partir de l'étiquetage.

²³ <https://www.arkopharma.com/fr-FR/tea-tree-arbre> (consulté le 30/04/2020)

²⁴ <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-tea-tree-arbre-bio-aroma-zone?page=library> (usages), <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-tea-tree-arbre-a-the-aroma-zone> (bulletin qualité) (consultés le 30/04/2020).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ²²	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Docteur Valnet ²⁵	Chimiotype : terpinène-4-ol, α et γ terpinènes Partie distillée : feuilles et rameaux terminaux Distillation à la vapeur d'eau basse pression. Origine Afrique du Sud. Rendement 100 kg pour 1 kg d'huile essentielle.	« Usage alimentaire »	Pas de mention sur le site. Renvoi sur « le guide pratique des huiles essentielles » (Sylvie Charier – Editions Marie Claire) : Voie orale diluée et toujours sur avis médical. Contenance 10 mL	Pas de mentions particulières sur le site.
Fleurance Nature Aromanature ²⁶	Substances actives : « terpène-4-ol, α -terpinènes, γ -terpinènes » (sic) Distillation à la vapeur d'eau des parties aériennes. Origine : Australie.	Complément alimentaire	Diluer une goutte d'huile essentielle sur un comprimé neutre, un sucre ou dans une cuillère de miel. 1 goutte correspond à 25 mg d'huile essentielle. Flacon en verre de 10 mL. Ponctuellement selon les besoins.	Ne pas avaler pur. Contient naturellement des substances allergènes : limonène, linalol Tenir hors de portée des enfants. Respecter les doses conseillées. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants. Demander conseil à un professionnel de santé.
Herbes et tradition ²⁷	Chimiotype : Terpinéol-4, γ -terpinène. Partie de la plante : feuille. Distillation à la vapeur d'eau et à basse pression.	Complément alimentaire	La dose journalière recommandée est de 1 à 2 gouttes deux fois par jour dans du Solubol H&T ou dans une cuillère à café de miel ou d'huile d'olive, soit 117,7 mg/jour. Contenance 10 mL	Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser pur. Demander conseil en cas d'utilisation prolongée. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes. Voir les précautions d'emploi communes aux différentes huiles essentielles. A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et dans un endroit sec.

²⁵ https://www.docteurvalnet.com/fr/huiles-essentielles-bio-unitaires/1-arbre-a-the.html#add_to_cart (consulté le 30/04/2020).

²⁶ <https://www.fleurancenature.fr/huile-essentielle-de-tea-tree-bio.html#nutritional-advice> (consulté le 30/04/2020).

²⁷ <https://www.herbes-et-traditions.fr/tea-tree-bio.html> (consulté le 30/04/2020).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ²²	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Ladrôme ²⁸	Chimiotype : terpinène-4-ol, γ et α terpinènes Partie utilisée : feuille. Distillation traditionnelle par entraînement à la vapeur d'eau. Origine Australie / Afrique du Sud / Zambie / Kenya.	Complément alimentaire	Utilisation recommandée : Voie orale : 1 à 2 gouttes dans une cuillère à café de miel, 3 fois par jour, pendant 7 jours. Utilisations possibles : Massage : 3 à 4 gouttes diluées dans 15 ml d'une huile végétale, masser le ventre. Inhalation : 1 à 2 gouttes dans un bol d'eau chaude. Disponible en 10 et 30 mL.	Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement, et aux enfants de moins de 8 ans.
Phytosun aroms ²⁹	Organe producteur : feuilles Spécificité biochimique : 4-terpinéol, γ -terpinène	Complément alimentaire	1 goutte, 3 fois par jour sur un comprimé neutre PHYTOSUN aroms. Existe en format économique de 30 mL.	Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas utiliser chez les enfants sauf avis médical. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes ayant des antécédents épileptiques ou convulsifs, les personnes hypersensibles aux huiles essentielles. Déconseillé aux personnes asthmatiques. Ne jamais prendre pure par voie orale sans support. Ne jamais prendre plus de 2 gouttes par prise, ni plus de 8 gouttes par jour d'huile(s) essentielle(s). Ne pas utiliser de manière prolongée (1 mois maximum). A conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur dans un flacon bien bouché. Pour toute autre utilisation, demandez conseil à votre pharmacien.
Prānarom ³⁰	Constituants principaux : terpinéol 1,4, γ -terpinène Partie distillée : feuille.	Complément alimentaire	2 gouttes 3 fois par jour sur un support neutre (miel, sucre de canne, huile végétale)	Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose conseillée. Prudence pendant la grossesse et l'allaitement et chez l'enfant de moins de 3 ans. Conserver à l'abri de toute source de chaleur ou de lumière.

²⁸ <http://www.ladrome.bio/produit/huile-essentielle-tea-tree-bio/> (consulté le 30/04/2020).

²⁹ <https://www.phytosunaroms.com/tea-tree-bio-huile-essentielle> (consulté le 30/04/2020).

³⁰ <https://www.pranarom.com/fr/nos-produits/huiles-essentielles/huile-essentielle-tea-tree-10-ml/ref-391> (consulté le 30/04/2020).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ²²	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Puressentiel <small>31</small>	Chimiotype : terpinèn-4-ol, γ-terpinène, α-terpinéol Organe producteur : feuilles Origine : Australie	Complément alimentaire	Prendre au maximum 2 gouttes d'huile essentielle d'arbre à thé (tea tree) 3 fois par jour sur un comprimé neutre Puressentiel (ou 1 cuillère à café de miel, d'huile d'olive, ou 1/4 de sucre). Équivalence : 1ml → 34 gouttes.	Ne pas utiliser l'huile essentielle d'arbre à thé pure sans support, ni mélangée à l'eau. Pour d'autres conseils d'utilisation, demandez conseil à votre pharmacien. Tenir hors de portée des enfants. Respecter les doses recommandées. Par mesure de précaution, ne pas utiliser chez les enfants de moins de 7 ans, les femmes enceintes ou allaitant. Conserver l'huile essentielle d'arbre à thé à l'abri de la lumière, de l'air et de la chaleur.

³¹ <https://fr.puressentiel.com/arbre-a-the-bio-huile-essentielle> (consulté le 30/04/2020)

La quantité d'huile essentielle recommandée par ces fabricants va de 3 gouttes à 12 gouttes par jour maximum. Par ailleurs, les mises en garde relatives à la consommation de l'huile essentielle d'arbre à thé, notamment concernant les populations sensibles, ne sont pas harmonisées entre les fabricants. En effet, si la majorité des fabricants déconseille la consommation chez les enfants, l'âge limite donné n'est pas homogène. Il va de 3 à 12 ans. Certains fabricants déconseillent la consommation aux personnes allergiques, épileptiques ou asthmatiques, d'autres non. Certains émettent des recommandations de conservation, d'autres non.

3.3. Autres huiles essentielles de *Melaleuca*

3.3.1. Huile essentielle de niaouli

Comme indiqué dans le paragraphe 3.1, une certaine imprécision existe quant à l'identité exacte de la ou des espèces correspondant au terme niaouli. Les sources concordent en faveur de *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake comme espèce à l'origine du commerce de l'huile essentielle de niaouli, développé en Nouvelle-Calédonie (Schatz 2001, Brophy, Craven, et Doran 2013). L'huile essentielle de niaouli est obtenue par hydrodistillation à partir des jeunes rameaux feuillés.

Il existe six chimiotypes de l'espèce *Melaleuca quinquenervia*, mais l'analyse de ceux-ci permet de dégager principalement un chimiotype riche en (*E*)-nérolidol, un autre riche en 1,8-cinéole et un dernier riche en viridiflorol. Il existe deux chimiotypes de *Melaleuca viridiflora*, dont l'un composé de trois variantes. Ces différents chimiotypes sont présentés dans le Tableau 7. Les cases grisées indiquent les chimiotypes apparemment susceptibles de fournir une huile essentielle qui correspond aux normes.

Tableau 7 : Espèces connues comme productrices d'huile essentielle de niaouli et leurs chimiotypes

Nom latin	Chimiotype	1,8-cinéole (%)	Monoterpènes Sesquiterpènes (%)	Monoterpénols Sesquiterpénols (%)	Autres (%)	Référence
<i>M. quinquenervia</i>	cinéole et/ou viridiflorol	5-50 (majorité >15)		<i>viridiflorol</i> : 1-60 <i>globulol</i> possible		Brophy, Craven, et Doran (2013)
	type cinéole	45-65	α -pinène : 5-15 limonène : 5-10	<i>viridiflorol</i> : 2,5-9 α -terpinéol : 3-8		Pharm. Eur 9.5
	(<i>E</i>)-nérolidol			(<i>E</i>)-nérolidol : 92 linalol possible		Brophy, Craven, et Doran (2013)
<i>M. viridiflora</i>	"I.1"		γ -terpinène : 39 terpinolène : 33 α -pinène : 9			Brophy, Craven, et Doran (2013)
	"I.2"	49	β -caryophyllène : 10 limonène : 5	α -terpinéol : 6		Brophy, Craven, et Doran (2013)
	"I.3"	12	α -pinène : 29	<i>spathuléol</i> : 16		Brophy, Craven, et Doran (2013)
	"II"		(<i>E</i>)- β -ocimène : 12		(<i>E</i>)-méthyl-cinnamate : 81 2,4,6-triméthoxyisobutyrophénone : 5	Brophy, Craven, et Doran (2013)

Le chimiotype « I.2 » de *M. viridiflora* semble pouvoir fournir une huile essentielle de niaouli conforme par sa composition à la monographie de la Pharmacopée européenne « niaouli type

cinéole », mais l'espèce *M. viridiflora* n'est pas reconnue par la Pharmacopée européenne comme pouvant être source d'huile essentielle de niaouli.

3.3.2. Huile essentielle de cajeput

L'huile essentielle de cajeput est très certainement la plus anciennement connue et utilisée des huiles essentielles considérées ici. Elle est obtenue à partir des feuilles de *Melaleuca cajuputi* par entraînement à la vapeur. L'huile essentielle de cajeput était autrefois considérée comme provenant de *Melaleuca leucadendra* L. Elle est actuellement produite dans les pays d'Asie du Sud-Est, dont l'Inde, le Cambodge et le Vietnam, et sa production annuelle pourrait dépasser 600 tonnes (Doran 1999a, b, Pujiarti, Ohtani, et Ichiura 2011).

Il n'existe pas de norme définissant la qualité ou permettant la définition de l'huile essentielle de cajeput et il ne semble pas possible d'évaluer l'utilisation effective de l'espèce *M. leucadendra*.

Certains auteurs divisent l'espèce *M. cajuputi* en trois sous-espèces : la sous-espèce *cajuputi*, la sous-espèce *cumingiana* (Turcz.) Barlow et la sous-espèce *platyphylla* Barlow (Australian Plant Name Index 2020). D'autres botanistes mettent en synonymie *M. cajuputi* subsp. *cajuputi* avec *M. cajuputi* et *M. cajuputi* subsp. *cumingiana* avec *M. cumingiana* (The Plant List 2013). La sous-espèce *M. cajuputi* subsp. *cajuputi* semble toutefois être la source majeure d'huile essentielle de cajeput pour l'industrie (Brophy, Craven, et Doran 2013). Les différents chimiotypes sont présentés dans le Tableau 8.

Melaleuca leucadendra est présente dans trois chimiotypes distincts géographiquement. Les provenances orientales produisaient dans tous les cas des huiles aromatiques (chimiotypes I et II), tandis que les provenances occidentales produisaient une huile entièrement terpénique (chimiotype III). Ces chimiotypes sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Espèces connues comme productrices d'huile essentielle de cajeput et leurs chimiotypes (Brophy, Craven, et Doran 2013)

Nom latin	Chimiotype	1,8-cinéole (%)	Monoterpènes Sesquiterpènes (%)	Monoterpénols Sesquiterpénols (%)	Autres (%)
<i>M. cajuputi</i>	subsp. <i>cajuputi</i> type cinéole	15-60	limonène : 1-5 viridiflorene : 0,5-7 β-carophyllène : 1-4	spathulénol : 0,4-30 α-terpinéol : 1-7 viridiflorol : 0,2-10 globulol : 0,2-8	
	subsp. <i>cajuputi</i> type nérolidol			<i>nérolidol</i> : 93-95	
	subsp. <i>cumingiana</i>		terpinolène : 20 γ-terpinène : 19 β-carophyllène : 19 α-humulène : 9 α-pinène : 3 β-pinène : 3		
	subsp. <i>platyphylla</i>				cajeputol ³² : 3-57 platyphyllol : 22-80
			α-pinène : 12-70		

³² Bien que le mot « cajeputol » soit majoritairement utilisé comme synonyme d'eucalyptol, il désignerait ici un autre composé, le 1-acétyl-6-hydroxy-2,4-diméthoxy-3,5-diméthylbenzène (Brophy, Craven, et Doran 2013)

Nom latin	Chimiotype	1,8-cinéole (%)	Monoterpènes Sesquiterpènes (%)	Monoterpénols Sesquiterpénols (%)	Autres (%)
		0,1-10	γ-terpinène : 1-10 p-cymène : 0,1-7 β-carophyllène : 4-11 α-humulène : 3-8 oxyde de caryophyllène : 2-10		
<i>M. leucadendra</i>	I		germacrène D : 0,3-1 β-carophyllène : 0,1-0,5 (E)-β-ocimène : < 0,5		méthyleugénol : 94-98 (E)-méthylisoeugénol : < 1
	II		germacrène D : 0,3-1 β-carophyllène : 0,1-0,5 (E)-β-ocimène : < 0,5		(E)-méthylisoeugénol : 27-90, majorité > 70 méthyleugénol : 6-25, majorité < 10 (Z)-méthyleugénol : 0,3-0,5
	III	10-45	p-cymène : 5-22 α-pinène : 4-19 limonène : 3-6	α-terpinéol : < 9	

3.3.3. Données toxicologiques de l'huile essentielle de niaouli et de cajeput

3.3.3.1. Huile essentielle de niaouli

Aucune donnée de toxicité n'a été retrouvée pour l'huile essentielle de niaouli à l'exception d'un test *in vitro* visant à détecter une activité œstrogénique. Selon les auteurs, l'huile essentielle de niaouli présente une activité œstrogénique *in vitro* vis-à-vis de cellules MCF-7 dont la prolifération est dépendante des récepteurs aux œstrogènes. La concentration utilisée était quatre fois inférieure (0,0025 %) à une concentration cytotoxique (0,01 %) de cette huile essentielle (Simões *et al.* 2018).

Un effet œstrogénique du viridiflorol, constituant de cette huile essentielle, est fréquemment mentionné dans les ouvrages d'aromathérapie, voire sur certains sites qui en commercialisent (Aroma Zone 2019). Il n'est cependant pas documenté *in vivo*.

3.3.3.2. Huile essentielle de cajeput

Une DL₅₀ orale de 3870 mg/kg a été établie en 1964 chez le rat (Jenner *et al.* 1964).

3.3.3.3. Substances préoccupantes

■ Méthyleugénol

Le chimiotype I de *M. leucadendra* est composé à plus de 90 % de méthyleugénol. Les données relatives à cette substance ont été présentées au chapitre 3.2.4.2.

■ 1,8-cinéole

Selon le Tableau 5, le 1,8-cinéole peut être retrouvé jusqu'à 65 % dans les huiles essentielles de niaouli (chimiotype cinéole) et jusqu'à 70 % dans les huiles essentielles de cajeput. Si certains usages revendiqués pour ces huiles essentielles sont de courtes durées et comparables à ceux de l'huile essentielle d'eucalyptus, des ouvrages d'aromathérapie mentionnent des utilisations prolongées. La sécurité pour un tel usage n'est pas garantie.

La DL₅₀ du 1,8-cinéole par voie orale chez les rats est égale à 2,48 g/kg (Jenner et al. 1964). Selon certains travaux, le 1,8-cinéole possède une toxicité orale faible (Baker 1960). L'intoxication par le 1,8-cinéole est responsable de troubles intestinaux sévères accompagnés de troubles du système nerveux central et la prise de 1 ml a provoqué un coma transitoire chez un patient (Tisserand et Young 2013).

Le *Scientific Committee on Food* (SCF) a publié en 2002 un avis scientifique sur le 1,8-cinéole concluant que les données toxicologiques étaient insuffisantes pour fixer une dose journalière admissible et qu'il n'y avait pas d'élément pour considérer la prise journalière de 1,8-cinéole provenant de l'alimentation comme préoccupante (SCF 2002).

En France, des cas de convulsions ont été recensés avec des médicaments (suppositoires) et des produits cosmétiques (produits destinés à être appliqués sur le thorax et/ou le dos en massage) contenant du 1,8-cinéole chez des nourrissons et des enfants. Ces cas ont conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, anciennement Afssaps) à émettre des recommandations à l'attention des fabricants et responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques à base de terpénoïdes tels que le 1,8-cinéole (Afssaps 2008) et à contre-indiquer les suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile (Afssaps 2011). Cette contre-indication a été reprise par la suite par l'EMA (EMA 2012).

3.3.4. Usages des autres huiles essentielles de *Melaleuca*

3.3.4.1. Médicaments

■ Propriétés pharmacologiques des huiles essentielles de niaouli et de cajeput

Les travaux collectés sur les propriétés pharmacologiques des huiles essentielles de niaouli et de cajeput sont moins nombreux que ceux obtenus pour l'huile essentielle d'arbre à thé.

○ Huile essentielle de niaouli

Ratsimbason *et al.* (2009) ont évalué les huiles essentielles de deux des chimiotypes de *Melaleuca viridiflora* pour leur activité antiplasmodiale contre la souche multirésistante de *Plasmodium falciparum* FCM29. L'huile essentielle de *M. viridiflora* (chimiotype à 1,8 cinéole) n'avait aucune activité tandis que le chimiotype à viridiflorol avait une activité antiplasmodiale modérée (135,5 ± 17,2 µg/mL).

○ Huile essentielle de cajeput

Les travaux concernant les activités antimicrobiennes de l'huile essentielle de cajeput sont plus rares que ceux concernant l'huile essentielle d'arbre à thé. Néanmoins, quelques travaux mentionnent les activités antibactériennes de l'huile essentielle de cajeput : ainsi, à une concentration de 0,2 à 0,4 %, l'huile de cajeput inhibe la croissance des bactéries Gram-positives : *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *Klebsiella* spp. et *Staphylococcus aureus* (França *et al.* 2018, Hamoud *et al.* 2012). Une concentration plus élevée, de 0,4 à 0,6 %, inhibe les bactéries Gram-négatives : *Alcaligenes faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, ainsi que les levures : *Candida albicans*, *C. vaginalis* et *C. glabrata* et des agents fongiques : *Aspergillus niger* et *Penicillium notatum* (Chauhan et Dahiya 2016, Chao, Young, et Oberg 2000, Christoph, Stahl-Biskup, et Kaulfers 2001).

De plus, Oussalah *et al.* (2006) ont évalué l'effet inhibiteur de soixante huiles essentielles différentes sur une souche de *Pseudomonas putida* d'origine carnée, associée à la détérioration de la viande. *M. cajeputi* a montré une faible activité antimicrobienne contre *P. putida* avec une CMI supérieure à

0,8 % (m/v). Bua *et al.* (2018) ont évalué l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de cajepout sur la souche de référence *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ainsi que sur différentes souches cliniques de *M. tuberculosis* et de mycobactéries non tuberculeuses. Les valeurs de CMI contre les souches tuberculeuses varient entre 0,5 et 16 % (v/v) et les CMI les plus faibles ont été observées contre les souches Mtb-1, Mtb-9, Mtb-10, Mtb-11, Mtb-12, Mtb-13 et Mtb-15 qui avaient deux ou trois profils de résistance aux médicaments de première ligne. Les CMI contre trois autres souches de mycobactéries multirésistantes (Mtb-4, Mtb-5, Mtb-14) étaient de 8 % (v/v). La CMI la plus élevée a été observée contre les souches Mtb H37Rv et Mtb-3 (16 %, v/v).

■ Spécialités pharmaceutiques recensées

○ Huile essentielle de niaouli

Historiquement, l'usage interne de l'huile essentielle de niaouli à des fins thérapeutiques peut être relevé dans des ouvrages de Matière médicale dès la première moitié du XX^e siècle. Hérail (1912) en mentionne l'injection hypodermique en solution huileuse à la dose de 250 mg, 2 à 10 fois par jour. Cet usage est rappelé par Planchon, Bretin, et Manceau (1937). En 1923, le Suisse Reutter qualifie ses feuilles de « non officinales » et écrit « *elle se prescrit parfois, à dose d'une à deux gouttes plusieurs fois par jour, comme désinfectant des bronches, comme sédatif, comme stimulant de l'estomac et comme antinévralgique (...)* » (Reutter 1923).

Dans les huiles essentielles traitées dans cette saisine, l'huile essentielle de niaouli est la seule présente dans des médicaments commercialisés en France. Seules deux spécialités, de même composition, sont administrées par voie orale. La composition de ces spécialités, présentées dans le Tableau 9, comporte plusieurs principes actifs, dont une « huile essentielle de niaouli reconstituée ». Quelques considérations concernant notamment les quantités de 1,8-cinéole ou la dose totale ingérée en cas de mésusage sont également présentes dans ce Tableau 9. La liste des autres spécialités contenant de l'huile essentielle de niaouli, toutes voies d'administration confondues, est disponible en annexe 6. Pour certains produits, la présence d'huile essentielle ou d'essence de niaouli est mentionnée en tant qu'excipient, sans quantité précise fournie. C'est le cas par exemple de la spécialité Hexaquine[®] en France, où on retrouve de l'huile essentielle de *Melaleuca viridiflora* comme excipient.

Le Martindale cite un produit qui contient de l'huile essentielle de niaouli dont l'utilisation se fait par voie orale. Il s'agit de « Refenax Caramelos Expectorantes », commercialisé en Argentine. Il contient 1 mg d'huile essentielle de niaouli par bonbon ainsi que du baume de Tolu, de la lidocaïne, de l'hexylrésorcinol, de l'eucalyptol et du menthol. L'indication est : expectorant, antiseptique et analgésique oropharyngé (Brayfield 2017, Alfabeta.net 2019).

La monographie de la Commission E allemande³³ (1992) envisage un usage dans les catarrhes des voies aériennes supérieures. L'usage par voie interne est possible à la dose de 0,2 g par prise (dose quotidienne maximale 2 g). Les effets indésirables mentionnés comprennent la nausée, les vomissements et la diarrhée. Cet usage est contre-indiqué en cas de maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal ou des voies biliaires et de maladies hépatiques sévères (Heilpflanzen-Welt 2019a).

³³ Commission scientifique allemande rattachée au *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) à l'origine de nombreuses monographies évaluant l'innocuité et l'efficacité de plantes pour une utilisation sous prescription médicale en Allemagne.

Tableau 9 : Liste des spécialités pharmaceutiques, destinées à la voie orale, contenant de l'huile essentielle de niaouli

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) / d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
Terpone®	6,75 mg « d'huile essentielle reconstituée » par cuillère à soupe	1 cuillère à soupe, 4 fois par jour	27 mg	terpine (30 mg) huile essentielle de pin de Sibérie (6,75 mg) huile essentielle d'eucalyptus (6,75 mg) par cuillère à soupe	10,1 mg 40,4 mg	45 mg 67 mg 235 mg	Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique	Déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement par manque de données. Possibilité de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Produits destinés à l'adulte.
Euphonyl®								

○ **Huile essentielle de cajeput**

Des allusions à l'utilisation interne de l'huile essentielle de cajeput existent dans diverses Matières médicales du XIX^e siècle et de la première moitié du XX^e siècle, sans que leur importance d'utilisation puisse être établie (Cauvet 1869, Guibourt et Planchon 1876, Flückiger et Hanbury 1878, Colin 1908, Perrot 1944). Colin (1908) indique que « *la plus grande quantité de cette essence est consommée en Orient et dans les Indes anglaises, où on l'utilise à l'intérieur comme stimulante, antispasmodique et diaphorétique et à l'extérieur comme rubéfiante* ». Cauvet (1869) précise que « *l'essence de cajeput est un excitant puissant, que les Chinois et les Malais regardent comme une panacée, et qu'ils emploient à l'extérieur, ou même à l'intérieur, à la dose de 4 à 5 gouttes sur du sucre* ». Aucun emploi de *Melaleuca* n'est évoqué dans les ouvrages francophones destinés au grand public de ces époques (Cazin 1868, Narodetzki 1908, Leclerc 1935, Vasseur 1963, Trouard-Riolle 1964, Schauenberg et Paris 1969).

L'huile essentielle de cajeput n'est présente dans aucune spécialité actuellement commercialisée en France. En Allemagne, elle a fait partie des préparations de plantes considérées par la Commission E dans les années 1990, ce qui permet de retracer un emploi dans un bon nombre de formulations pharmaceutiques au XX^e siècle dans ce pays. La monographie datée de 1993 ne cite néanmoins aucune dose pour les formulations citées et se réfère à la littérature pour évoquer une concentration de 5 % en monopréparation. Il est expressément indiqué qu' « *aucune information n'est disponible pour l'usage interne* » (Heilpflanzen-Welt 2019b).

Parmi les produits cités par le Martindale comme contenant de l'huile essentielle de cajeput (sans renseignement particulier sur leur statut), aucun n'a été identifié comme administrable par voie orale (Brayfield 2017).

3.3.4.2. Usage comme arôme ou compléments alimentaires

■ **Huile essentielle de niaouli**

L'emploi par voie orale de l'huile essentielle de niaouli est proposé dès les premiers ouvrages d'aromathérapie pratique à destination du grand public (Valnet 1975). Il est notamment retenu par la Commission E allemande pour les catarrhes respiratoires par cette voie. Parmi les 57 utilisations relevées en aromathérapie, 19 sont possibles par voie orale. Les usages retrouvés sont très variés ; ils concernent en particulier une utilisation possible pour des troubles ORL ou des infections urogénitales.

De nombreuses huiles essentielles de niaouli sont disponibles sur le marché pour une utilisation par voie orale. Certaines d'entre elles sont reportées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Exemples d'huiles essentielles de niaouli disponibles sur le marché français pour une utilisation par voie orale

Marque	Espèce mentionnée	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ³⁴	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Arkopharma ³⁵	<i>Melaleuca viridiflora</i>	1,8-cinéole viridiflorol	Complément alimentaire	Adulte : 2 gouttes, 3 fois par jour. Adolescent (12-15 ans) : 2 gouttes, 2 fois par jour. 6 gouttes correspondent à 181 mg d'huile essentielle dont 85 mg de cinéole-1,8 et 7 mg de viridiflorol.	Ne pas utiliser pure par voie orale mais sur un support neutre (sucre, miel ...). A partir de 12 ans. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes, allaitantes, les personnes ayant des antécédents de convulsions ou épileptiques, les personnes asthmatiques ou allergiques aux huiles essentielles. Tenir hors de portée des enfants. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact accidentel, apaiser avec une huile végétale grasse, rincer longuement à l'eau froide et consulter un médecin.
Aroma-Zone ³⁶	<i>Melaleuca quinquenervia cineolifera</i>	Principaux constituants biochimiques (exemple d'un lot) : 1,8-cinéole (61,39 %), α -pinène (8,13 %), α -terpinéol (6,6 %), limonène (5,45 %), viridiflorol (4,61 %). Partie de la plante extraite : feuille. Procédé d'obtention : distillation complète par entraînement à la vapeur d'eau.	« usage alimentaire + » avec recettes	Pas de posologie. 2 recettes affichées (1 seule avec voie orale seule) ; au plus : 3 gouttes d'un mélange à \approx 30 % sur support, 4 fois par jour entre les repas pendant 5 jours (laryngite).	Les huiles essentielles sont sensibles aux rayonnements UV ainsi qu'à l'évaporation progressive de leurs constituants. Il est donc impératif de conserver les huiles essentielles dans un flacon en verre coloré ou en aluminium à fermeture étanche à une température comprise entre 5°C et 40°C. Ne pas utiliser pendant la grossesse, ni chez les enfants de moins de 6 ans (sauf avis médical). Effet « œstrogen-like » possible, déconseillée en cas de mastose ou cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, endomètre). Certains composés naturels contenus dans cette huile essentielle peuvent présenter un risque d'allergie chez certaines personnes sensibles lorsque l'huile essentielle est incorporée dans une composition cosmétique (selon le 7 ^e

³⁴ Informations reprises textuellement à partir de l'étiquetage.

³⁵ <https://www.arkopharma.com/fr-FR/niaouli> (consulté le 30/04/2020).

³⁶ <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-niaouli-aroma-zone?page=library> (utilisation) ; <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-niaouli-aroma-zone> (qualité) (consultés le 30/04/2020).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Espèce mentionnée	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ³⁴	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
		Origine : Madagascar.			amendement de la Directive européenne relative aux produits cosmétiques (2003/15/CE) : limonène et, dans une moindre mesure, linalol. En règle générale, faire toujours un test d'application de la préparation dans le pli du coude, au moins 48h avant de l'utiliser. Tenir hors de portée de enfants.
Docteur Valnet ³⁷	<i>Melaleuca viridiflora</i>	Chimiotype : 1,8-cinéole, viridiflorol. Partie distillée : feuilles. Distillation à la vapeur d'eau basse pression. Origine : Madagascar. Rendement 130 kg pour 1 kg d'huile essentielle.	« Usage alimentaire »	Pas de mention sur le site. Renvoi sur « le guide pratique des huiles essentielles » (Sylvie Charier – Editions Marie Claire) : Voie orale sur prescription médicale.	Pas de mentions particulières sur le site.
Fleurance nature Aromanature ³⁸	<i>Melaleuca viridiflora</i>	Substances actives : 1,8-cinéole, viridiflorol. Origine : Madagascar.	Complément alimentaire	Diluer 1 goutte d'huile essentielle sur un comprimé neutre, un sucre ou dans une cuillère de miel. 1 goutte correspond à 25 mg d'huile essentielle. Flacon en verre de 10 mL. Ponctuellement selon les besoins.	Ne pas avaler pur. Contient naturellement des substances allergènes : géraniol, limonène, linalol Tenir hors de portée des enfants. Respecter les doses conseillées. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants. Demander conseil à un professionnel de santé. Éviter un usage prolongé.

³⁷ https://www.docteurvalnet.com/fr/huiles-essentielles-bio-unitaires/45-niaouli.html#add_to_cart (consulté le 30/04/2020)

³⁸ <https://www.fleurancenature.fr/huile-essentielle-de-niaouli-bio.html#more> (consulté le 30/04/2020)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Espèce mentionnée	Informations supplémentaires (chimiotype, origine...) ³⁴	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Ladrôme ³⁹	<i>Melaleuca quinquenervia</i> CT cineol (apparemment considéré comme synonyme de <i>Melaleuca viridiflora</i>)	Chimiotype : 1,8-cinéole, α-pinène. Partie utilisée : feuille. Origine : Madagascar. Distillation traditionnelle par entraînement à la vapeur d'eau.	Complément alimentaire	Utilisation recommandée : Voie orale : 1 à 2 gouttes diluées dans une cuillère à café de miel ou d'huile végétale, 2 fois par jour. Utilisations possibles : Pour rendre l'air plus sain Diffusion : ¼ h à ½ h dans la pièce. Disponible en 10 mL.	Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement et aux enfants de moins de 8 ans.
Phytosun aroms ⁴⁰	<i>Melaleuca quinquenervia</i>	Spécificité biochimique : 1,8-cinéole, viridiflorol Origine : Madagascar Organe producteur : feuilles	Complément alimentaire	1 à 2 gouttes sur support neutre, 3 à 4 fois par jour. Dose journalière pour 8 gouttes : 271 mg Enfant : 1 goutte 3 à 4 fois par jour sur support neutre. Dose journalière pour 4 gouttes : 135 mg	Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 7 ans sauf avis médical. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou qui allaitent, chez les personnes ayant des antécédents épileptiques et les personnes hypersensibles aux huiles essentielles. Ne jamais prendre pure par voie orale sans support. Ne jamais prendre plus de 2 gouttes par prise, ni plus de 8 gouttes par jour.
Prânarom ⁴¹	<i>Melaleuca quinquenervia</i> CT cinéole	Molécules aromatiques: 1,8-cinéole, viridiflorol. Partie distillée: feuille.	Complément alimentaire	2 gouttes, 3 fois par jour sur un support neutre (miel, sucre de canne, huile végétale).	Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose conseillée. Prudence pendant la grossesse et l'allaitement et chez l'enfant de moins de 3 ans. Conserver à l'abri de toute source de chaleur et de la lumière.

³⁹ <http://www.ladrome.bio/produit/huile-essentielle-de-niaouli-bio/> (consulté le 30/04/2020)

⁴⁰ <https://www.phytosunaroms.com/niaouli-huile-essentielle> (consulté le 30/04/2020)

⁴¹ <https://www.pranarom.com/fr/nos-produits/huiles-essentielles/huile-essentielle-niaouli-10-ml/ref-75> (consulté le 30/04/2020)

Ce tableau confirme les ambiguïtés relatives à l'identité exacte de la ou des espèces correspondant au terme « niaouli ». Certains fabricants mentionnent *Melaleuca quinquenervia* et d'autres *Melaleuca viridiflora*.

Par ailleurs, comme pour l'huile essentielle d'arbre à thé, il n'y a pas d'homogénéité concernant les précautions d'emploi des huiles essentielles de niaouli.

■ **Huile essentielle de cajeput**

L'emploi par voie orale de l'huile essentielle de cajeput est proposé dès les premières publications d'aromathérapie destinées au grand-public (Valnet 1975). Parmi les 34 utilisations relevées pour cette huile essentielle en aromathérapie, 14 sont possibles par voie orale. Comme pour l'huile essentielle de niaouli, les usages sont très variés (troubles pneumologiques, infections digestives...).

Des huiles essentielles de cajeput sont disponibles sur le marché pour une utilisation par voie orale. Certaines d'entre elles sont reportées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Exemple d'huiles essentielles de cajeput disponibles sur le marché français pour une utilisation par voie orale

Marque	Espèce mentionnée	Informations supplémentaires	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Aroma-Zone ⁴²	<i>Melaleuca leucadendron cajuputii</i>	<p>Principaux constituants biochimiques (exemple d'un lot): 1,8-cinéole (61,2 %), α-terpinéol (9,85 %), limonène (5,49 %), linalol (2,62 %), myrcène (1,66 %), α-pinène (1,66 %).</p> <p>Partie de la plante extraite : feuille.</p> <p>Procédé d'obtention : distillation complète par entraînement à la vapeur d'eau.</p> <p>Origine : Indonésie.</p>	« usage alimentaire + » avec recettes	<p>Pas de posologie.</p> <p>Pas de recette par voie orale avec ingestion.</p>	<p>Les huiles essentielles sont sensibles aux rayonnements UV ainsi qu'à l'évaporation progressive de leurs constituants. Il est donc impératif de conserver les huiles essentielles dans un flacon en verre coloré ou en aluminium à fermeture étanche à une température comprise entre 5°C et 40°C.</p> <p>Ne pas utiliser pendant la grossesse et pendant l'allaitement, ni chez les enfants de moins de 6 ans (sauf sur avis médical).</p> <p>Déconseillée chez les sujets asthmatiques (surtout en inhalation ou diffusion).</p> <p>Privilégier l'usage cutané ou en diffusion / inhalation, la voie orale est moins appropriée pour cette huile essentielle.</p> <p>Tenir hors de portée des enfants. Certains composés naturels contenus dans cette huile essentielle peuvent présenter un risque d'allergie chez certaines personnes sensibles lorsque l'huile essentielle est incorporée dans une composition cosmétique (selon le 7^e amendement de la Directive européenne relative aux produits cosmétiques (2003/15/CE)) : limonène, linalol. En règle générale, faire toujours un test d'application de la préparation, dans le pli du coude, au moins 48h avant de l'utiliser.</p>

⁴² <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-cajeput-aroma-zone?page=library> (usages) ; <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-cajeput-aroma-zone> (qualité) (Consultés le 30/04/2020)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Marque	Espèce mentionnée	Informations supplémentaires	Statut relevé	Posologie	Mises en garde (émises par les fabricants et hors mentions réglementaires pour tous compléments alimentaires)
Herbes et Traditions ⁴³	<i>Melaleuca leucadendron</i>	Chimiotype : 1,8-cinéole, α -terpinéol. Distillation à la vapeur d'eau et à basse pression.	Complément alimentaire	La dose journalière recommandée est de 1 à 2 gouttes deux fois par jour dans du Solubol H&T ou dans une cuillère à café de miel ou d'huile d'olive, soit 113,2 mg/jour. Contenance : 10 mL	Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser pur. Demander conseil en cas d'utilisation prolongée. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes. Voir les précautions d'emploi communes aux différentes huiles essentielles. A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et dans un endroit sec. Se référer à la DLU (date limite d'utilisation) sur le flacon.
Ladrôme ⁴⁴	<i>Melaleuca cajuputii</i> (considéré comme synonyme de <i>M. leucadendron</i>)	Chimiotype : 1,8-cinéole, limonène, alpha terpinéol. Partie utilisée : feuilles. Fabrication : distillation traditionnelle par entraînement à la vapeur d'eau. Origine : Vietnam.	Complément alimentaire	Utilisation recommandée : Voie orale : 1 goutte diluée dans 1 cuillère à café de miel ou d'huile végétale, 2 fois par jour. Utilisations possibles : Diffusion : ½ h à 1h dans les pièces à vivre. Inhalation : 2 à 3 gouttes dans un bol d'eau chaude. Disponible en 10 mL et 30 mL.	Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement et aux enfants de moins de 8 ans.

Il est à noter que l'espèce *Melaleuca leucadendron* n'est pas un nom d'espèce validé.

⁴³ <https://www.herbes-et-traditions.fr/cajeput-bio.html> (consulté le 30/04/2020)

⁴⁴ <http://www.ladrome.bio/produit/huile-essentielle-de-cajeput-bio/> (consulté le 30/04/2020)

Comme pour les autres huiles essentielles de *Melaleuca*, les précautions d'emploi sont variables d'un fabricant à l'autre. La dose de consommation maximale recensée est de 4 gouttes par jour.

3.4. Effets indésirables recensés liés à la consommation d'huiles essentielles de *Melaleuca*

3.4.1. Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'octobre 2019, l'Anses a reçu quinze déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des huiles essentielles de *Melaleuca*. Sur ces quinze signalements, dix étaient suffisamment documentés pour faire l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail de Nutrivigilance (Tableau 12).

Tableau 12 : Cas de nutrivigilance impliquant les huiles essentielles de *Melaleuca*

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Huile essentielle impliquée (quantité)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ⁴⁵ Délai apparition Dose ingérée par jour	Niveau de sévérité du tableau clinique ⁴⁶	Imputabilité intrinsèque ⁴⁷	Commentaires
2011-036	Aromaforce synergie multi-usages® (Pranarôm)	Arbre à thé Niaouli	F, 54 ans	nausées, vomissements, vertiges, perte de connaissance, asthénie 1 heure 54 gouttes	1	vraisemblable	mésusage du complément alimentaire
2014-024	Capsules défenses naturelles Aromadoses® (Omega Pharma)	Arbre à thé Niaouli	H, 21 ans	tachycardie avec sueurs Quelques heures 8 capsules sur un jour	2	vraisemblable	mésusage du complément alimentaire
2015-293	Phytosun arômes Tea-tree® (Omega Pharma)	Arbre à thé (100%)	H, 38 ans	syndrome de détresse respiratoire 15 minutes 3 gouttes	3	vraisemblable	utilisé comme bain de bouche avec du Bloxaphte® effet indésirable survenu lors d'une activité physique
2018-079	Phytosun arômes Ampoules Tonus® (Omega Pharma)	Cajeput	F, 65 ans	douleurs abdominales 1 ampoule/j 3 jours	1	vraisemblable	traitement concomitant : Lévothyrox®, ésoméprazole Séroplex®
2018-734	Equilibre Mucilyse Biofilms® (Biophenix)	Niaouli (5 mg)	F, 32 ans	céphalée migraineuse, somnolence, gêne respiratoire 1 jour 2 à 4 gouttes par jour	1	vraisemblable	-

⁴⁵ Effet indésirable retenu par le GT Nutrivigilance après analyse du cas.

⁴⁶ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

⁴⁷ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Huile essentielle impliquée (quantité)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ⁴⁵ Délai apparition Dose ingérée par jour	Niveau de sévérité du tableau clinique ⁴⁶	Imputabilité intrinsèque ⁴⁷	Commentaires
2019-293	Olioseptil voies urinaires® (Ineldea)	Niaouli (27 mg) Arbre à thé (9 mg)	F, âge non précisé	Saignement hors règles (spotting) Inconnus	1	vraisemblable	traitement concomitant : Optilova®
2018-404	Laetiporus CGAT® (DFN)	Arbre à thé	F, 49 ans	cytolyse hépatique 1 an une infusion par jour	3	possible	consommation concomitante des compléments alimentaires Shiitaké Hericium LO® et Phellinus®
2018-607	Niaouli® (NatureSun aroms)	Niaouli (100 %)	H, 82 ans	toxidermie de type DRESS 20 jours 3 à 12 gouttes par jour	3	possible	consommation concomitante des compléments alimentaires Acérola Plus 500®, Curcuma Bio®, Rose Musquée du Chili®, Echinacea Bio®, Vitamine D3 végétale®, Huile foie de requin®.
2018-186	Aromasantis BTS® (Santis Lab)	Arbre à thé	H, 41 ans	anxiété, palpitations, anorexie, sécheresse labiale 1 capsule/j jours 4 jours	1	douteuse	traitement concomitant : méthotrexate, corticoïdes
2018-260	Aromaforce Solution défenses naturelles® (Pranarôm)	Niaouli Arbre à thé	F, 49 ans	douleurs abdominales, asthénie, mycose linguale Inconnu 6 jours	1	douteuse	traitement concomitant : amoxicilline, prednisolone, Euphon®, Humex spray®, paracétamol

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la Figure 1 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables).

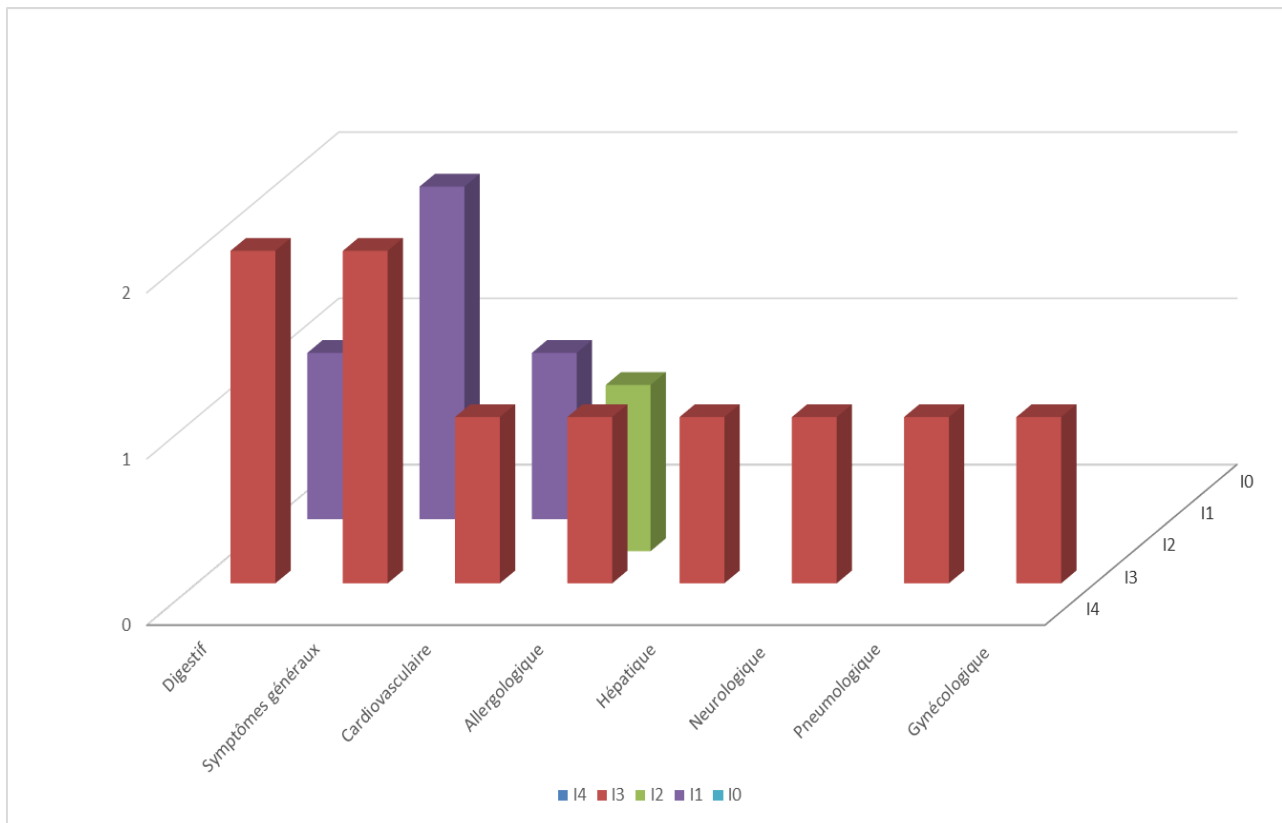


Figure 1 : Répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour les huiles essentielles de *Melaleuca* en fonction de leur type et de leur imputabilité⁴⁸ (cas analysables)

Pour ces cas analysables, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement des symptômes généraux (céphalée, vertiges) et digestifs (douleurs abdominales).

Les signalements qui n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse concernaient un cas de cytolyse hépatique, un cas de sécheresse buccale, un cas de vasoconstriction cérébrale réversible, un cas de prurit et un cas de malaise et céphalée.

3.4.2. Cas issus de la pharmacovigilance

L'ANSM a été sollicitée en juin 2018 et février 2019 afin d'obtenir des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant des huiles essentielles de *Melaleuca*.

■ Huile essentielle de niaouli

Quinze signalements ont été enregistrés pour les spécialités Terpone[®] et Euphonyll[®]. Ces deux spécialités sont également composées d'huile essentielle d'eucalyptus riche en 1,8-cinéole. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des symptômes généraux (vertige, somnolence) ou des effets dermato-allergologiques (rash cutané, syndrome de Stevens-Johnson). Pour la spécialité Euvanol[®] qui est un spray nasal, 35 signalements ont été enregistrés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre neurologique (convulsions), dermato-allergologique (angioœdème, rash cutané) et ORL (épistaxis, brûlure de la gorge). La commercialisation de ce médicament a été arrêtée en 2019.

⁴⁸ I0 = exclue, I1 = douteuse, I2 = possible, I3 = vraisemblable, I4 = très vraisemblable.

3.4.3. Cas issus de la toxicovigilance

Entre décembre 2006 et décembre 2019, 619 signalements liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des huiles essentielles de *Melaleuca* ont été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication du système d'information des centres antipoison. Parmi ces signalements, 496 sont associés à un ou plusieurs effets indésirables identifiés pour un signalement.

Près de 35 % des symptômes rapportés sont des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, des vomissements et des nausées. Dans 28 % des signalements les symptômes concernent la sphère oto-rhino-laryngée, avec en grande majorité des douleurs ou une irritation oropharyngées. Dans 12 % des signalements, il s'agit de symptômes généraux tels que des céphalées, des vertiges ou une asthénie. De façon plus sporadique, sont rapportés des effets indésirables tels que la toux, la somnolence, la paresthésie, l'érythème ou l'œdème cutané ou la tachycardie.

Ces effets indésirables n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse d'imputabilité selon la méthode de la nutrivigilance.

3.4.4. Cas recueillis à l'étranger

■ En Europe

En octobre 2017, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des huiles essentielles. Aucun des pays ayant répondu n'a d'effet indésirable porté à sa connaissance avec ce type de produits (Suisse, Croatie, Irlande, Autriche, Hongrie, Grèce, Finlande, République Tchèque, Lituanie, Espagne, Belgique, Suède, Italie). En Allemagne, le BfR a publié en 2003 un avis scientifique relatif à l'utilisation des huiles essentielles non diluées d'arbre à thé comme cosmétique. Il recommande de limiter la concentration d'huile essentielle d'arbre à thé dans les produits cosmétiques à 1%. Par ailleurs, les produits en contenant doivent être protégés de la lumière et mélangés à des antioxydants afin de limiter l'oxydation des terpènes (BfR 2003).

■ Au Canada et aux Etats-Unis

Au Canada, les données ont été recherchées sur Canada Vigilance sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 mars 2018. Concernant l'huile essentielle d'arbre à thé, trente-deux signalements impliquant une administration par voie orale ou par voie non précisée ont été recensés. Les effets indésirables majoritairement rapportés sont l'irritation de la gorge, la toux, le vertige, la somnolence et les troubles digestifs. Aucun signalement impliquant l'huile essentielle de niaouli ou de cajeput n'a été enregistré.

Aux Etats-Unis, les données ont été recherchées dans la base de données FDA-Medwatch. Concernant l'huile essentielle d'arbre à thé, vingt-sept cas ont été recensés. Seuls trois cas concernent l'utilisation de l'huile essentielle seule. Aucun de ces cas ne semble concerner une exposition par voie orale. Concernant l'huile essentielle de niaouli, onze cas ont été enregistrés. Cependant, l'ensemble des cas implique de nombreux autres médicaments. Aucun signalement impliquant l'huile essentielle de cajeput n'a été enregistré.

Le système de surveillance de l'*American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) recense annuellement les cas d'exposition aux huiles essentielles, toutes voies confondues. Depuis 2002, il distingue plusieurs huiles essentielles dont celle d'arbre à thé. Sur la période 2002-2016, les cas d'exposition aux huiles essentielles en général et à celle d'arbre à thé a augmenté. L'augmentation du nombre d'exposition ne s'associe pas à une augmentation de la proportion de cas sévères. Cependant, ces données ne permettent pas de distinguer la voie d'administration. Cette information n'est disponible que pour les cas mortels. L'huile essentielle d'arbre à thé est impliquée dans un des sept cas mortels d'exposition aux huiles essentielles par voie orale enregistrés sur la période 1983-2016. Elle entrait dans la composition d'une préparation complexe incluant également les huiles essentielles de cannelle et de menthe poivrée, de la réglisse, du sang-dragon et de la scutellaire. Ce cas a été décrit en 1995 (Litovitz *et al.* 1996, AAPCC 2019).

3.4.5. Cas rapportés dans la littérature chez l'Homme

Ce chapitre s'intéresse aux effets indésirables survenus après une exposition par voie orale, à l'exception des cas de gynécomastie (exposition par voie externe). L'ensemble des cas rapportés impliquent l'huile essentielle d'arbre à thé.

■ Manifestations allergiques

L'huile essentielle d'arbre à thé a fait l'objet d'un cas clinique, publié en 1993. Un Australien âgé de 60 ans a ressenti, après l'ingestion d'1/2 cuillère à café (précédée de trois à quatre autres prises non situées dans le temps, dans le contexte d'un rhume) d'huile essentielle pure, un malaise et présenté un érythème non prurigineux généralisé. Son visage, ses mains et pieds étaient œdématisés. L'érythème a disparu en deux jours, après d'importantes exfoliations, laissant la place à des pétéchies. L'essentiel des examens (foie, rate, analyse d'urine) a donné des résultats normaux en dehors d'une hyperleucocytose neutrophile marquée. Son état général a évolué favorablement en une semaine et son taux de polynucléaires neutrophiles sanguins en dix jours. Une thrombocytose retardée (de cinq jours) a également été signalée (Elliott et Seawright 1993, Hammer et al. 2006).

Par ailleurs, la survenue de dermatite de contact lors de l'utilisation cutanée d'huile essentielle d'arbre à thé ou de produits en contenant a été largement rapportée dans la littérature, de 1991 à aujourd'hui. La responsabilité des monoterpènes saturés dans la sensibilisation, ainsi que celle d'au moins deux produits d'oxydation, le 1,2,4-trihydroxymenthane et l'ascaridole, est démontrée (Harkenthal *et al.* 1998, Hausen, Reichling, et Harkenthal 1999, Harkenthal, Hausen, et Reichling 2000, Bakker *et al.* 2011, Christoffers *et al.* 2014, DeKoven *et al.* 2017).

■ Neurotoxicité

Un garçon de 23 mois a été retrouvé avec un flacon vide de 10 mL d'huile essentielle d'arbre à thé. En l'absence de symptôme immédiat, aucune mesure n'a été prise et l'enfant a été mis à la sieste. Trente minutes plus tard, l'enfant s'est réveillé dans un état ébrié, désorienté, incapable de garder son équilibre et trébuchant constamment. Il a été hospitalisé et l'ensemble des examens réalisés (température, respiration, radiographie pulmonaire, saturation en oxygène) s'est révélé normal en dehors d'une désorientation persistante et d'une haleine à forte odeur d'eucalyptus. Il a reçu une administration de charbon activé et de sorbitol. La poursuite d'examens s'est révélée normale (ECG, électrolytes sanguins, glycémie, NFS). Son état neurologique s'est normalisé en environ 5 heures (Hammer et al. 2006).

Dans son commentaire du cas allergique décrit plus haut, Hammer et al. (2006) évoque un autre cas, qui n'a pas fait l'objet d'une publication spécifique et est donc peu décrit, où une dose massive d'huile essentielle d'arbre à thé (1/2 tasse de thé, correspondant d'après lui à 0,5-1 mL/kg) a conduit chez un homme à un état comateux pendant 12 heures suivi par 36 heures d'un état semi-conscient accompagné d'hallucinations, puis d'une longue période (6 semaines) de douleurs abdominales et de diarrhées.

En 1995, le cas d'un enfant de 17 mois ayant ingéré au plus 15 mL d'huile essentielle d'arbre à thé (1/4 d'un flacon de 60 mL sans sécurité enfant) a été rapporté. Après environ dix minutes, ses parents ont appelé le centre antipoison local et ont décrit un enfant somnolent, titubant, incapable de s'asseoir ou de marcher, mais respirant normalement. A son admission aux urgences, l'enfant était ataxique et agité, mais alerte. Une heure et quart après l'ingestion, il a reçu du charbon activé mais n'a ingéré qu'une partie de la dose prévue. Sa saturation sanguine en oxygène était normale. Transféré dans un centre médical pédiatrique, l'enfant était toujours ataxique mais désormais capable de s'asseoir avec de l'aide. Près de cinq heures après l'ingestion, son état s'est normalisé et il a mangé normalement. Il est sorti de l'hôpital environ sept heures après l'ingestion (Del Beccaro 1995).

En 2003, le cas d'un enfant de 4 ans, avec pour seul antécédent un asthme, retrouvé prostré après ingestion de deux cuillères à café (\approx 10 mL) d'huile essentielle d'arbre à thé dans un verre d'eau, a

été publié. L'administration était apparemment due à une confusion avec un flacon d'*Aloe vera*, identifiée au moment même de l'administration, ce qui a conduit la mère à dire à l'enfant de ne pas avaler et de cracher. Elle lui a fait boire du lait et lui a rincé la bouche avec du lait. La quantité ingérée est donc inconnue. L'enfant s'est comporté normalement pendant trente minutes, à l'exception d'une légère ataxie, remarquée par son père. Perdu de vue pendant quinze minutes, l'enfant a été retrouvé dans la grange en pleurs. Il a répondu de manière incohérente et a semblé apathique à ses parents. Sa mère l'a fait vomir, puis il s'est endormi. Difficile à réveiller il s'est ensuite comporté étrangement. Arrivé en centre de soins, l'enfant qui ne réagissait plus et semblait respirer difficilement a été transféré aux urgences pédiatriques, perfusé et intubé. Les analyses qui ont suivi (bilan sanguin, glycémie, NFS, radiographie thoracique, analyse toxicologique du sang et des urines, fonction hépatique) étaient normales. Au bout de quinze minutes, il s'est animé et une période d'alternance de phases somnolentes et agitées a suivi. L'état s'est ensuite amélioré et l'enfant a pu être extubé au bout de six heures. Le soir, il était calme et somnolent. Le lendemain matin, il réagissait normalement. Il est sorti vingt-quatre heures après son admission et n'a pas présenté de séquelles (Morris *et al.* 2003).

■ Gynécomastie

Un article relate une série de trois cas de gynécomastie survenus chez des garçons prépubères présentant des concentrations normales de stéroïdes endogènes, attribués à une exposition à des produits contenant les huiles essentielles de lavande officinale (*L. angustifolia*) et d'arbre à thé (*M. alternifolia*). Seul un cas implique l'huile essentielle d'arbre à thé et les produits incriminés sont un gel pour les cheveux et un shampooing. Les auteurs ont recherché une potentielle activité œstrogénique et anti-androgénique de l'huile essentielle d'arbre à thé. Les auteurs décrivent l'effet œstrogénique comme faible mais spéculent sur un effet perturbateur endocrinien possible, en s'appuyant notamment sur l'existence d'autres travaux relatifs à l'activité œstrogénique de constituants d'huile essentielle (Henley *et al.* 2007). Cet article a, par la suite, fait l'objet de plusieurs commentaires (Dean 2007, Kalyan 2007, Kemper, Romm, et Gardiner 2007, Kurtz 2007).

A ce jour, un effet œstrogénique de l'huile essentielle d'arbre à thé ne paraît pas cliniquement pertinent à cause d'expositions concomitantes et du caractère imprécis et rétrospectif des cas rapportés.

3.5. Interaction avec le métabolisme des xénobiotiques

Il existe peu de données mettant en évidence des interactions des huiles essentielles de *Melaleuca* avec le métabolisme des xénobiotiques. Aucune interaction de ce type n'a été référencée dans la monographie EMA (EMA 2015). Les huiles essentielles étant un mélange complexe de nombreuses molécules, les données sur les interactions médicamenteuses ont été traitées en ciblant les constituants majoritaires. Pour l'huile essentielle d'arbre à thé, les composants majoritaires ont été sélectionnés sur la base de la composition de l'huile essentielle telle que définie par la norme ISO 4730:2017⁴⁹ ainsi que sur les récents travaux de Brun *et al.* (2019) ayant déterminé la composition de dix huiles essentielles d'arbre à thé actuellement disponibles dans le commerce.

■ 1,8-cinéole

Dans l'étude de De-Oliveira, Fidalgo-Neto, et Paumgarten (1999), le 1,8-cinéole est un inhibiteur *in vitro* du CYP2B1 (CI₅₀ = 4,7 µM) et n'induit qu'une légère diminution de l'activité du CYP1A2 (CI₅₀ = 300 µM). En revanche, le 1,8-cinéole ne diminue pas l'activité du CYP1A1 à des concentrations allant jusqu'à 150 µM (De-Oliveira, Fidalgo-Neto, et Paumgarten 1999).

⁴⁹ Norme ISO 4730:2017 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree).

In vivo, des doses sous-cutanées de 250 ou 500 mg/kg de 1,8-cinéole chez le rat augmentent l'activité des enzymes métabolisant cette molécule mais une dose de 125 mg/kg n'a aucun effet (Jori, Bianchetti, et Prestini 1969, Jori, Di Salle, et Pescador 1972).

Deux études *in vivo* plus récentes se sont également intéressées au potentiel d'induction des enzymes du métabolisme (CYP450) du 1,8-cinéole. Madyastha et Chadha (1986) ont étudié le potentiel d'induction enzymatique dans le foie et les poumons de rats exposés par inhalation au 1,8-cinéole tous les jours jusqu'à 9 jours à 10 µmoles/heure, avec une pause d'une heure toutes les douze heures. Les niveaux de cytochromes CYP450 hépatiques augmentaient de 32, 94 et 105 % après 3, 6 et 9 jours de traitement. Le niveau de cytochrome b5 dans le foie augmentait de 14 % après six jours de traitement et est resté supérieur aux valeurs du contrôle même après 9 jours. En revanche, le 1,8-cinéole n'a pas eu d'effet significatif sur les enzymes microsomiales pulmonaires. Le potentiel d'induction des CYP450 du 1,8-cinéole a également été étudié chez des rats Sprague-Dawley mâles après administration par voie intrapéritonéale à la dose de 300 mg/kg p.c., une fois par jour pendant 5 jours (Hiroi *et al.* 1995). Sur l'ensemble des microsomes hépatiques préparés (CYP1A1, 2A2, 2B1, 2C11, 2E1, 3A2 et 4A2), seuls les niveaux de CYP2B1 et CYP3A2 ont été augmentés de manière significative.

En conclusion, ces données montrent que le 1,8-cinéole a des effets inducteurs de CYP450 pouvant ainsi interférer avec le métabolisme des xénobiotiques. Néanmoins, dans l'ensemble, ces effets sont observés à des niveaux d'exposition élevés ce qui, considérant ce constituant, ne suggèrent pas de préoccupation en termes d'interactions médicamenteuses chez l'Homme pour les huiles essentielles riches en 1,8-cinéole, aux doses usuelles.

En ce qui concerne l'ensemble des autres constituants majoritaires (α -pinène, terpinolène, α -terpinéol, limonène, p-cymène, α -terpinène, γ -terpinène, terpinèn-4-ol), il n'existe aucune donnée relative à leurs interactions possibles avec des médicaments.

3.6. Risques liés à la consommation de denrées alimentaires contenant des huiles essentielles de *Melaleuca*

3.6.1. Evaluation du risque lié à la consommation d'huile essentielle d'arbre à thé

■ Terpinèn-4-ol

Selon le rapport de l'Efsa (2012), une NOAEL de 250 mg/kg pc (toxicité au niveau testiculaire et épидidymaire) peut être utilisée pour le terpinèn-4-ol. En appliquant un facteur de sécurité de 100 à cette NOAEL et un facteur supplémentaire de 2 en raison de la courte durée des études réalisées, une ingestion maximale non préoccupante sur le plan sanitaire correspondante de 1,2 mg/kg p.c./jour a été fixée pour le terpinèn-4-ol.

Le terpinèn-4-ol représente l'un des constituants majeurs de l'huile essentielle d'arbre à thé. Selon la norme ISO 4730:2017⁵⁰, le minimum de terpinèn-4-ol doit être de 35 % et le maximum de 48 %.

La Figure 2 montre les conditions amenant à un dépassement de la dose maximale non préoccupante sur le plan sanitaire définie par l'Efsa de 1,2 mg/kg p.c./jour pour une huile essentielle d'arbre à thé contenant 35 ou 48 % de terpinèn-4-ol. Le poids d'une goutte d'huile essentielle peut varier de 16 à 25 mg avec un compte-goutte conforme aux normes de la Pharmacopée européenne. Cependant, le poids de 40 mg pour une goutte avec les flacons munis d'un compte-gouttes disponibles sur le marché a été mesuré (EMA 2007).

⁵⁰ Norme ISO 4730:2017 - Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree).

La démonstration ci-dessous est faite à partir d'un poids d'une goutte d'huile essentielle de 40 mg et d'un poids corporel de 60 kg. La formule utilisée pour réaliser les calculs d'exposition au terpinèn-4-ol est présentée en annexe 7.

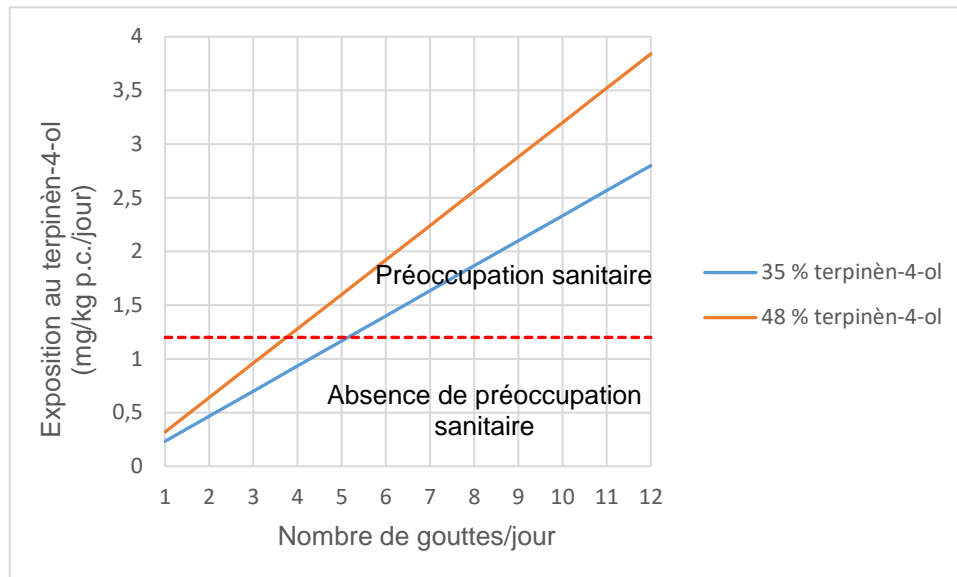


Figure 2 : Niveau de préoccupation sanitaire pour une personne de 60 kg en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées et de la concentration en terpinèn-4-ol

D'après la Figure 2, pour une huile essentielle d'arbre à thé contenant 48 % de terpinèn-4-ol, une consommation supérieure ou égale à 4 gouttes par jour constitue une préoccupation sanitaire. Pour une huile essentielle composée de 35 % de terpinèn-4-ol, une consommation supérieure à 5 gouttes par jour constitue une préoccupation sanitaire.

Le nombre de gouttes d'huile essentielle d'arbre à thé consommées par jour conduisant à une préoccupation sanitaire concernant l'exposition au terpinèn-4-ol doit être réévalué en fonction du poids de la goutte délivrée.

■ Méthyleugénol

La génotoxicité et la cancérogénicité du méthyleugénol ont été démontrées. Il existe différentes méthodes de construction de VTR (valeur toxicologique de référence) pour les substances génotoxiques cancérogènes sans seuil de dose, proposées par les organismes compétents dans ce domaine (Anses 2017). L'approche dite de la « marge d'exposition » (MOE, *margin of exposure*) est celle recommandée par l'Efsa, le JECFA et l'ILSI (*International Life Sciences Institute*) pour examiner d'éventuelles préoccupations concernant la sécurité que suscite la présence, dans les aliments destinés à l'alimentation humaine et animale, de substances qui sont à la fois génotoxiques et cancérogènes (Efsa 2005, JECFA 2006, O'Brien *et al.* 2006, Efsa 2017b). La MOE correspond au ratio entre la BMDL₁₀⁵¹ et l'exposition journalière de la population. Dans ses avis de 2005 et 2017, l'Efsa considère qu'une MOE $\geq 10\ 000$ susciterait peu de préoccupations du point de vue de la santé publique (Efsa 2005, 2017b).

Dans ce contexte, plusieurs évaluations du risque lié à l'exposition au méthyleugénol dans l'alimentation ont été réalisées (Rietjens *et al.* 2008, Smith *et al.* 2010, Benford, DiNovi, et Setzer 2010, Van den Berg *et al.* 2011, Southwell, Russell, et Davies 2011, Alajlouni *et al.* 2016, Al-

⁵¹ BMDL₁₀ (Benchmark Dose lower confidence limit) : Point de référence correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à une augmentation de l'incidence de cancer de 10 % par rapport au non-exposé.

Malahmeh *et al.* 2017, Ning *et al.* 2018, Suparmi *et al.* 2018, Suparmi *et al.* 2019). A partir de l'étude de cancérogenèse sur 2 ans chez le rat (NTP 2000b), les données expérimentales concernant l'incidence des adénomes et/ou carcinomes hépatocellulaires ont été modélisées au moyen de logiciels d'ajustement de courbe (entre autres, BMD⁵² de l'US EPA, PROAST du RIVM). Des BMDL₁₀ ont ainsi été dérivées afin d'être utilisées comme point de départ pour le calcul d'une MOE. Elles sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résumé des BMDL₁₀ pour le méthyleugénol trouvées dans la littérature

BMDL ₁₀ ajustée (mg/kg p.c./jour)	Référence
22 -31,5	Rietjens <i>et al.</i> (2008)
7,9	Smith <i>et al.</i> (2010)
7,9	Benford, DiNovi, et Setzer (2010)
15,3 - 34	Van den Berg <i>et al.</i> (2011)
22,2	Suparmi <i>et al.</i> (2019)

Très récemment, Suparmi *et al.* (2019) ont analysé l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez des rats mâles et femelles rapportée dans une étude de cancérogenèse sur 2 ans, à l'aide du logiciel de modélisation de l'Efsa (2017a). Plusieurs modèles s'ajustant le mieux aux données expérimentales ont permis de dériver plusieurs BMDL₁₀. Puis, d'après les recommandations de l'Efsa (2017b), la méthode de la moyenne des modèles (« *model averaging* ») a été appliquée pour déterminer la BMDL₁₀ finale dont la valeur est de 22,2 mg/kg p.c./jour chez les rats mâles et 66,5 mg/kg p.c./jour chez les rats femelles, ce qui reflète une plus grande sensibilité des rats mâles.

La

Figure 3 montre les conditions amenant à une MOE inférieure à 10 000 (donc à une situation préoccupante pour la santé) en fonction du nombre de gouttes consommées par jour et de la teneur en méthyleugénol dans l'huile essentielle. La concentration en méthyleugénol varie entre 0,01 et 0,4 % et selon les indications des fabricants, la consommation d'huile essentielle d'arbre à thé peut aller jusqu'à 12 gouttes par jour. Pour rappel, un poids de 40 mg pour une goutte d'huile essentielle et un poids corporel de 60 kg sont retenus. La formule utilisée pour réaliser les calculs de la MOE est disponible en annexe 8.

⁵² BMD^S (Benchmark Dose Software) : logiciel développé par l'US EPA dès 1995 permettant aux évaluateurs du risque de calculer des BMD (Benchmark dose)

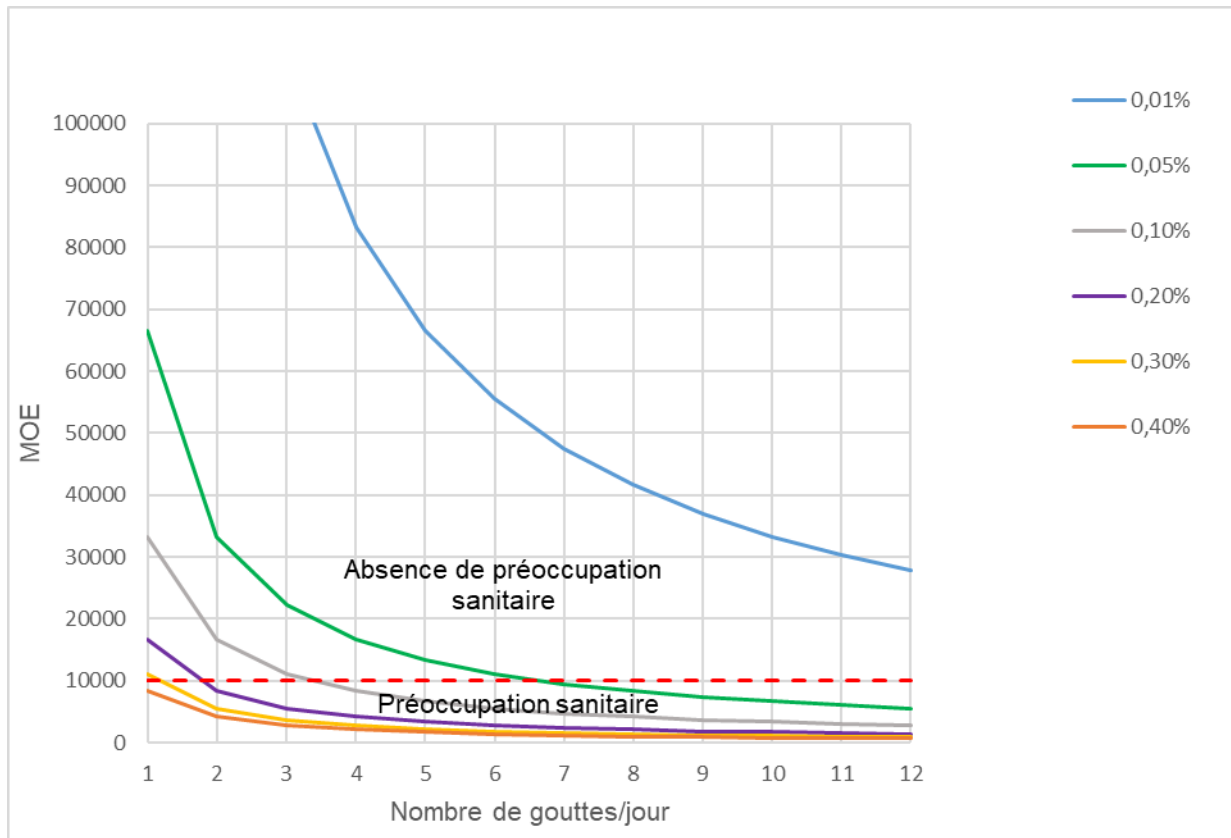


Figure 3 : Valeur de la marge d'exposition (MOE), pour une personne de 60 kg, en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées par jour et de la concentration en méthyleugénol

Selon la

Figure 3, la consommation d'une huile essentielle d'arbre à thé composée de 0,01 % de méthyleugénol ne conduit pas à une préoccupation sanitaire. Pour une huile essentielle composée de 0,05 % de méthyleugénol, une consommation supérieure à 6 gouttes par jour conduit à une préoccupation sanitaire. Pour une huile essentielle composée de 0,1 à 0,3 % de méthyleugénol, le nombre de gouttes consommées par jour conduisant à une préoccupation sanitaire est compris entre 2 et 4 gouttes. Pour une huile essentielle d'arbre à thé composée de 0,4 % de méthyleugénol, la consommation d'une seule goutte par jour conduit à une préoccupation sanitaire.

Le nombre de gouttes consommées d'huile essentielle d'arbre à thé par jour conduisant à une préoccupation sanitaire concernant l'exposition au méthyleugénol doit être réévalué en fonction du poids de la goutte délivrée.

Une attention particulière doit aussi être portée à la multi-exposition de l'Homme au méthyleugénol. Ce composé aromatique est présent dans de nombreuses plantes condimentaires (citronnelle, basilic, estragon...). Smith *et al.* (2010) ont évalué l'exposition alimentaire au méthyleugénol en utilisant la technique théorique d'addition journalière maximale, en supposant que les concentrations maximales de méthyleugénol dans les aliments étaient celles réglementées par l'Union européenne⁵³. Un apport maximal de 4,6 mg de méthyleugénol par jour a été calculé pour la population adulte européenne, ce qui, en supposant un poids corporel moyen de 60 kg, équivaldrait à 76,7 µg/kg p.c./jour.

⁵³ Le calcul a été fait en supposant une consommation quotidienne concomitante de 324 g de boisson en général (contenant 1 mg/kg de méthyleugénol), 133,4 g de nourriture en général (20 mg/kg de méthyleugénol), 20 g de sauces et condiments (60 mg/kg de méthyleugénol) et 20 g de mets préparés (20 mg/kg de méthyleugénol).

■ Ascaridole

Pour rappel, l'ascaridole est un composé néoformé qui provient de la peroxydation de l' α -terpinène. Il existe peu de données sur les teneurs en ascaridole pouvant être retrouvées dans les huiles essentielles d'arbre à thé. Une publication rapporte une teneur de 0,2 % pour l'ascaridole dans un échantillon d'huile essentielle d'arbre à thé australien (Sciarrone *et al.* 2010).

Le respect de la qualité des huiles essentielles d'arbre à thé (absence d'ascaridole dans la composition) et la conservation de ces huiles essentielles dans des conditions optimales (absence de formation d'ascaridole par oxydation après formulation) permet de garantir une sécurité d'emploi de ces huiles essentielles vis-à-vis de ce composé.

En revanche, il s'avère indispensable d'effectuer des contrôles réguliers de la qualité des huiles essentielles utilisées dans la fabrication des compléments alimentaires et d'en assurer la stabilité (absence d'oxydation) après incorporation dans les produits finis, pendant leur conditionnement et leur stockage, jusqu'à leur consommation. L'utilisation de contenants neutres en verre opaque, de faible contenance, à reboucher après utilisation et le conseil d'une conservation au frais et à l'obscurité sur l'emballage du produit peuvent être recommandés. L'ajout d'un antioxydant approprié par les fabricants peut également être envisagé.

3.6.2. Risques liés à la consommation d'huile essentielle de *Melaleuca* pour des populations sensibles

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités pharmaceutiques contenant de l'huile essentielle de niaouli déconseille leur consommation en cas de grossesse et d'allaitement du fait du manque de données. Cette recommandation peut être élargie à l'ensemble des compléments alimentaires contenant de l'huile essentielle des différentes espèces de *Melaleuca*.

Les spécialités pharmaceutiques contenant des huiles essentielles (« dérivés terpéniques », notamment 1,8-cinéole) disposent fréquemment de mises en garde concernant la possibilité d'un abaissement du seuil épiléptogène et, à doses excessives, d'accidents neurologiques (perte de connaissance accompagnée ou non de mouvements anormaux) incitant à la prudence en cas d'antécédents d'épilepsie, en particulier chez l'enfant. Cette mise en garde peut être formulée pour les compléments alimentaires.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GT « PLANTES » ET DU CES « NUTRITION HUMAINE »

Le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaines » rappellent que les listes de plantes, parties de plantes, les usages et les doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que les restrictions et avertissements encadrant leur utilisation, ne sont pas harmonisés au niveau de l'Union européenne. C'est le cas pour les huiles essentielles de feuilles de *Melaleuca* (arbre à thé, cajepout et niaouli) pour lesquelles l'utilisation dans les compléments alimentaires n'est, selon le pays européen, pas recommandée ou autorisée dans certains. Le GT et le CES rappellent qu'il n'existe pas de tradition d'usage par voie orale des huiles essentielles de *Melaleuca* en France.

Concernant l'identification et la composition des huiles essentielles de *Melaleuca* :

- Pour les huiles essentielles de cajepout et niaouli, le GT et le CES soulignent les nombreuses confusions botaniques et taxonomiques et recommandent que le nom scientifique complet d'espèce soit confirmé pour chaque produit commercialisé et soit mentionné sur l'étiquette. En particulier, l'utilisation effective et bien établie de l'espèce actuellement décrite comme

Melaleuca viridiflora Sol. ex. Gaertn. doit être vérifiée. Des critères botaniques existent, et peuvent être considérés dans l'attente d'études génétiques satisfaisantes.

- Pour les huiles essentielles de cajeput, le GT et le CES soulignent qu'il n'existe actuellement pas de standardisation de la composition de ces huiles essentielles. Le GT et le CES recommandent qu'une norme (Afnor, CEN ou ISO ou relevant de la Pharmacopée...) soit produite pour les caractériser.
- De façon générale pour l'ensemble des huiles essentielles de *Melaleuca*, le GT et le CES recommandent que les fabricants caractérisent leurs lots d'huiles essentielles avec un matériel qualifié, afin de définir précisément le chimiotype.

Concernant l'exposition du consommateur aux huiles essentielles d'arbre à thé – pour un poids corporel de 60 kg et un poids de goutte de 40 mg – :

- Pour le terpinèn-4-ol :
 - o pour une teneur de 48 % dans l'huile essentielle d'arbre à thé, le GT et le CES identifient un dépassement de la dose maximale non préoccupante sur le plan sanitaire pour une consommation supérieure ou égale à 4 gouttes par jour ;
 - o pour une teneur de 35 %, ce dépassement est observé pour une consommation supérieure à 5 gouttes par jour.

Le GT et le CES recommandent que la teneur en terpinèn-4-ol soit prise en compte par les opérateurs dans leurs recommandations aux consommateurs, en termes de nombre de gouttes par jour et de fréquence.

- Pour le méthyleugénol :
 - o pour une teneur comprise entre 0,01 % et 0,05 % dans l'huile essentielle d'arbre à thé, le GT et le CES identifient une préoccupation sanitaire pour une consommation supérieure à 6 gouttes par jour ;
 - o pour une teneur comprise entre 0,1 à 0,3 %, le GT et le CES identifient une préoccupation sanitaire pour une consommation comprise entre 2 et 4 gouttes ;
 - o pour une huile essentielle composée de 0,4 % de méthyleugénol, la consommation d'une seule goutte par jour conduit à une préoccupation sanitaire.

Le GT et le CES recommandent que la teneur en méthyleugénol soit prise en compte par les opérateurs dans leurs recommandations aux consommateurs, en termes de nombre de gouttes par jour et de fréquence.

- Pour l'ascaridole qui est un composé néoformé provenant de la peroxydation de l' α -terpinène, le GT et le CES recommandent que sa formation soit prévenue par l'utilisation de mesures appropriées. Le consommateur doit être informé de la nécessité d'une conservation au frais et à l'obscurité.

Concernant l'exposition du consommateur aux huiles essentielles de niaouli et de cajeput :

- Pour le 1,8-cinéole, contenu en grande quantité dans les huiles essentielles de niaouli et de cajeput, le GT et le CES soulignent que la sécurité d'emploi de ces huiles essentielles ne peut être définie en l'absence d'études toxicologiques précises.

Enfin, le GT et le CES recommandent de prendre l'avis d'un professionnel de santé avant toute utilisation d'huiles essentielles de *Melaleuca* par voie orale.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Dans le cadre réglementaire propre aux compléments alimentaires, l'Anses a été saisie par la DGCCRF sur la dangerosité des huiles essentielles de *Melaleuca* et sur les conditions les plus à même de garantir la sécurité d'emploi dans les compléments alimentaires de ces huiles essentielles.

L'Agence a sollicité pour cette expertise les groupes de travail « Plantes » et « Espa » qui ont contribué à l'élaboration de conclusions et recommandations validées par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Anses endosse les conclusions et recommandations élaborées par ces collectifs d'experts en soulignant plus particulièrement les éléments qui suivent.

Plusieurs huiles essentielles de *Melaleuca* sont disponibles sur le marché français du complément alimentaire : l'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel), de niaouli (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T.Blake) et de cajeput (*Melaleuca cajuputi* Powell). L'utilisation de ces huiles essentielles par voie orale est récente et leur consommation ne semble pas motivée par des objectifs nutritionnels. En effet, les propriétés antimicrobiennes alléguées par ces huiles essentielles à travers différents ouvrages d'aromathérapie conduisent les consommateurs à détourner ces compléments alimentaires pour en faire des traitements d'appoint d'infections pris en automédication. Dès lors, l'Anses s'interroge sur la pertinence de l'enregistrement de ces huiles essentielles en tant que compléments alimentaires.

Au-delà de cette question de statut réglementaire de ces produits, l'Anses recommande d'encadrer plus étroitement leur composition. En effet, des confusions ont été identifiées entre les différentes espèces de *Melaleuca* à l'origine de ces huiles essentielles. Aussi l'Anses souligne-t-elle l'importance que le nom scientifique complet d'espèce soit confirmé pour chaque produit commercialisé et qu'il soit mentionné sur l'étiquette. De plus, les lots d'huiles essentielles de *Melaleuca* doivent être caractérisés à l'aide d'un matériel normalisé sur la base de normes de composition. Ainsi, il n'existe actuellement aucune norme de composition pour les huiles essentielles de cajeput. Il importe d'en établir une afin de disposer d'un référentiel de caractérisation pour ces huiles essentielles.

Concernant l'exposition du consommateur, les calculs d'exposition au terpinèn-4-ol et au méthyleugénol ont montré l'existence d'un risque sanitaire dépendant des teneurs de ces composés dans les huiles essentielles, du nombre de gouttes consommées et de la taille des gouttes délivrées par les flacons compte-gouttes au regard du poids corporel. Aussi l'Anses recommande-t-elle que ces paramètres soient pris en compte par les opérateurs dans leurs recommandations aux consommateurs quant au nombre de gouttes à consommer par jour.

Pour l'ascaridole, qui est un composé néoformé provenant de la peroxydation de l' α -terpinène, des incertitudes liées à sa toxicité et au niveau d'exposition des consommateurs d'huiles essentielles de *Melaleuca* conduisent l'Anses à préconiser une approche de prévention de sa formation par l'utilisation de mesures appropriées et que le consommateur soit clairement informé de la nécessité d'une conservation au frais et à l'obscurité.

Par ailleurs, l'Anses rappelle que les huiles essentielles de niaouli et cajeput sont riches en 1,8-cinéole, dont les données actuelles sont également insuffisantes pour définir la sécurité d'emploi de ces huiles essentielles par voie orale dans les compléments alimentaires. L'Anses rappelle que le 1,8-cinéole appartient à la famille des dérivés terpéniques, ayant entraîné des complications neurologiques (crises convulsives notamment) chez les enfants et en particulier les nourrissons. Ceci a conduit l'ANSM à restreindre la prescription de suppositoires chez les enfants à risque. Par analogie avec les mesures prises par l'ANSM et dans l'attente de données toxicologiques plus précises, l'Anses recommande d'interdire la consommation d'huiles essentielles de niaouli et de

cajeput par les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

Enfin, l'Anses souligne l'absence de données spécifiques relatives aux risques liés à la consommation d'huiles essentielles de *Melaleuca* par voie orale par les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes. L'Anses déconseille leur consommation par ces populations.

D'une manière générale, l'Anses recommande aux consommateurs de :

- discuter avec un professionnel de santé de la pertinence de consommer un complément alimentaire au regard de leur état de santé ;
- éviter la consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires ;
- signaler la consommation de compléments alimentaires et des traitements médicamenteux concomitants à son médecin ou son pharmacien, en raison du risque d'interaction.

Enfin, l'Anses rappelle aux professionnels de santé et aux fabricants la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Compléments alimentaires, huiles essentielles de *Melaleuca*, arbre à thé, cajepout, niaouli
Dietary supplements, *Melaleuca* essential oils, tea tree oil, cajepout, niaouli

BIBLIOGRAPHIE

- AAPCC. 2019. "National Poison Data System Annual Reports ". <https://www.aapcc.org/annual-reports>.
- Abdo, K. M., M. L. Cunningham, M. L. Snell, R. A. Herbert, G. S. Travlos, S. R. Eldridge, et J. R. Bucher. 2001. "14-Week toxicity and cell proliferation of methyleugenol administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice." *Food and Chemical Toxicology* 39 (4):303-316. doi: 10.1016/S0278-6915(00)00143-5.
- Afssaps. 2008. "Produits cosmétiques à base de terpénoïdes : camphre, eucalyptol, menthol - Recommandations à l'attention des fabricants et responsables de la mise sur le marché."
- Afssaps. 2010. "Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques. Saisine 2008BCT0004."
- Afssaps. 2011. "Lettre aux professionnels de santé - Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile."
- Al-Malahmeh, A. J., A. M. Al-ajlouni, S. Wesseling, J. Vervoort, et I. M. C. M. Rietjens. 2017. "Determination and risk assessment of naturally occurring genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in basil-containing sauce of pesto." *Toxicology Reports* 4:1-8. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.11.002.
- Alajlouni, A. M., A. J. Al-Malahmeh, F. N. Isnaeni, S. Wesseling, J. Vervoort, et I. M. C. M. Rietjens. 2016. "Level of Alkenylbenzenes in Parsley and Dill Based Teas and Associated Risk Assessment Using the Margin of Exposure Approach." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64 (45):8640-8646. doi: 10.1021/acs.jafc.6b03650.
- Alfabeta.net. 2019. "Refenax caramelos expectorantes " Consulté le 15/03/2019. <http://www.alfabeta.net/FARMACO/HTML/P9977.HTM>.
- Allorge-Boiteau, L. 2008. *Atlas des Plantes de Madagascar*. Ulmer.
- Anses. 2017. "Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses." Maisons-Alfort. 181 p.
- Api, A. M., D. Belsito, D. Botelho, D. Browne, M. Bruze, G. A. Burton, Jr., J. Buschmann, M. L. Dagli, M. Date, W. Dekant, C. Deodhar, A. D. Fryer, K. Joshi, S. La Cava, A. Lapczynski, D. C. Liebler, D. O'Brien, R. Parakhia, A. Patel, T. M. Penning, G. Ritacco, J. Romine, D. Salvito, T. W. Schultz, I. G. Sipes, Y. Thakkar, Y. Tokura, S. Tsang, et J. Wahler. 2017. "RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-Carvomenthenol, CAS Registry Number 562-74-3." *Food and Chemical Toxicology* 110:S403-S411. doi: 10.1016/j.fct.2017.07.040.
- Aroma Zone. 2019. "Bulletin qualité Huile essentielle de Niaouli." Consulté le 08/03/2019. <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-niaouli-aroma-zone>.
- Astani, A., J. Reichling, et P. Schnitzler. 2010. "Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils." *Phytotherapy Research* 24 (5):673-679. doi: 10.1002/ptr.2955.
- Australian Plant Name Index. 2020. "Vascular Plantes." <https://biodiversity.org.au/nsi/services/rest/name/apni/153786/api/apni-format>.
- Baker, J. B. 1960. "The effects of drugs on the foetus." *Pharmacological reviews* 12:37-90.
- Bakker, C., B. Blömeke, P. J. Coenraads, et M. L. Schuttelaar. 2011. "Ascaridole, a sensitizing component of tea tree oil, patch tested at 1% and 5% in two series of patients." *Contact Dermatitis* 65 (4):240-241. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01948.x.

- Banes-Marshall, L., P. Cawley, et C. A. Phillips. 2001. "In vitro activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against bacterial and Candida spp. isolates from clinical specimens." *British Journal of Biomedical Science* 58 (3):139-145.
- Baudoux, D. 2008. *L'aromathérapie. Se soigner par les huiles essentielles*. Edité par Amyris, Douce alternative.
- Benford, D., M. DiNovi, et R. W. Setzer. 2010. "Application of the margin-of-exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic e.g.: Benzo[a]pyrene and polycyclic aromatic hydrocarbons." *Food and Chemical Toxicology* 48 (SUPPL. 1):S42-S48. doi: 10.1016/j.fct.2009.09.039.
- Bernadet, M. 1983. *Phyto-aromathérapie pratique*. Edité par Dangles.
- Beylier, M.F. 1979. "Bacteriostatic activity of some Australian essential oils." *Perfum. Flavourist* 4:23-25.
- Bézanger-Beauquesne, M., M. Pinkas, et M. Torck. 1986. *Les plantes dans la thérapeutique moderne*. 2e ed.
- BfR. 2003. "Opinion : Use of undiluted tea-tree oil as a cosmetic " : Federal Institute for Risk Assessment (BfR).
- Bhatia, S. P., D. McGinty, C. S. Letizia, et A. M. Api. 2008. "Fragrance material review on 4-carvomenthenol." *Food and Chemical Toxicology* 46 (11 SUPPL.):S91-S94. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.029.
- Blake, S.T. 1968. "A revision of Melaleuca leucadendron and its allies (Myrtaceae)." *Contribution from the Queensland Herbarium* 1:1-114.
- Brand, C., A. Ferrante, R. H. Prager, T. V. Riley, C. F. Carson, J. J. Finlay-Jones, et P. H. Hart. 2001. "The water-soluble components of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil) suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro." *Inflammation Research* 50 (4):213-219. doi: 10.1007/s000110050746.
- Brayfield, A. 2017. *Martindale – the complete drug reference*. Edité par Pharmaceutical Press. 39e ed.
- Brophy, J. J., L. A. Craven, et J.C. Doran. 2013. "Melaleucas: their botany, essential oils and uses. Monographie n°156." : ACIAR.
- Brophy, J. J., N. W. Davies, I. A. Southwell, I. A. Stiff, et L. R. Williams. 1989. "Gas chromatographic quality control for oil of Melaleuca terpinen-4-ol type (Australian Tea Tree)." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 37 (5):1330-1335. doi: 10.1021/jf00089a027.
- Brun, P., G. Bernabè, R. Filippini, et A. Piovan. 2019. "In vitro antimicrobial activities of commercially available tea tree (Melaleuca alternifolia) essential oils." *Current Microbiology* 76 (1):108-116. doi: 10.1007/s00284-018-1594-x.
- Bua, A., P. Mollicotti, M. G. Donadu, D. Usai, L. S. Le, T. T. T. Tran, V. Q. T. Ngo, M. Marchetti, M. Usai, P. Cappuccinelli, et S. Zanetti. 2018. "In vitro activity of Melaleuca cajuputi against mycobacterial species." *Natural Product Research*. doi: 10.1080/14786419.2018.1509335.
- Burkey, J. L., J. M. Sauer, C. A. McQueen, et I. Glenn Sipes. 2000. "Cytotoxicity and genotoxicity of methyleugenol and related congeners - A mechanism of activation for methyleugenol." *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 453 (1):25-33. doi: 10.1016/S0027-5107(00)00070-1.
- Cabanis, Y., L. Cabanis, et F. Chabouis. 1970. *Végétaux et groupements végétaux de Madagascar et des Mascareignes*. Edité par BDPA. Vol. Tome 1.
- Carson, C. F., K. A. Hammer, et T. V. Riley. 1995. "Broth micro-dilution method for determining the susceptibility of Escherichia coli and Staphylococcus aureus to the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil)." *Microbios* 82 (332):181-185.
- Carson, C. F., K. A. Hammer, et T. V. Riley. 1996. "In-vitro activity of the essential oil of Melaleuca alternifolia against Streptococcus spp. [1]." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 37 (6):1177-1178. doi: 10.1093/jac/37.6.1177.
- Carson, C. F., et T. V. Riley. 1994. "Susceptibility of Propionibacterium acnes to the essential oil of Melaleuca alternifolia." *Letters in Applied Microbiology* 19 (1):24-25. doi: 10.1111/j.1472-765X.1994.tb00894.x.

- Cartus, A. T., K. Herrmann, L. W. Weishaupt, K. H. Merz, W. Engst, H. Glatt, et D. Schrenk. 2012. "Metabolism of methyleugenol in liver microsomes and primary hepatocytes: Pattern of metabolites, cytotoxicity, and DNA-adduct formation." *Toxicological Sciences* 129 (1):21-34. doi: 10.1093/toxsci/kfs181.
- Cauvet, D. . 1869. *Nouveaux éléments d'histoire naturelle médicale*. Edité par J.B. Baillière et fils.
- Cazin, F.J. 1868. *Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes*. Edité par P. Asselin. 3e ed.
- Chao, S. C., D. G. Young, et C. J. Oberg. 2000. "Screening for inhibitory activity of essential oils on selected bacteria, fungi and viruses." *Journal of Essential Oil Research* 12 (5):639-649. doi: 10.1080/10412905.2000.9712177.
- Chauhan, B. S., et P. Dahiya. 2016. "Evaluation of in vitro antimicrobial potential and phytochemical analysis of spruce, cajeput and jamrosa essential oil against clinical isolates." *International Journal of Green Pharmacy* 10 (1):27-32.
- Christoffers, W. A., B. Blömeke, P. J. Coenraads, et M. L. A. Schuttelaar. 2014. "The optimal patch test concentration for ascaridole as a sensitizing component of tea tree oil." *Contact Dermatitis* 71 (3):129-137. doi: 10.1111/cod.12199.
- Christoph, F., P. M. Kaulfers, et E. Stahl-Biskup. 2000. "A comparative study of the in vitro antimicrobial activity of tea tree oils s.l. with special reference to the activity of β -triketones." *Planta Medica* 66 (6):556-560. doi: 10.1055/s-2000-8604.
- Christoph, F., E. Stahl-Biskup, et P. M. Kaulfers. 2001. "Death kinetics of staphylococcus aureus exposed to commercial tea tree oils s.L." *Journal of Essential Oil Research* 13 (2):98-102. doi: 10.1080/10412905.2001.9699625.
- Chu, Y., W. Li, J. Han, H. Mo, X. Li, S. Zhou, Y. Zhu, et C. Liu. 2008. "Determination and pharmacokinetics of ascaridole in rat plasma by gas chromatography-mass spectrometry." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48 (3):997-1000. doi: 10.1016/j.jpba.2008.06.017.
- Colin, E. 1908. *Précis de Matière Médicale*. Edité par Octave Doin.
- Conseil de l'Europe. 1981. "Livre bleu - Substances aromatisantes et sources naturelles de matières aromatisantes."
- Couic-Marinier, F. 2013. *Huiles essentielles : l'essentiel*.
- Craven, L. A. 1999. "Behind the names: the botany of tea tree, cajuput and niaouli " Dans *Tea Tree : The Genus Melaleuca*, edité par Ian Southwell and Robert Lowe. : harwood academic publishers.
- Craven, L. A., et B. A. Barlow. 1997. "New taxa and new combinations in Melaleuca (Myrtaceae)." *Novon* 7 (2):113-119. doi: 10.2307/3392182.
- D'Auria, F. D., L. Laino, V. Strippoli, M. Tecca, G. Salvatore, L. Battinelli, et G. Mazzanti. 2001. "In vitro activity of tea tree oil against *Candida albicans* mycelial conversion and other pathogenic fungi." *Journal of Chemotherapy* 13 (4):377-383. doi: 10.1179/joc.2001.13.4.377.
- De-Oliveira, A. C. A. X., A. A. Fidalgo-Neto, et F. J. R. Paumgarten. 1999. "In vitro inhibition of liver monooxygenases by β -ionone, 1,8-cineole, (-)-menthol and terpineol." *Toxicology* 135 (1):33-41. doi: 10.1016/S0300-483X(99)00043-8.
- de Groot, A. C., et E. Schmidt. 2016. "Tea tree oil: contact allergy and chemical composition." *Contact Dermatitis* 75 (3):129-143. doi: 10.1111/cod.12591.
- De Vincenzi, M., M. Silano, P. Stacchini, et B. Scazzocchio. 2000. "Constituents of aromatic plants: I. Methyleugenol." *Fitoterapia* 71 (2):216-221. doi: 10.1016/S0367-326X(99)00150-1.
- Dean, C. J. 2007. "Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils [15]." *New England Journal of Medicine* 356 (24):2543.
- DeKoven, J. G., E. M. Warshaw, D. V. Belsito, D. Sasseville, H. I. Maibach, J. S. Taylor, J. G. Marks, J. F. Fowler, C. G. T. Mathias, V. A. DeLeo, M. D. Pratt, M. J. Zirwas, et K. A. Zug. 2017. "North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results 2013-2014." *Dermatitis* 28 (1):33-46. doi: 10.1097/DER.0000000000000225.
- Del Beccaro, M. A. 1995. "Melaleuca oil poisoning in a 17-month-old." *Veterinary and Human Toxicology* 37 (6):557-558.

- Devereux, T. R., C. H. Anna, J. F. Foley, C. M. White, R. C. Sills, et J. C. Barrett. 1999. "Mutation of β -catenin is an early event in chemically induced mouse hepatocellular carcinogenesis." *Oncogene* 18 (33):4726-4733. doi: 10.1038/sj.onc.1202858.
- Ding, W., D. D. Levy, M. E. Bishop, E. L. Lascelles, R. Kulkarni, C. W. Chang, A. Aidoo, et M. G. Manjanatha. 2011. "Methyleugenol genotoxicity in the Fischer 344 rat using the Comet assay and pathway-focused gene expression profiling." *Toxicological Sciences* 123 (1):103-112. doi: 10.1093/toxsci/kfr153.
- Doran, J.C. 1999a. "Cajeput oil." Dans *Tea tree: the genus Melaleuca*, édité par I.A. Southwell and R.F. Lowe, 221-233. Amsterdam: Harwood Academic Publishers
- Doran, J.C. 1999b. "Melaleuca cajuputi Powell." Dans *Plant Resources of South-East Asia No. 19 : Essential-oil plants*, édité par L.P.A Oyen and Nguyen Xuan Dung, 126-131. The Netherlands: Backhuys Publishers.
- Dorange, J. L., M. Delaforge, P. Janiaud, et P. Padieu. 1977. "Mutagenicity of the metabolites of the epoxide diol pathway of safrole and analogues. Study on Salmonella typhimurium." *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales* 171 (5):1041-1048.
- ECHA. 2017. "dossier d'enregistrement REACH, EC number : 202-223-0, CAS number: 93-15-2." <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23881/7/3/2>.
- ECHA. 2018. "dossier d'enregistrement REACH, EC number : 202-223-0, CAS number: 93-15-2." <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23881/7/7/1>.
- Efsa. 2005. "Opinion of the scientific committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic." *Efsa Journal* 282:1-31.
- Efsa. 2009. "Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic addictive psychotropic and other substance of concern. ESCO Working Group." *Efsa Journal* 7 (9):281.
- Efsa. 2011. "Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 18, Revision 2 (FGE.18Rev2): Aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters from chemical groups 6 and 8." *Efsa Journal* 9 (5):1847.
- Efsa. 2012. "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 Journal* 10:2966.
- Efsa. 2015. "Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 18, Revision 3 (FGE.18Rev3): Aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters from chemical groups 6 and 8." *Efsa Journal* 13 (5):4118.
- Efsa. 2017a. "Manual for BMD Modeling." <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/170301-0-p6.pdf>.
- Efsa. 2017b. "Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment." *Efsa Journal* 15 (1):4658.
- Elliott, C., et A. Seawright. 1993. "Tea tree oil poisoning [3]." *Medical Journal of Australia* 159 (11-12):830-831.
- Elmi, A., D. Ventrella, F. Barone, G. Carnevali, G. Filippini, A. Pisi, S. Benvenuti, M. Scozzoli, et M. L. Bacci. 2019. "In vitro effects of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia* essential oil) and its principal component terpinen-4-ol on swine spermatozoa." *Molecules* 24 (6). doi: 10.3390/molecules24061071.
- EMA. 2007. "Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum." EMEA/HMPC/349466/2006: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- EMA. 2012. "Assessment report for suppositories containing terpenic derivatives " EMA/67070/2012 : Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- EMA. 2014. "Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum." EMA/HMPC/307782/2012: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

- EMA. 2015. "European Union herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum " EMA/HMPC/320930/2012: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- EMA. 2016. "Assessment report on *Peumus boldus* Molina, folium." EMA/HMPC/453726/2016: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- Ergin, A., et S. Arıkan. 2002. "Comparison of microdilution and disc diffusion methods in assessing the in vitro activity of fluconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against vaginal *Candida* isolates." *Journal of Chemotherapy* 14 (5):465-472. doi: 10.1179/joc.2002.14.5.465.
- 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 and Chemical Toxicology* 43 (9):1381-1387. doi: 10.1016/j.fct.2005.03.013.
- Faucon, M. 2012. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale – Fondements & aide à la prescription*. Edité par Sang de la Terre.
- Fauron, R., et R. Moatti. 1984. *Guide pratique de phytothérapie*. Edité par Maloine.
- Fletcher, J. P., J. P. Cassella, D. Hughes, et S. Cassella. 2005. "An evaluation of the mutagenic potential of commercially available tea tree oil in the United Kingdom." *International Journal of Aromatherapy* 15 (2):81-86. doi: 10.1016/j.ijat.2005.03.004.
- Flückiger, F.A., et D. Hanbury. 1878. *Histoire des drogues d'origine végétale*. Edité par Octave Doin.
- Fragrance. 1982. "Fragrance raw materials monographs." *Food and Cosmetics Toxicology* 20 (6):637-852. doi: 10.1016/S0015-6264(82)80217-4.
- França, K.R.S., T. L. Silva, T.A.L. Cardoso, A.L.N. Ugulino, A.P.M. Rodrigues, et A.F. de Mendonça Júnior. 2018. "In vitro effect of essential oil of peppermint (*Mentha x piperita* L.) on the mycelial growth of *Alternaria alternata*." *J. Exp. Agric. Int.* 28:1-7.
- Franchomme, P., et D. Pénoël. 1990. *L'aromathérapie exactement*. Edité par Roger Jollois.
- Gafner, S., et A. Dowell. 2018. "Tea tree oil laboratory guidance document." Austin: ABC-AHP-NCNPR Botanical Adulterants Prevention Program.
- Gattefossé, R.M. 1937. *Aromathérapie - Les huiles essentielles hormones végétales*, Librairie des sciences Girardot et Cie.
- Goeb, P., et D. Pesoni. 2010. *Huiles essentielles – Guide d'utilisation*. Edité par Ravintsara.
- Griffin, S. G., J. L. Markham, et D. N. Leach. 2000. "An agar dilution method for the determination of the minimum inhibitory concentration of essential oils." *Journal of Essential Oil Research* 12 (2):249-255. doi: 10.1080/10412905.2000.9699509.
- Groh, I. A. M., A. T. Cartus, S. Vallicotti, J. Kajzar, K. H. Merz, D. Schrenk, et M. Esselen. 2012. "Genotoxic potential of methyleugenol and selected methyleugenol metabolites in cultured Chinese hamster V79 cells." *Food and Function* 3 (4):428-436. doi: 10.1039/c2fo10221h.
- Groh, I. A. M., O. Rudakovski, M. Gründken, A. Schroeter, D. Marko, et M. Esselen. 2016. "Methyleugenol and oxidative metabolites induce DNA damage and interact with human topoisomerases." *Archives of Toxicology* 90 (11):2809-2823. doi: 10.1007/s00204-015-1625-3.
- Gruenwald, J., T. Brendler, et C. Jaenicke. 2000. *PDR for herbal medicines*. Edité par Thomson. 4e ed.
- Guibourt, N., et G. Planchon. 1876. *Histoire des drogues*. Edité par Librairie J.-B. Baillière et fils. 7e ed.
- Guillaumin, A. 1948. "Flore analytique et synoptique de la Nouvelle Calédonie " Paris: Office de la Recherche Scientifique coloniale.
- Gustafson, J. E., Y. C. Liew, S. Chew, J. Markham, H. C. Bell, S. G. Wyllie, et J. R. Warmington. 1998. "Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*." *Letters in Applied Microbiology* 26 (3):194-198. doi: 10.1046/j.1472-765X.1998.00317.x.
- Haigou, R., et M. Miyazawa. 2012. "Metabolism of (+)-terpinen-4-ol by cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes." *Journal of Oleo Science* 61 (1):35-43. doi: 10.5650/jos.61.35.

- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 1996. "Susceptibility of transient and commensal skin flora to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil)." *American Journal of Infection Control* 24 (3):186-189. doi: 10.1016/S0196-6553(96)90011-5.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 1998. "In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp." *J Antimicrob Chemother* 42 (5):591-5. doi: 10.1093/jac/42.5.591.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 1999. "In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43 (1):196.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 2000. "In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44 (2):467-469. doi: 10.1128/AAC.44.2.467-469.2000.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 2002. "In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi." *J Antimicrob Chemother* 50 (2):195-9. doi: 10.1093/jac/dkf112.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, et T. V. Riley. 2003. "Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil." *J Appl Microbiol* 95 (4):853-60. doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02059.x.
- Hammer, K. A., C. F. Carson, T. V. Riley, et J. B. Nielsen. 2006. "A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil." *Food and Chemical Toxicology* 44 (5):616-625. doi: 10.1016/j.fct.2005.09.001.
- Hammer, K. A., L. Dry, M. Johnson, E. M. Michalak, C. F. Carson, et T. V. Riley. 2003. "Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro." *Oral Microbiology and Immunology* 18 (6):389-392. doi: 10.1046/j.0902-0055.2003.00105.x.
- Hamoud, R., F. Sporer, J. Reichling, et M. Wink. 2012. "Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas® Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients." *Phytomedicine* 19 (11):969-976. doi: 10.1016/j.phymed.2012.05.014.
- Harkenthal, M., B. M. Hausen, et J. Reichling. 2000. "1,2,4-trihydroxy menthane, a contact allergen from oxidized Australian tea tree oil." *Pharmazie* 55 (2):153-154.
- Harkenthal, M., J. Reichling, H. K. Geiss, Heidelberg, et R. Saller. 1998. "Australian tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*): Oxidation products as possible cause of contact dermatitis." *Pharmazeutische Zeitung* 143 (47):26-30.
- Hart, P. H., C. Brand, C. F. Carson, T. V. Riley, R. H. Prager, et J. J. Finlay-Jones. 2000. "Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes." *Inflammation Research* 49 (11):619-626. doi: 10.1007/s000110050639.
- Hausen, B. M., J. Reichling, et M. Harkenthal. 1999. "Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil." *American Journal of Contact Dermatitis* 10 (2):68-77. doi: 10.1016/S1046-199X(99)90002-7.
- Hayes, A. J., D. N. Leach, J. L. Markham, et B. Markovic. 1997. "In vitro cytotoxicity of Australian tea tree oil using human cell lines." *Journal of Essential Oil Research* 9 (5):575-582. doi: 10.1080/10412905.1997.9700780.
- Heilpflanzen-Welt. 2019a. "Commission E Monographs - Niauli oil." Consulté le 15/03/2019. <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0265.htm>.
- Heilpflanzen-Welt. 2019b. "Commission E Monographs - Cajeput oil." Consulté le 15/03/2019. <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0042.htm>.
- Henley, D. V., N. Lipson, K. S. Korach, et C. A. Bloch. 2007. "Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils." *New England Journal of Medicine* 356 (5):479-485. doi: 10.1056/NEJMoa064725.
- Hérail, J. 1912. *Traité de matière médicale. Pharmacographie* Edité par Librairie J.B. Baillière et fils.

- Herrmann, K., F. Schumacher, W. Engst, K. E. Appel, K. Klein, U. M. Zanger, et H. Glatt. 2013. "Abundance of DNA adducts of methyleugenol, a rodent hepatocarcinogen, in human: Liver samples." *Carcinogenesis* 34 (5):1025-1030. doi: 10.1093/carcin/bgt013.
- Hiroi, T., Y. Miyazaki, Y. Kobayashi, S. Imaoka, et Y. Funae. 1995. "Induction of hepatic p450s in rat by essential wood and leaf oils." *Xenobiotica* 25 (5):457-467. doi: 10.3109/00498259509061865.
- Homer, L. E., D. N. Leach, D. Lea, L. Slade Lee, R. J. Henry, et P. R. Baverstock. 2000. "Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae)." *Biochemical Systematics and Ecology* 28 (4):367-382. doi: 10.1016/S0305-1978(99)00071-X.
- Honda, H., K. Minegawa, Y. Fujita, N. Yamaguchi, Y. Oguma, H. Glatt, N. Nishiyama, et T. Kasamatsu. 2016. "Modified Ames test using a strain expressing human sulfotransferase 1C2 to assess the mutagenicity of methyleugenol." *Genes and Environment* 38 (1). doi: 10.1186/s41021-016-0028-x.
- Hong, S. P., A. F. Fuciarelli, J. D. Johnson, S. W. Graves, D. J. Bates, S. Waidyanatha, et C. S. Smith. 2013. "Toxicokinetics of methyleugenol in F344 rats and B6C3F1 mice." *Xenobiotica* 43 (3):293-302. doi: 10.3109/00498254.2012.711496.
- Hunter, W. J., W. Lingk, et P. Recht. 1979. "Intercomparison study on the determination of single administration toxicity in rats." *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 62 (4):864-873.
- IARC. 2013. "Methyleugenol in: IARC monographs, Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water." 101:407-433.
- JECFA. 1999. "WHO food additives series: 42. Aliphatic acyclic and alicyclic terpenoid tertiary alcohols and structurally related substances." *International Programme on Chemical Safety*.
- JECFA. 2006. "WHO food additives series :58. Safety evaluation of certain food additives and contaminants." *International Programme on Chemical Safety*:1-350.
- Jenner, P. M., E. C. Hagan, J. M. Taylor, E. L. Cook, et O. G. Fitzhugh. 1964. "Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity." *Food and Cosmetics Toxicology* 2 (C):327-343. doi: 10.1016/S0015-6264(64)80192-9.
- Jeurissen, S. M. F., J. J. P. Bogaards, M. G. Boersma, J. P. F. Ter Horst, H. M. Awad, Y. C. Fiamegos, T. A. Van Beek, G. M. Alink, E. J. R. Sudhölter, N. H. P. Cnubben, et I. M. C. M. Rietjens. 2006. "Human cytochrome P450 enzymes of importance for the bioactivation of methyleugenol to the proximate carcinogen 1'-hydroxymethyleugenol." *Chemical Research in Toxicology* 19 (1):111-116. doi: 10.1021/tx050267h.
- Jin, M., A. Kijima, D. Hibi, Y. Ishii, S. Takasu, K. Matsushita, K. Kuroda, T. Nohmi, A. Nishikawa, et T. Umemura. 2013. "In vivo genotoxicity of methyleugenol in gpt delta transgenic rats following medium-term exposure." *Toxicological Sciences* 131 (2):387-394. doi: 10.1093/toxsci/kfs294.
- Johnson, J. D., M.J. Ryan, J.D. Toft, S. W. Graves, M. Hejtmancik, M. L. Cunningham, R. A. Herbert, et K. M. Abdo. 2000. "Two-year toxicity and carcinogenicity study of methyleugenol in F344/N rats and B6C3F 1 mice." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48:3620-32. doi: 10.1021/jf000364a.
- Jori, A., A. Bianchetti, et P. E. Prestini. 1969. "Effect of essential oils on drug metabolism." *Biochemical Pharmacology* 18 (9):2081-2085. doi: 10.1016/0006-2952(69)90312-8.
- Jori, A., E. Di Salle, et R. Pescador. 1972. "On the inducing activity of eucalyptol." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 24 (6):464-469. doi: 10.1111/j.2042-7158.1972.tb09033.x.
- Kalyan, S. 2007. "Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils [13]." *New England Journal of Medicine* 356 (24):2542.
- Kemper, K. J., A. J. Romm, et P. Gardiner. 2007. "Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils [12]." *New England Journal of Medicine* 356 (24):2541-2544.
- Krutz, N. L., J. Hennen, C. Korb, M. T. Schellenberger, G. F. Gerberick, et B. Blömeke. 2015. "Activation of the endoperoxide ascaridole modulates its sensitizing capacity." *Toxicological Sciences* 147 (2):515-523. doi: 10.1093/toxsci/kfv148.

- Kurtz, J. L. 2007. "Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils [14]." *New England Journal of Medicine* 356 (24):2542-2543.
- Leclerc, H. . 1935. *Précis de phytothérapie*. Edité par Masson & Cie.
- Litovitz, T. L., L. Felberg, S. White, et W. Klein-Schwartz. 1996. "1995 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System." *Am J Emerg Med* 14 (5):487-537. doi: 10.1016/s0735-6757(96)90160-6.
- Madyastha, K. M., et A. Chadha. 1986. "Metabolism of 1,8-Cineole in Rat: Its effects on liver and lung microsomal cytochrome P-450 systems." *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 37 (1):759-766. doi: 10.1007/BF01607836.
- Mann, C. M., et J. L. Markham. 1998. "A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils." *Journal of Applied Microbiology* 84 (4):538-544. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00379.x.
- May, J., C. H. Chan, A. King, L. Williams, et G. L. French. 2000. "Time-kill studies of tea tree oils on clinical isolates." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45 (5):639-643.
- Mikus, J., M. Harkenthal, D. Steverding, et J. Reichling. 2000. "In vitro effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*." *Planta Medica* 66 (4):366-368. doi: 10.1055/s-2000-8548.
- Missouri Botanical Garden. 2020. "Catalogue of the Plants of Madagascar. *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake." <http://legacy.tropicos.org/Name/22101758?projectid=17>.
- Mondello, F., F. De Bernardis, A. Girolamo, G. Salvatore, et A. Cassone. 2003. "In vitro and in vivo activity of tea tree oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic yeasts." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51 (5):1223-1229. doi: 10.1093/jac/dkg202.
- Morris, M. C., A. Donoghue, J. A. Markowitz, et K. C. Osterhoudt. 2003. "Ingestion of tea tree oil (*Melaleuca* oil) by a 4-year-old boy." *Pediatric Emergency Care* 19 (3):169-171. doi: 10.1097/01.pec.0000081241.98249.7b.
- Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer, et E. Zeiger. 1986. "Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals." *Environmental Mutagenesis* 8 (7 S):1-55. doi: 10.1002/em.2860080702.
- Nardelli, A., E. D'Hooghe, J. Drieghe, M. Dooms, et A. Goossens. 2009. "Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium." *Contact Dermatitis* 60 (6):303-313. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01542.x.
- Narodetzki, A. 1908. *La médecine végétale*. Edité par Pharmacie Vivienne.
- Nelson, R. R. S. 1997. "In-vitro activities of five plant essential oils against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* [2]." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40 (2):305-306. doi: 10.1093/jac/40.2.305.
- Nenoff, P., U. F. Haustein, et W. Brandt. 1996. "Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro." *Skin Pharmacol* 9 (6):388-94.
- Nielsen, J. B. 2008. "What you see may not always be what you get - Bioavailability and extrapolation from in vitro tests." *Toxicology in Vitro* 22 (4):1038-1042. doi: 10.1016/j.tiv.2007.12.013.
- Nielsen, J. B., et F. Nielsen. 2006. "Topical use of tea tree oil reduces the dermal absorption of benzoic acid and methiocarb." *Archives of Dermatological Research* 297 (9):395-402. doi: 10.1007/s00403-005-0627-z.
- Ning, J., X. Cui, X. Kong, Y. Tang, R. Wulandari, L. Chen, S. Wesseling, et I. M. C. M. Rietjens. 2018. "Risk assessment of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in botanical containing products present on the Chinese market." *Food and Chemical Toxicology* 115:344-357. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.020.
- NTP. 2000a. "Final report on carcinogens. Background document for methyleugenol (CAS No. 93-15-2)." : Meeting of the NTP Board of Scientific Counselors, Report on Carcinogens Subcommittee.
- NTP. 2000b. "Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of methyl eugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)." Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services.

- NTP. 2004. "Developmental toxicity evaluation for methyleugenol (CAS No. 93-15-2) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats on gestational days 6 to 19." : NTP Study: TER97007.
- NTP. 2016. *Substance profile: methyl eugenol (CAS No. 93-15-2)*. In: *Report on carcinogens*. Edité par 14th ed. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services.
- O'Brien, J., A. G. Renwick, A. Constable, E. Dybing, D. J. G. Müller, J. Schlatter, W. Slob, W. Tueting, J. van Benthem, G. M. Williams, et A. Wolfreys. 2006. "Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal." *Food and Chemical Toxicology* 44 (10):1613-1635. doi: 10.1016/j.fct.2006.07.004.
- Okuyama, E., K. Umeyama, Y. Saito, M. Yamazaki, et M. Satake. 1993. "Ascaridole as a Pharmacologically Active Principle of "Paico," a Medicinal Peruvian Plant." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 41 (7):1309-1311. doi: 10.1248/cpb.41.1309.
- Oliva, B., E. Piccirilli, T. Ceddia, E. Pontieri, P. Aureli, et A. M. Ferrini. 2003. "Antimycotic activity of Melaleuca alternifolia essential oil and its major components." *Letters in Applied Microbiology* 37 (2):185-187. doi: 10.1046/j.1472-765X.2003.01375.x.
- Oussalah, M., S. Caillet, L. Saucier, et M. Lacroix. 2006. "Antimicrobial effects of selected plant essential oils on the growth of a Pseudomonas putida strain isolated from meat." *Meat Science* 73 (2):236-244. doi: 10.1016/j.meatsci.2005.11.019.
- Penfold, A. R. . 1925. "Essential oils of Melaleuca linariifolia (Smith), and M. alternifolia (Cheel)." *J. Proc. Roy. Soc. N.S.W* 59:306-324.
- Pereira, T. S., J. R. De Sant'Anna, E. L. Silva, A. L. Pinheiro, et M. A. A. De Castro-Prado. 2014. "In vitro genotoxicity of Melaleuca alternifolia essential oil in human lymphocytes." *Journal of Ethnopharmacology* 151 (2):852-857. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.045.
- Perrier de la Bathie, H. 1952. "Les Myrtacées utiles de la Région Malgache." *Revue internationale de botanique appliquée et d'agriculture tropicale* 32^e année (bulletin n°353-354):112-116.
- Perrot, E. 1944. *Matières premières usuelles du règne végétal – thérapeutique – hygiène – industrie, tome 2*. Edité par Masson & Cie.
- Planchon, L., P. Bretin, et P. Manceau. 1937. *Précis de Matière Médicale (tome 2)*. Edité par Maloine. 4e ed.
- Pujiarti, R., Y. Ohtani, et H. Ichiura. 2011. "Physicochemical properties and chemical compositions of Melaleuca leucadendron leaf oils taken from the plantations in Java, Indonesia." *Journal of Wood Science* 57 (5):446-451. doi: 10.1007/s10086-011-1183-0.
- Raman, A., U. Weir, et S. F. Bloomfield. 1995. "Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis and Propionibacterium acnes." *Letters in Applied Microbiology* 21 (4):242-245. doi: 10.1111/j.1472-765X.1995.tb01051.x.
- Ramanoelina, P. A. R. 2003. "Etude de la variabilité spatio-temporelle de la composition chimique de l'huile essentielle de Niaouli (Melaleuca quinquenervia (Cav.) S.T. Blake) de Madagascar ", Sciences physiques, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo.
- Ramanoelina, P. A. R., E. M. Gaydou, et J. P. Bianchini. 2005. "Caractérisation des huiles essentielles industrielles de niaouli (Melaleuca quinquenervia) de Madagascar - Propositions d'avant-projet de normes." *Terre Malgache* 24:59-91.
- Ratsimbason, M., L. Ranarivelo, H. R. Juliani, et J. E. Simon. 2009. Antiplasmodial activity of twenty essential oils from malagasy aromatic plants. Dans *ACS Symposium Series*, : American Chemical Society.
- Reutter, L. 1923. *Traité de Matière Médicale et de Chimie Végétale*. Edité par Librairie J.B. Baillière et fils.
- Rietjens, I. M. C. M., W. Slob, C. Galli, et V. Silano. 2008. "Risk assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food and food supplements: Emerging issues." *Toxicology Letters* 180 (2):131-136. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.05.024.
- SCCP. 2008. "Opinion on tea tree oil." : Scientific Committee on Consumer Products ; Rapport N°: SCCP/1155/08.
- SCF. 2001. *Opinion of the scientific committee on food on methyleugenol (4-allyl-1,2-dimethoxybenzene)*.

- SCF. 2002. "Opinion of the Scientific Committee on Food on eucalyptol." ; Rapport N°: SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/20 ADD2 Final.
- Schatz, G.E. 2001. *Flore générique des arbres de Madagascar*. Edité par Kew & Missouri Botanical Garden Royal Botanic Gardens. London.
- Schauenberg, P., et F. Paris. 1969. *Guide des plantes médicinales*. Edité par Delachaux et Niestlé.
- Schechter, A., G. W. Lucier, M. L. Cunningham, K. M. Abdo, G. Blumenthal, A. G. Silver, R. Melnick, C. Portier, D. B. Barr, J. R. Barr, S. B. Stanfill, D. G. Patterson Jr, L. L. Needham, W. Stopford, S. Masten, J. Mignogna, et K. C. Tung. 2004. "Human consumption of methyleugenol and its elimination from serum." *Environmental Health Perspectives* 112 (6):678-680. doi: 10.1289/ehp.6766.
- Schiestl, R. H., W. S. Chan, R. Daniel Gietz, R. D. Mehta, et P. J. Hastings. 1989. "Safrole, eugenol and methyleugenol induce intrachromosomal recombination in yeast." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 224 (4):427-436. doi: 10.1016/0165-1218(89)90067-0.
- Schilcher, H., et F. Leuschner. 1997. "Studies of potential nephrotoxic effects of essential juniper oil." *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 47 (7):855-858.
- Schnitzler, P., K. Schön, et J. Reichling. 2001. "Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture." *Pharmazie* 56 (4):343-347.
- Sciarrone, D., C. Ragonese, C. Carnovale, A. Piperno, P. Dugo, G. Dugo, et L. Mondello. 2010. "Evaluation of tea tree oil quality and ascaridole: A deep study by means of chiral and multi heart-cuts multidimensional gas chromatography system coupled to mass spectrometry detection." *Journal of Chromatography A* 1217 (41):6422-6427. doi: 10.1016/j.chroma.2010.08.019.
- Sekizawa, J., et T. Shibamoto. 1982. "Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 101 (2):127-140. doi: 10.1016/0165-1218(82)90003-9.
- Shapiro, S., A. Meier, et B. Guggenheim. 1994. "The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria." *Oral Microbiology and Immunology* 9 (4):202-208. doi: 10.1111/j.1399-302X.1994.tb00059.x.
- Shin, S. 2003. "Anti-Aspergillus activities of plant essential oils and their combination effects with ketoconazole or amphotericin B." *Archives of Pharmacal Research* 26 (5):389-393. doi: 10.1007/BF02976696.
- Simões, B. M., B. Kohler, R. B. Clarke, J. Stringer, L. Novak-Frazer, K. Young, R. Rautemaa-Richardson, G. Zucchini, A. Armstrong, et S. J. Howell. 2018. "Estrogenicity of essential oils is not required to relieve symptoms of urogenital atrophy in breast cancer survivors." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 10. doi: 10.1177/1758835918766189.
- Smith, B., P. Cadby, J. C. Leblanc, et R. W. Setzer. 2010. "Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: methyleugenol, CASRN: 93-15-2." *Food Chem Toxicol* 48 Suppl 1:S89-97. doi: 10.1016/j.fct.2009.10.036.
- Smith, R. L., T. B. Adams, J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, P. S. Portoghese, W. J. Waddell, B. M. Wagner, A. E. Rogers, J. Caldwell, et I. G. Sipes. 2002. "Safety assessment of allylalkoxybenzene derivatives used as flavouring substances - Methyl eugenol and estragole." *Food and Chemical Toxicology* 40 (7):851-870. doi: 10.1016/S0278-6915(02)00012-1.
- Söderberg, T. A., A. Johansson, et R. Gref. 1996. "Toxic effects of some conifer resin acids and tea tree oil on human epithelial and fibroblast cells." *Toxicology* 107 (2):99-109. doi: 10.1016/0300-483X(95)03242-8.
- Southwell, I. A., M. F. Russell, et N. W. Davies. 2011. "Detecting traces of methyl eugenol in essential oils: Tea tree oil, a case study." *Flavour and Fragrance Journal* 26 (5):336-340. doi: 10.1002/ffj.2067.
- Suparmi, S., A. J. Ginting, S. Mariyam, S. Wesseling, et I. M. C. M. Rietjens. 2019. "Levels of methyleugenol and eugenol in instant herbal beverages available on the Indonesian market

- and related risk assessment." *Food and Chemical Toxicology* 125:467-478. doi: 10.1016/j.fct.2019.02.001.
- Suparmi, S., D. Widiastuti, S. Wesseling, et I. M. C. M. Rietjens. 2018. "Natural occurrence of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in Indonesian jamu and evaluation of consumer risks." *Food and Chemical Toxicology* 118:53-67. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.059.
- The Plant List. 2013. "A working list of all plant species." <http://www.theplantlist.org/>.
- Tisserand, R., et R. Young. 2013. *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals: Second Edition*: Elsevier Inc. Book.
- Toxnet. 2019. "Tea tree oil." Consulté le 05/03/2019. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+8193>.
- Trouard-Riolle, Y. . 1964. *Les plantes médicinales*. Edité par Flammarion.
- Tyrell, S.P., X. Zhang, M.L. Cunningham, et B.S. Shane. 2000. "Comparison of the mutagenicity of methyl eugenol (ME) in vivo in the liver of Big Blue® transgenic rats and mice." *Toxicologist* 54:229.
- Valnet, J. 1975. *Aromathérapie – traitement des maladies par les essences des plantes*. Edité par Maloine.
- Van den Berg, S.J.P.L., P. Restani, M.G. Boersma, L. Delmulle, et I. M. C. M. Rietjens. 2011. "Levels of genotoxic and carcinogenic ingredients in plant food supplements and associated risk assessment." *Food and Nutrition Sciences* 2:989-1010.
- Vasseur, L. . 1963. *Les plantes guérisseuses*. Edité par S.A. d'Imprimerie et Editions du Nord. 3e ed.
- Vazquez, J. A., M. T. Arganoza, D. Boikov, R. A. Akins, et J. K. Vaishampayan. 2000. "In vitro susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil." *Rev Iberoam Micol* 17 (2):60-3.

ANNEXE 1

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.

GRUPE DE TRAVAIL « PLANTES » (2016-2019)

Président

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

Membres

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

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

Mme Hanh DUFAT – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Mohamed HADDAD – CR (IRD, Toulouse - Institut de Recherche et Développement) – Spécialité : pharmacognosie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

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

M. Claude MOULIS – Retraité, PUE – Spécialité : pharmacognosie

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Catherine VONTHRON-SENECHEAU – MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

GRUPE DE TRAVAIL « PLANTES » (2019-2022)

Président

M. Fabrice NESSLANY – DR (Institut Pasteur de Lille) – Spécialité : toxicologie

Membres

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

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

Mme Hanh DUFAT – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marion GIRARDOT – MCU (Université de Poitiers) – Spécialité : pharmacognosie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS – PU Emérite (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : pharmacognosie

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

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Florence SOUARD – MCU (Université de Grenoble Alpes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Dominique-Angèle VUITTON – PU-PH (Université Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : médecine interne

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

RAPPORTEURS DU GT « PLANTES »

M. Mohamed HADDAD – CR (IRD, Toulouse - Institut de Recherche et Développement) – Spécialité : pharmacognosie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

GROUPE DE TRAVAIL « ESPA » (2018-2021)

Président

M. Claude ATGIE – PU (INP Bordeaux) – Spécialité : toxicologie générale, nutrition (Président du GT Espa)

Membres

M. Sébastien ANTHERIEU – MCU (Faculté de Pharmacie, Université de Lille) – Spécialité : toxicologie générale

Mme Elmira ARAB-TEHRANY – PU (ENSAIA, Université de Lorraine) – Spécialité : biomatériaux

M. Michel BACCAUNAUD – Retraité (Agrotec, Université de Bordeaux) – Spécialité : production alimentaire, procédés de transformation et conservation, végétaux, RetD

M. Jalloul BOUJILA – MCU (Faculté de Pharmacie, Université de Toulouse) – Spécialité : chimie analytique, produits naturels

M. Nicolas CABATON – CR (INRA, Toulouse) – Spécialité : toxicologie alimentaire, contaminants, xénométabolisme, perturbateurs endocriniens, métabolisme (Vice-président du GT Espa)

M. Ronan CARIOU – Chef de projet (LABERCA, ONIRIS) – Spécialité : chimie analytique, contaminants, NIAS, expologie

Mme Marie-Christine CHAGNON – PU (AgroSup Dijon, Université de Bourgogne Franche Comté) – Spécialité : matériaux au contact des aliments, IAS, NIAS, toxicologie, génotoxicité, perturbateurs endocriniens

M. Dany CHEVALIER – MCU (Université de Lille) – Spécialité : toxicologie générale

M. Franck CLEYMAND – MCU (Université de Lorraine) – Spécialité : biomatériaux

Mme Véronique COMA – MCU (LCPO, Université de Bordeaux) – Spécialité : matériaux au contact des aliments

Mme Florence LACOSTE – Responsable département analyse (ITERG, Pessac) – Spécialité : chimie analytique, corps gras, contaminants

M. Michel LINDER – PU (ENSAIA, Université de Lorraine) – Spécialité : production alimentaire, biotechnologie

M. Georges LOGNAY – PU (Faculté de Pharmacie, Université de Liège) – Spécialité : chimie analytique, substances organiques et minérales, édition scientifique

M. Eric MARCHIONI – PU (IPHT, Faculté de Pharmacie, Strasbourg) – Spécialité : chimie analytique, contaminants

M. Didier MONTET – Chargé de mission (CIRAD, Montpellier) – Spécialité : sûreté alimentaire, enzymes, lipides, microbiologie, écologie microbienne, mycotoxines

Mme Anne PLATEL – MCU (Université de Lille 2) – Spécialité : toxicologie génétique

M. Philippe SAILLARD – Responsable alimentarité emballage (CTCPA, Montagnat) – Spécialité : chimie matériaux au contact des denrées alimentaires, chimie des transferts, analyse, réglementation, évaluation des risques

M. Patrick SAUVEGRAIN – Retraité (LNE, Trappes) – Spécialité : chimie matériaux au contact des denrées alimentaires, sécurité sanitaire des matériaux au contact des denrées alimentaires

M. François ZUBER – Directeur scientifique (CTCPA, Avignon) – Spécialité : production alimentaire, technologie des process, traitements thermiques, réglementation en IAA, matériaux au contact des denrées alimentaires, auxiliaires technologiques, biocides, nouveaux aliments

Coordination et contribution scientifique auprès du GT « Espa »

M. Fernando AGUILAR – Chef de projets scientifiques – Anses

RAPPORTEURS TOXICOLOGUE DU GT « ESPA »

M. Claude ATGIE – PU (INP Bordeaux) – Spécialité : toxicologie générale, nutrition

M. Nicolas CABATON – CR (INRA, Toulouse) – Spécialité : toxicologie alimentaire, contaminants, xénométabolisme, perturbateurs endocriniens, métabolomique

Mme Anne PLATEL – MCU (Université de Lille 2) – Spécialité : toxicologie génétique

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « NUTRITION HUMAINE » (2018-2021)

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAVEAU – CR (Inra) – Spécialités : nutrition infantile, allaitement maternelle

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – CR (Inra) – Spécialités : métabolisme des minéraux

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – MCU (Université d'Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES POUR L'UNITE D'EVALUATION DES RISQUES LIES A LA NUTRITION

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité – Direction de l'évaluation des risques

M. Youssef EL OUADRHIRI – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – DER

ANNEXE 2

Lettre de saisine

2018 -SA- 0 0 9 6



DIRECTION GENERALE DE LA CONCURRENCE,
DE LA CONSOMMATION ET DE LA REPRESSION DES FRAUDES
59, BD VINCENT AURIOL TELEDON 223
75703 PARIS CEDEX 13

Réf : Dossier n° 04/2150
Affaire suivie par Guillaume COUSYN
Bureau 4A : Nutrition & information sur les denrées alimentaires
Téléphone : 01 44 97 33 19
Courriel : bureau-4A@dgccrf.finances.gouv.fr

PARIS, LE 12 AVR. 2018

La Directrice générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes
à
M. le Directeur générale de l'Agence nationale de
sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du
travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

COURRIER ARRIVE

16 AVR. 2018

DIRECTION GENERALE

Objet : Saisine portant sur l'utilisation d'huile essentielle de Melaleuca dans la composition de compléments alimentaires

Conformément à l'article L. 1313-3 du code de la santé publique, la DGCCRF, autorité compétente en matière de compléments alimentaires, aimerait recueillir l'avis de l'Agence sur les risques pour la santé humaine, associés à la présence d'huile essentielle dans ces produits.

En effet, en application du principe de reconnaissance mutuelle, plusieurs demandes visant à faire autoriser l'usage, dans les compléments alimentaires, d'huiles essentielles provenant de diverses espèces de Melaleuca sont parvenues à la DGCCRF. En Italie, les huiles essentielles des espèces suivantes sont formellement autorisées : *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *Melaleuca cajuputi* Powell, *Melaleuca leucadendra* (L.) L., *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn.

Or les experts du groupe BELFRIT ont émis des réserves à l'usage de ces huiles essentielles, en dehors de l'usage connu en tant que source d'arômes (Conseil de l'Europe). Depuis le mois de janvier 2017, la Belgique les interdit strictement. La monographie de l'Agence européenne du médicament (EMA) proscrit également l'usage oral de ces huiles essentielles.

Ces réserves semblent résulter des atteintes neurologiques que peuvent provoquer ces huiles chez les jeunes enfants (ataxie, troubles moteurs, stupeur). L'EMA précise dans son évaluation que la prise orale peut empoisonner :

« Oral use results in poisoning. Accidental ingestion of 10 - 25 ml, demonstrates that at these relatively high doses, TTO causes Central Nervous System depression and muscle weakness. However, these symptoms had generally resolved within 36 hours. »

Toutefois, les opérateurs commercialisant ces huiles essentielles font valoir que les doses impliquées dans les accidents sont très importantes (10 mL soit 9 grammes), loin des doses préconisées dans les compléments alimentaires (100 mg), et relèvent de mésusages.

2018-SA-0096

Dès lors, ils font valoir que des règles adaptées permettent de gérer le risque de manière plus proportionnée qu'une interdiction qui serait contraire au principe de libre circulation des marchandises.

Par conséquent, la DGCCRF sollicite l'avis de l'ANSES concernant la dangerosité des huiles essentielles de Melaleuca. En particulier, la DGCCRF souhaiterait disposer d'éléments de comparaison avec d'autres huiles essentielles réputées dangereuses et dont l'emploi est légalement encadré (huiles réservées aux pharmaciens).

Dans la mesure où des conditions d'emploi appropriées permettraient de circonscrire le risque, la DGCCRF demande à l'ANSES de lui faire des recommandations précises de conditions d'emploi. Si de telles conditions ne peuvent pas être déterminées, la DGCCRF demande à l'ANSES d'en détailler les raisons.

Cette demande ne présente aucun caractère d'urgence et vise à contribuer à l'amélioration continue des exigences applicables à ces produits sensibles.

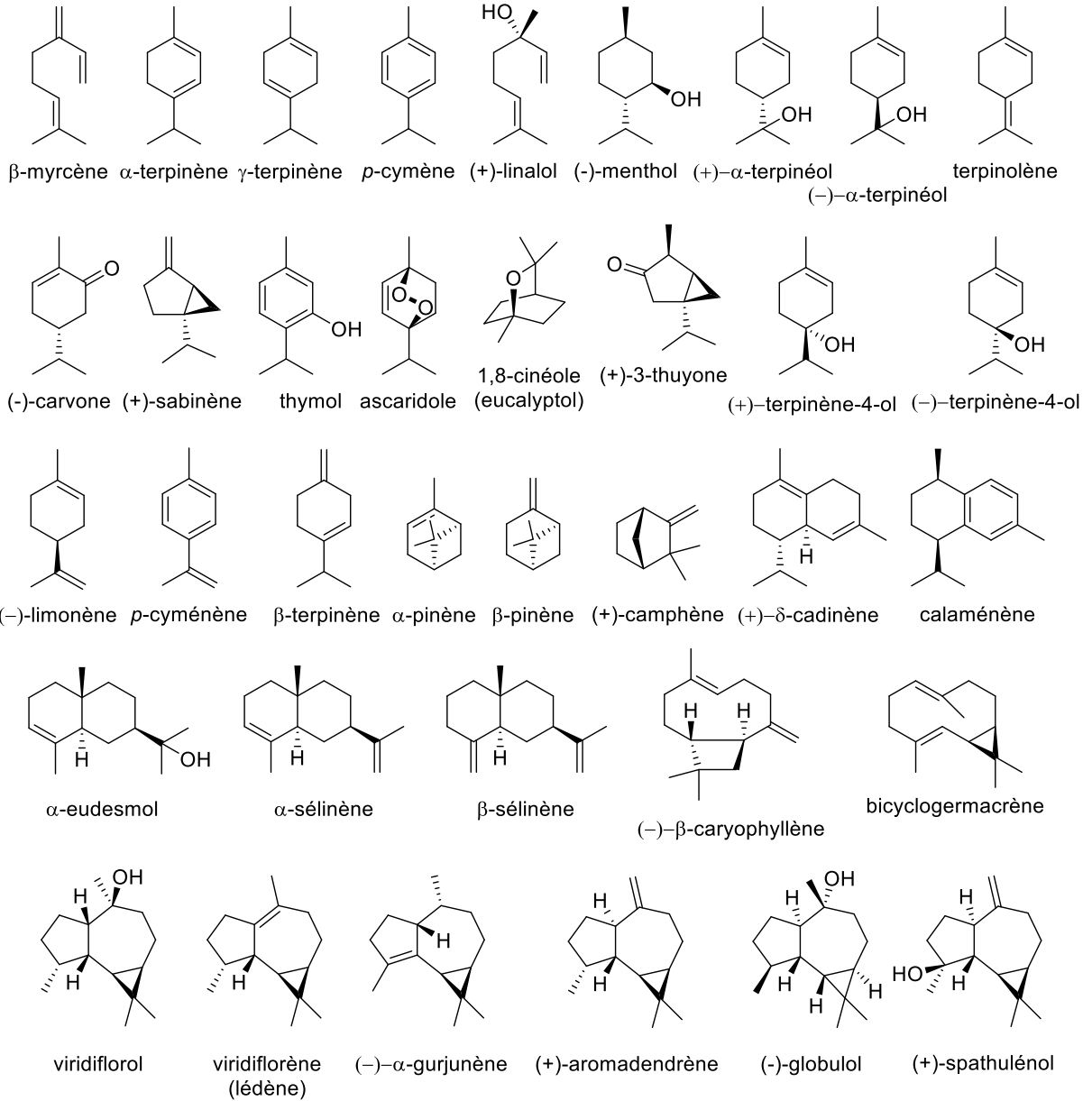
La Sous directrice



Annick BIOLLEY-COORNAERT

ANNEXE 3

Structures des principaux composés présents dans l'huile essentielle d'arbre à thé



Pour les composés monoterpéniques et sesquiterpéniques décrits à l'état de trace, les stéréochimies présentées sont celles proposées dans de Groot et Schmidt (2016) ; voir également Gafner et Dowell (2018).

ANNEXE 4

CMI et CMB de l'huile essentielle d'arbre à thé contre des souches bactériennes

Espèces bactériennes	% (vol/vol)		Références bibliographiques
	CMI	CMB	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	(Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Actinomyces</i> spp.	1	1	(Hammer <i>et al.</i> 2003)
<i>Bacillus cereus</i>	0,3		(Griffin, Markham, et Leach 2000)
<i>Bacteroides</i> spp.	0,06–0,5	0,06–0,12	(Hammer, Carson, et Riley 1999)
<i>Corynebacterium</i> sp.	0,2–2	2	(Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, Griffin, Markham, et Leach 2000, Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5– 8	8	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Griffin, Markham, et Leach 2000)
<i>Escherichia coli</i>	0,08–2	0,25–4	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Carson, Hammer, et Riley 1995) (Gustafson <i>et al.</i> 1998) (Mann et Markham 1998)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25–0,3	0,25	(Griffin, Markham, et Leach 2000, Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1–2	2	(Hammer, Carson, et Riley 1999, Hart <i>et al.</i> 2000)
<i>Micrococcus luteus</i>	0,06–0,5	0,25–6	(Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,2–0,25	0,03– 0,6	(Hammer, Carson, et Riley 1999, Shapiro, Meier, et Guggenheim 1994)
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	0,025–0,1	0,025–0,1	(Hart <i>et al.</i> 2000)
<i>Prevotella</i> spp.	0,03–0,25	0,03	(Hammer, Carson, et Riley 1999)
<i>Prevotella intermedia</i>	0,003–0,1	0,003–0,1	(Hart <i>et al.</i> 2000)
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,05–0,63	0,5	(Carson et Riley 1994, Griffin, Markham, et Leach 2000)
<i>Proteus vulgaris</i>	0,08–2	4	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, Griffin, Markham, et Leach 2000, Mann et Markham 1998)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1–8	2– 8	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Griffin, Markham, et Leach 2000, Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5–1,25	1–2	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Carson, Hammer, et Riley 1995, Raman, Weir, et Bloomfield 1995)
<i>S. aureus</i> (methicillin resistant)	0,04–0,35	0,5	(Carson, Hammer, et Riley 1995, Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, Mann et Markham 1998, Nelson 1997)
<i>S. epidermidis</i>	0,45–1,25	4	(Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, Hammer, Carson, et Riley 1996, Raman, Weir, et Bloomfield 1995)
<i>S. hominis</i>	0,5	4	(Hammer, Carson, et Riley 1996)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12–2	0,25–4	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Carson, Hammer, et Riley 1996)
<i>Veillonella</i> spp.	0,016–1	0,03–1	(Hammer <i>et al.</i> 2003)

ANNEXE 5

CMI et CMB de l'huile essentielle d'arbre à thé contre des souches fongiques

Espèces bactériennes	% (vol/vol)		Références bibliographiques
	CMI	CMB	
<i>Alternaria</i> spp.	0,016–0,12	0,06–2	(Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Aspergillus flavus</i>	0,31–0,7	2–4	(Griffin, Markham, et Leach 2000, Hammer, Carson, et Riley 2002, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996, Shin 2003)
<i>A. fumigatus</i>	0,06– 2	1–2	(Hammer, Carson, et Riley 2002, Vazquez <i>et al.</i> 2000)Vazquez <i>et al.</i> , 2000
<i>A. niger</i>	0,016–0,4	2–8	(Beylier 1979, Griffin, Markham, et Leach 2000, Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	0,25		(Oliva <i>et al.</i> 2003)
<i>Candida albicans</i>	0,06–8	0,12–1	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, D'Auria <i>et al.</i> 2001, Ergin et Arikan 2002, Hammer, Carson, et Riley 1998, Mondello <i>et al.</i> 2003, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996, Oliva <i>et al.</i> 2003, Vazquez <i>et al.</i> 2000)
<i>C. glabrata</i>	0,03–8	0,12–0,5	(Banes-Marshall, Cawley, et Phillips 2001, D'Auria <i>et al.</i> 2001, Ergin et Arikan 2002, Hammer, Carson, et Riley 1998, Mondello <i>et al.</i> 2003, Oliva <i>et al.</i> 2003, Vazquez <i>et al.</i> 2000)
<i>C. parapsilosis</i>	0,03–0,5	0,12–0,5	(D'Auria <i>et al.</i> 2001, Hammer, Carson, et Riley 1998, Mondello <i>et al.</i> 2003, Oliva <i>et al.</i> 2003)
<i>C. tropicalis</i>	0,12–2	0,25–0,5	(D'Auria <i>et al.</i> 2001, Ergin et Arikan 2002, Vazquez <i>et al.</i> 2000)
<i>Cladosporium</i> spp.	0,008–0,12	0,12–4	(Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,015–0,06		(Mondello <i>et al.</i> 2003)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,008–0,7	0,12–0,25	(Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Fusarium</i> spp.	0,008–0,25	0,25–2	(Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Malassezia furfur</i>	0,03–0,12	0,5–1,0	(Hammer, Carson, et Riley 2000)
<i>M. sympodialis</i>	0,016–0,12	0,06–0,12	(Hammer, Carson, et Riley 2000)
<i>Microsporum canis</i>	0,03–0,5	0,25–0,5	(D'Auria <i>et al.</i> 2001, Hammer, Carson, et Riley 1998, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996)
<i>M. gypseum</i>	0,016–0,25	0,25–0,5	(D'Auria <i>et al.</i> 2001)
<i>Penicillium</i> spp.	0,03–0,06	0,5–2	(Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Rhodotorula rubra</i>	0,06	0,5	(Hammer, Carson, et Riley 2003)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,25	0,5	(Hammer, Carson, et Riley 2003)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,11–0,44	0,25–0,5	(D'Auria <i>et al.</i> 2001, Griffin, Markham, et Leach 2000, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996)
<i>T. rubrum</i>	0,03–0,6	0,25–1	(Christoph, Kaulfers, et Stahl-Biskup 2000, D'Auria <i>et al.</i> 2001, Hammer, Carson, et Riley 1998, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996)
<i>T. tonsurans</i>	0,004–0,016	0,12–0,5	(Hammer, Carson, et Riley 2002)
<i>Trichosporon</i> spp.	0,12–0,22	0,12	(Hammer, Carson, et Riley 2003, Nenoff, Hausteine, et Brandt 1996)

ANNEXE 6

Liste des spécialités pharmaceutiques, destinées à la voie orale, contenant de l'huile essentielle de niaouli

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) /d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
Coquelusédal adulte®	40 mg	1 à 2 suppositoires par jour	40 à 80 mg	extrait hydroalcoolique mou de grindélia (40 mg), extrait hydroalcoolique mou de gelsémium (20 mg)	26 mg /52 mg	(« La forme suppositoire rend cette éventualité pratiquement irréalisable »)	Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes	Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament, L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale. Allaitement contre-indiqué. Cette spécialité contient des terpènes (huile essentielle de niaouli) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions, chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les conseils d'utilisation : ne pas dépasser les doses recommandées ; en cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes. En cas de non-respect des doses préconisées, possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé
Coquelusédal paracétamol®				+ 500 mg de paracétamol				
Coquelusédal enfant®	20 mg	1 à 2 suppositoires par jour	20 à 40 mg	extrait hydroalcoolique mou de grindélia (20 mg), extrait hydroalcoolique mou de gelsémium (10 mg)	13 mg / 26 mg	200 mg / 130 mg / 200 mg (« En cas d'ingestion accidentelle ou d'erreur d'administration chez des enfants ou des nourrissons, il y a un risque de troubles neurologiques »)		Réservé à l'enfant de plus de 30 mois à 15 ans. Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois ou avec antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ne pas prolonger la durée de traitement au-delà de 3 jours, en raison du risque d'accumulation du dérivé terpénique (dont la cinétique de métabolisation et d'élimination n'est pas connue en raison de leur caractère lipophile) dans les tissus et le cerveau, et, en particulier, risque de troubles neurologiques.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) /d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
								Ne pas utiliser en même temps que d'autres produits (médicaments ou cosmétiques) contenant des dérivés terpéniques, quelle que soit la voie d'administration (orale, rectale, cutanée ou pulmonaire).
Huile goménolée 5 %®	Estimation d'une goutte à 20-40 mg → 1 à 2 mg	2 à 4 gouttes dans chaque narine, 3 fois par jour, après mouchage	Jusqu'à 24 mg (estimation)	-	1,3 mg / 15,6 mg	1,1 g / 0,715 g / 1,1 g ⁵⁴	Traitement des rhinites croûteuses post-traumatiques et soins postopératoires de chirurgie endonasale	Réservé à l'adulte. Des pneumopathies huileuses par dépôt pulmonaire suite à des instillations nasales répétées et en usage chronique de produits huileux (le plus souvent plus de 1 mois de traitement) ont été décrites. Il conviendra donc de s'assurer que le patient ne fait pas un usage abusif de ce médicament et de toujours restreindre la prescription à la durée d'utilisation minimale. En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.
Huile goménolée 2 %®	Estimation d'une goutte à 20-40 mg → 400 à 800 µg		Jusqu'à 9,6 mg (estimation)	-	0,52 mg / 6,2 mg	440 mg / 286 mg / 440 g ⁵⁵		Réservé à l'enfant de plus de 6 ans et à l'adulte. Contre-indiqué chez les enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en raison de la présence de dérivés terpéniques. Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner, à dose

⁵⁴ La composition est fournie pour 100 g de solution, le flacon contient 0,22 mL.

⁵⁵ La composition est fournie pour 100 g de solution, le flacon contient 0,22 mL.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) /d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
								<p>excessive des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ; des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.</p> <p>Des pneumopathies huileuses par dépôt pulmonaire suite à des instillations nasales répétées et en usage chronique de produits huileux (le plus souvent plus de 1 mois de traitement) ont été décrites. Il conviendra donc de s'assurer que le patient ne fait pas un usage abusif de ce médicament et de toujours restreindre la prescription à la durée d'utilisation minimale.</p> <p>En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.</p>
Euvanol spray®	≈ 300 µg ⁵⁶	4 à 6 pulvérisations (0,1 mL chacune) par jour, en respectant un délai de 2 à 3 heures entre chaque application	1,8 mg	huile essentielle de géranium déterpénée (300 mg/100 g), camphre synthétique (500 mg/100 g), bromure de benzalkonium (250 mg/100 g)	195 µg / 1,17 mg	300 mg / 195 mg / 1100 mg (consommation de l'ensemble peu vraisemblable)	Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée	<p>Contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 30 mois et l'enfant avec antécédents de convulsions (fébriles ou non).</p> <p>Cette spécialité contient des terpènes (niaouli et camphre) qui peuvent entraîner à dose excessive des accidents neurologiques à type de convulsions, chez les nourrissons et chez l'enfant, des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.</p> <p>Veillez à ce que ce médicament soit bien administré par pulvérisation (flacon vertical, embout vers le haut), et non en gouttes.</p> <p>En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpène.</p>

⁵⁶ La composition est fournie pour 100 g de solution, la quantité par pulvérisation est de 0,1 mL.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) /d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
								En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait du risque de toxicité neurologique chez le nourrisson et de l'absence de données cinétiques sur le passage dans le lait. En cas de non-respect des doses préconisées : risque de convulsions chez l'enfant et le nourrisson, possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.
Balsolène®	Pour une cuillère à café d'environ 5 mL,, ≈ 36 mg	Verser une cuillère à café de solution dans un bol d'eau très chaude mais non bouillante et inhaler les vapeurs. Répéter les inhalations 3 fois par jour.	≈ 108 mg	huile essentielle d'eucalyptus (1,165 g/100 mL), levomenthol (0,720 g/100 mL), benjoin du Laos (1,350 g/100 mL)	73 mg / 217 mg	0,72 g / 1,45 g / 4,00 g	Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans. Ne pas avaler.
Goménol soluble®	82,5 mg	Voie respiratoire : en aérosol. 1 à 2 séances par jour, de 15 à 20 minutes.	165 mg	-	53,6 / 107,3 mg	Par 5 ampoules : 412,5 mg / 268,125 mg/412,5 mg Par 100 ampoules : 8,25 g / 5,36 g / 8,25 g (peu crédible)	Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Vaseline goménolée 5 %®	Sur une estimation maximale de 100 (enfant) à 200 mg de vaseline goménolée par application : 5-10 mg	Enfant de plus 6 ans : 1 application par jour d'une petite quantité de pommade dans chaque narine. Adulte : 1 à 2 applications par jour d'une petite quantité de	10 mg (enfant) à 20 mg (adulte)	-	3,25 mg / 3,25 mg (enfant) 6,5 mg / 13 mg (adulte)	0,75 g / 0,5 g / 0,75 g	Traitement des rhinites croûteuses post-traumatiques et soins postopératoires de chirurgie endonasale.	Contre-indiqué chez les enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en raison de la présence de dérivés terpéniques. Mises en garde : Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner à dose excessive des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0096

	Quantité d'huile essentielle de niaouli par unité de prise	Posologie du médicament	Dose quotidienne d'huile essentielle de niaouli	Autres principes actifs	Quantité de 1,8-cinéole estimée par dose / par jour	Quantité totale d'huile essentielle de niaouli / de 1,8-cinéole (estimée) /d'huiles essentielles, par unité de conditionnement	Indication thérapeutique	Restrictions mises en garde
		pommade dans chaque narine. (Après mouchage)						l'enfant ; des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson. En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpénique. En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ; et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

ANNEXE 7

Formule du calcul d'exposition au terpinèn-4-ol

$$\text{Exposition} = \frac{n \times m_G \times c}{m_c}$$

n = nombre de gouttes

m_G = masse d'une goutte

c = concentration en terpinèn-4-ol

m_c = masse corporelle

ANNEXE 8

Formule du calcul de la MOE relative au méthyleugénol

$$\text{MOE} = \frac{\text{BMDL}_{10}}{\frac{n \times m_G \times c}{m_c}}$$

n = nombre de gouttes

m_G = masse d'une goutte

c = concentration en méthyleugénol

m_c = masse corporelle

ANNEXE 9

Suivi des modifications de l'avis

Numéro de page	Description de la modification
47	Dans la partie concernant le terpinèn-4-ol, au troisième paragraphe, la phrase « Pour la démonstration ci-dessous, le poids de 40 mg est retenu. » est modifiée ainsi « La démonstration ci-dessous est faite à partir d'un poids d'une goutte d'huile essentielle de 40 mg et d'un poids corporel de 60 kg. La formule utilisée pour réaliser les calculs d'exposition au terpinèn-4-ol est présentée en annexe 7.»
47	Le titre de la figure 2 « Niveau de préoccupation sanitaire en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées et de la concentration en terpinèn-4-ol » est modifié ainsi « Niveau de préoccupation sanitaire pour une personne de 60 kg en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées et de la concentration en terpinèn-4-ol »
48	Dans la partie concernant le méthyleugénol, au quatrième paragraphe, la phrase « Pour rappel, le poids de 40 mg pour une goutte d'huile essentielle est retenu. » est modifiée ainsi « Pour rappel, un poids de 40 mg pour une goutte d'huile essentielle et un poids corporel de 60 kg sont retenus. La formule utilisée pour réaliser les calculs de la MOE est disponible en annexe 8. »
49	Le titre de la figure 3 « Valeur de la marge d'exposition (MOE) en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées par jour et de la concentration en méthyleugénol » est modifiée ainsi « Valeur de la marge d'exposition (MOE), pour une personne de 60 kg, en fonction du nombre de gouttes (poids : 40 mg) consommées par jour et de la concentration en méthyleugénol »
51	Dans le chapitre relatif aux conclusions et recommandations du GT « Plantes » et du CES « nutrition humaine », la phrase « Concernant l'exposition du consommateur aux huiles essentielles d'arbre à thé » est modifiée ainsi « Concernant l'exposition du consommateur aux huiles essentielles d'arbre à thé – pour un poids corporel de 60 kg et un poids de goutte de 40 mg – »
79	Ajout de l'annexe 7 intitulée « Formule du calcul d'exposition au terpinèn-4-ol »
79	Ajout de l'annexe 8 intitulée « Formule du calcul de la MOE relative au méthyleugénol »