



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 4 novembre 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif au projet de décret modifiant le décret n° 88-1024 du 2 novembre
1988, portant application de la loi du 16 mars 1915 relative à l'interdiction de
l'absinthe et des liqueurs similaires, fixant les caractères des liqueurs
similaires de l'absinthe.**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 5 octobre 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'avis relatif au projet de décret modifiant le décret n° 88-1024 du 2 novembre 1988, portant application de la loi du 6 mars 1915 relative à l'interdiction de l'absinthe et des liqueurs similaires, fixant les caractères des liqueurs similaires de l'absinthe.

Le projet de décret, objet du présent avis, supprime à l'article 1 - alinéa I toute teneur en fenchone ou en pino-camphone des liqueurs similaires à l'absinthe. De même, le projet de décret modifie, à partir du 20 janvier 2011, les concentrations en thuyone, conformément au règlement (CE) n° 1334/2008 du 16 décembre 2008, relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaire possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires.

Sans préjudice d'autres considérations en matière de santé publique liées à la consommation de ce type de liqueurs, l'Afssa prend acte de ce projet d'arrêté.

Si la fonction du fenchone et de l'iso-pinocamphone dans la fabrication de l'absinthe est assimilable à l'emploi d'arômes, il conviendrait de noter que l'Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments a établi un seuil d'exposition total pour le fenchone et pour l'iso-pinocamphone établi lors de leur évaluation en tant que substances aromatisantes (Annexe).

Le directeur général

Marc MORTUREUX

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

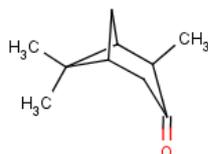
ANNEXE**Éléments d'éclairage sur la toxicité de la pinocamphone et du fenchone**

La loi du 16 mars 1915 a interdit en France la fabrication, la vente et la circulation de l'absinthe et des liqueurs similaires (Loi, 1915). La directive européenne 88/388/CEE du 22 juin 1988 relative au rapprochement des législations des Etats membres dans le domaine des arômes, vise dans son annexe II¹ la thuyone (EEC, 2008). Le décret n° 88-1024 du 2 novembre 1988 fixant les caractères des liqueurs similaires à l'absinthe, pris après avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, définit dans son article 1 les critères caractérisant ces liqueurs en précisant les teneurs en thuyone, en fenchone et en pino-camphone.

Concernant les teneurs en thuyone retenues dans le décret du 2 novembre 1988, les trois valeurs minimales citées correspondent à la valeur maximale en thuyone tolérée dans les boissons en alimentation humaine par la directive 88/388/EEC. Concernant la fenchone et pino-camphone, ces deux composés ne sont pas évoqués dans le texte communautaire, mais la fenchone et l'iso pino-camphone ont été considérés comme substances aromatisantes dans les répertoires communautaires (voir plus bas).

Pinocamphone**Informations sur la chimie de la pinocamphone**

La pinocamphone est une cétone terpénique cyclique. Deux isomères ont été identifiés, le *trans*-3-pinanone (pinocamphone) et le *cis*-3-pinanone (isopinocamphone). Ils sont identifiés chimiquement, respectivement, par les numéros CAS 547-60-4 et 18358-53-7, sous la dénomination (*trans* ou *cis*) 2,6,6-triméthyle-bicyclo[3.1.1]heptan-3-one. Sa formule chimique est C₁₀H₁₆O, son poids moléculaire est de 152.24 Daltons et sa formule structurale chimique est la suivante.



La pinocamphone est présente dans les huiles essentielles d'hysope (*Hyssopus officinalis* L.) de la famille des Lamiacées (Labiées), un type de menthe européenne qui se trouve dans les régions méditerranéennes, à des concentrations variables selon l'espèce d'hysope et le lieu d'origine (Varga *et al.* 1998 ; Lachenmeier *et al.*, 2008). Selon le standard ISO 9841, l'huile essentielle d'hysope contient entre 5,5 et 17,5 % de *trans*-3-pinanone et entre 34,5 et 50 % de *cis*-3-pinanone.

En France, les liqueurs similaires à l'absinthe (interdites) sont définies par une teneur en pinocamphone supérieure à 20 mg par litre (Décret, 1988) sans préciser la forme isomère. Des études récentes sur la composition chimique de liqueurs d'absinthe provenant, notamment depuis 2003, de divers pays font état de concentrations totales en pinocamphone de l'ordre de 0,3 à 7,7 mg par litre (Lachenmeier, 2008 - copie jointe). L'Afssa n'a pas connaissance de résultats de plans de contrôle nationaux portant sur cette substance.

Données de toxicité sur la pinochamphone

Les données disponibles publiées sur la toxicité de la pinocamphone sont trop parcellaires pour permettre de caractériser la toxicité de cette substance. Les quelques données disponibles du début des années 80 font état de cas d'intoxication humaine après la consommation de produits contenant des huiles essentielles d'hysope (Millet *et al.*, 1981). Des manifestations

¹ Intitulé de l'annexe: Maximum limits for certain substances obtained from flavourings and other food ingredients with flavouring properties present in foodstuffs as consumed in which flavourings have been used

neurologiques (convulsions) chez l'animal ont été rapportées après administration d'huile d'hysope par voies intraveineuse ou intra-péritonéale (Steinmetz *et al.*, 1980 ; Burkhard *et al.*, 1999).

Le mode d'action de la pinocamphone serait similaire à celui de la thuyone, à savoir par un effet antagoniste sur les récepteurs des neurotransmetteurs tels que l'acide gamma-aminobutyrique type A (GABAA) et l'acétylcholine (Höld *et al.*, 2002 ; Lu *et al.*, 2002).

La pinocamphone est métabolisée *in vitro* par des enzymes hépatiques telles que les cytochromes CYP3A4 et des dérivés tels que les 2-hydroxy-*cis*-3-pinanone, 2-hydroxy-*trans*-3-pinanone, 4S-hydroxy-*cis*-3-pinanone et 2,10-dehydroxy-3-pinanone auraient été trouvés dans l'urine d'animaux après administration de deux pinanones (Höld *et al.*, 2002). Comme pour le cas de la *d*-fenchone, ces données permettraient d'estimer que les pinanones sont efficacement hydrolysée, métabolisée et excrétée dans l'urine probablement sous la forme de conjugués glucuroniques (EFSA, 2008).

Etant donné que les deux isomères présentent des manifestations epileptogéniques par voie injectable, avec des puissances très différentes dépendant de l'isomère, certains auteurs ont suggéré que les deux isomères ou l'addition des deux isomères soient pris en considération lors de la réglementation de la quantité de pinanones dans l'absinthe (Lachenmeier *et al.*, 2008).

Evaluations toxicologiques conduites sur la pinocamphone

Au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) a procédé à l'évaluation de la *cis*-3-pinanone en tant que substance aromatisante en 2006 et 2009 (OMS, 2006 ; OMS, 2009). La *cis*-3-pinanone (isopinocamphone) a été identifiée par le JECFA sous le numéro 1868 et a été classée dans la classe structurelle II (voir plus bas). La conclusion du JECFA indique que la *cis*-3-pinanone ne présente pas de préoccupation de sécurité sanitaire (*no safety concern*) sur la base des estimations de la consommation en tant que substance aromatisante.

Au niveau communautaire

La *cis*-3-pinanone (isopinocamphone) fait partie du répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires établi par la Commission européenne en 1999 (EC, 1999). Elle a été identifiée par les numéros CAS 18358-53-7, CoE 11125, EINECS 242-228-5 présente dans ces répertoires sous la référence FL 07-171 (EC, 2002).

Le programme d'évaluation des substances aromatisantes établi par la Commission européenne, a prévu que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Aesa) réalise l'évaluation sanitaire des substances répertoriées (CE, 2000), afin de constituer une liste positive de substances aromatisantes (EC, 2008). Il est précisé qu'en raison du nombre très important de substances à évaluer dans un temps limité, l'évaluation de ces substances sera faite selon la procédure appliquée par le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (CE, 2000). Prenant en compte les faiblesses des données toxicologiques disponibles et les difficultés d'appréhender le niveau réel de consommation de substances aromatisantes, cette procédure intègre les informations relatives :

- au niveau de consommation, estimé à partir de calculs d'exposition basés sur des productions annuelles,
- aux relations structure-activité,
- au métabolisme et à la toxicité.

Il est en outre tenu compte des informations relatives à la pureté et à la spécification chimique. Cette procédure conduit à la subdivision des substances aromatisantes en trois classes structurales auxquelles ont été fixés des seuils d'exposition humaine garantissant la protection du consommateur ; pour la classe structurelle I - 1800 microgrammes (µg) par personne par jour, pour la classe structurelle II - 540 µg par personne par jour, pour la classe structurelle III - 90 µg par personne par jour (CE, 2000 ; Afssa, 2005).

Dans ce contexte, l'Aesa a procédé à l'évaluation de l'isopinocamphone au sein du groupe FGE.47 (Flavouring Group Evaluation 47) en 2008 (EFSA, 2008). De manière générale, l'Aesa applique une procédure modifiée pour estimer de manière plus réaliste l'exposition aux substances aromatisantes prenant en compte les niveaux d'usage habituels rapportés par l'industrie. Le résultat de son évaluation conclut que l'isopinocamphone peut être classée dans

la classe structurelle II selon la procédure du JECFA. Les calculs d'exposition réalisés par l'Aesa selon sa procédure modifiée suggèrent que son utilisation comme substance aromatisante (1000 µg par personne par jour) dépasserait le seuil d'exposition humaine défini pour les substances appartenant à la classe structurelle II (540 µg par personne par jour). L'Aesa a donc considéré que des données d'exposition plus fiables étaient nécessaires pour cette substance, afin de reconsidérer cette évaluation. De même, des informations ont été demandées sur les spécifications chimiques des mélanges proposés dans le commerce.

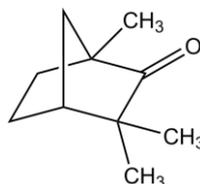
Conclusion

Des concentrations très variables de pinocamphone totale ont été mesurées dans des liqueurs d'absinthe provenant de divers pays européens. La 3-*cis*-pinanone (isopinocamphone) est une substance aromatisante répertoriée au niveau communautaire. Les évaluations toxicologiques de la *cis*-3-pinanone (isopinocamphone) conduites par l'Aesa et le JECFA dans le cadre de l'évaluation des substances aromatisantes ont conclu que la 3-*cis*-pinanone (isopinocamphone) appartenait à la classe structurelle II (seuil d'exposition 540 µg/personne/jour) selon la procédure du JECFA. Le JECFA a estimé que la consommation en tant que substance aromatisante de l'isopinocamphone ne présentait pas de préoccupation de sécurité sanitaire (*no safety concern*). L'Aesa, cependant, a estimé pour sa part que des données d'exposition plus fiables à la *cis*-3-pinanone (isopinocamphone) étaient nécessaires afin de reconsidérer cette évaluation. De même, plus d'informations ont été demandées sur les spécifications chimiques des mélanges proposés dans le commerce.

Fenchone

Informations sur la chimie de la fenchone

La fenchone est un mono terpène cyclique, identifié par le numéro CAS 1195-79-5. Son isomère optique, la *D*-fenchone (ou *d*-fenchone) est identifiée par le numéro CAS 4695-62-9 sous les dénominations chimiques 1,3,3-Triméthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-one ou *d*-1,3,3-Triméthyl-2-norbonanone. Sa formule chimique est C₁₀H₁₆O, son poids moléculaire est de 152.24 Daltons et sa formule structurelle chimique est la suivante.



La fenchone se trouve dans les huiles essentielles du fenouil (*Foeniculum* spp.) à des concentrations variables selon l'espèce de fenouil et le lieu d'origine. Selon la Pharmacopée européenne, l'huile essentielle de fenouil amer produite à partir des parties aériennes de la plante (*Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*) peut contenir entre 7 et 25 % de fenchone (7 à 16 % s'il s'agit du type Espagne ou 10 à 25 % s'il s'agit du type Tasmanie). L'huile essentielle de fenouil amer produite à partir des fruits de la plante peut contenir entre 12 et 25 % de fenchone. Le fruit de fenouil doux (*Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce*) contient au maximum 7,5 % de fenchone dans l'huile essentielle (EMEA, 2006a ; 2006b ; 2006c ; Pharmacopée européenne, 2007).

En France, les liqueurs similaires à l'absinthe (interdites) sont définies par une teneur en fenchone supérieure à 5 mg par litre (Décret, 1988). Un plan de contrôle DGCCRF réalisé en 2004 sur 35 échantillons de liqueurs ou spiritueux à base de plantes (14 liqueurs de génépi, 14 spiritueux aux plantes d'absinthe et 10 spiritueux divers aux plantes) fait état d'un résultat d'analyse supérieur à 5 mg par litre, 14 inférieurs à 5 mg par litre et 23 résultats non quantifiables). Des études récentes sur la composition chimique de liqueurs d'absinthe provenant, notamment depuis 2003, de divers pays et différents types de production font état de concentrations en fenchone de l'ordre de 0,1 à 95,6 mg par litre (Lachenmeier, 2008).

Données de toxicité sur la fenchone

Les données disponibles publiées sur la toxicité de la fenchone sont trop parcellaires pour permettre de caractériser la toxicité de cette substance. Certaines publications font état de doses létales (LD₅₀) établies chez l'animal avec la fenchone (6160 mg/kg poids corporel) et avec de l'huile de fenouil (3100 et 3120 mg/kg poids corporel) (Lachenmeier, 2008 ; HSDB, 2001 ; Jenner *et al.* 1964). A titre de comparaison, les LD₅₀ établies chez l'animal pour la thuyone sont de 192 mg/kg poids corporel et 500 mg/kg poids corporel (SCF, 2003).

La fenchone est métabolisée *in vitro* par des enzymes hépatiques telles que les cytochromes CYP2A6 et CYP2B6 donnant lieu à des dérivés hydroxylés (Miyazawa et Gyoubu, 2006 ; 2007), qui peuvent ensuite être métabolisés dans des dérivés carboxylés. Des dérivés tels que les 4-hydroxyfenchone et *p*-apofenchone-3- acide carboxylique auraient été trouvés dans l'urine de chiens après administration de *d*-fenchone. Ces données permettraient d'estimer que la *d*-fenchone est efficacement hydrolysée, métabolisée et excrétée dans l'urine probablement sous la forme de conjugués glucuroniques (EFSA, 2008).

Evaluations toxicologiques conduites sur la fenchone

Au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) a procédé à l'évaluation de la *d*-fenchone en tant que substance aromatisante en 2006 (OMS, 2006). La *d*-fenchone a été identifiée par le JECFA sous le numéro 1396. La conclusion du JECFA indique que la *d*-fenchone ne présente pas de préoccupation de sécurité sanitaire (*no safety concern*) sur la base des estimations de la consommation en tant que substance aromatisante basées sur les volumes de production provenant des Etats Unis et de l'Europe. Ces estimations concluent à une consommation théorique en tant que substance aromatisante de 7 µg (microgrammes) de *d*-fenchone par jour (soit 0,1 µg/kg de poids corporel/jour) en Europe et de 5 µg de *d*-fenchone par jour (soit 0,09 µg/kg poids corporel/jour) aux Etats Unis.

Au niveau communautaire

La fenchone et la *d*-fenchone font partie du répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires établi par la Commission européenne en 1999 (EC, 1999). Elles ont été identifiées par les numéros FEMA 2479, CoE 551 et EINECS 225-160-0 et ont été classées dans le groupe chimique 08, respectivement, sous les références FL 07-037 et FL 07-159 (EC, 2002).

Dans ce contexte, l'Aesa a procédé à l'évaluation de la *d*-fenchone au sein du groupe FGE.87 (Flavouring Group Evaluation 87) en 2008 (EFSA, 2008). Le résultat de son évaluation conclut que la *d*-fenchone peut être classée dans la classe structurelle II selon la procédure du JECFA, mais qu'en raison du manque d'information sur la composition des mélanges aromatisants proposés, permettant d'affiner l'exposition, l'Aesa reste réservée pour plusieurs substances du groupe FGE.87, dont la *d*-fenchone.

Conclusion

Des concentrations très variables de *d*-fenchone ont été mesurées dans des liqueurs d'absinthe provenant de divers pays européens. La fenchone et la *d*-fenchone sont des substances aromatisantes répertoriées au niveau communautaire. Très peu de données toxicologiques sur la *d*-fenchone sont disponibles. Les évaluations toxicologiques de la *d*-fenchone conduites par l'Aesa et le JECFA dans le cadre de l'évaluation des substances aromatisantes ont conclu que la *d*-fenchone appartenait à la classe structurelle II (seuil d'exposition 540 µg/personne/jour), selon la procédure du JECFA. Le JECFA a estimé que la consommation en tant que substance aromatisante de la *d*-fenchone ne présentait pas de préoccupation de sécurité sanitaire (*no safety concern*). L'Aesa, cependant, a estimé que des données sur la composition des mélanges aromatisants proposés était nécessaire pour affiner l'exposition.

Références

- Afssa, 2005. Seuil de préoccupation toxicologique pour l'analyse de risque sanitaire des substances chimiques dans les aliments. Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Mai.
- Burkhard PR, Burkhard K, Haenggeli C-A, Landis T. 1999. Plant-induced seizures : reappearance of an old problem. *J. Neurol.* 246 : 667-670.
- CE, 1999. Décision de la Commission du 23 février 1999 portant adoption d'un répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires, établi en application du règlement (CE) n° 2232/96 du Parlement européen et du Conseil. JO L 84/1. 27.31.1999.
- CE, 2000. Règlement (CE) N° 1565/2000 de la Commission du 18 juillet 2000 énonçant les mesures nécessaires à l'adoption d'un programme d'évaluation, en application du règlement (CE) n° 2232/96 du Parlement européen et du Conseil. JO L 180/8. 19.7.2000.
- CE, 2002. Décision de la Commission du 23 janvier 2002 modifiant la décision 1999/217/CE en ce qui concerne le répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires. JO L 49/1. 20.2.2002.
- EC, 2008. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC. JO L 354/34. 31.12.2008.
- EEC, 2008. Council directive of 22 June 1988. (88/388/EEC) JO L 184, 15.7.1988 (amendée).
- EFSA, 2008. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. Flavouring Group Evaluation 47, (FGE.47) Bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters from chemical group 8. *The EFSA Journal* 743:1-38.
- EFSA, 2008. Consideration of bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by EFSA in FGE.47 (2008). *The EFSA Journal* 746:1-22, 2008.
- EMEA, 2006a. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *vulgare*, aetheroleum. London, 21 February 2008. EMEA/HMPC/137426/2006.
- EMEA, 2006b. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *vulgare*, fructus. London, 21 February 2008. EMEA/HMPC/137426/2006.
- EMEA, 2006c. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *dulce*. London, 21 February 2008. EMEA/HMPC/137426/2006.
- Höld KM, Sirisoma NS, Sparks SE, Casida JE. 2002. Metabolism and mode of action of cis- and trans-3-pinanones (the active ingredients of hyssop oils). *Xenobiotica* 32: 251-265.
- HSDB, 2001. Hazard substances data bank. Fennel oil. CASRN: 8006-84-6. 15/9/2001.
- Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG. 1964. Food flavourings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Food Cosmet. Toxicol.* 2: 327-343.
- Lachenmeier DW. *et al.* Chemical composition of vintage preban absinthe with special reference to thujone, fenchone, pinocamphone, methanol, copper, and antimony concentrations. *J Agric Food Chem* 56:3073-3081, 2008.
- Loi du 16 mars 1915 portant interdiction de la fabrication, de la vente en gros et au détail, ainsi que de la circulation de l'absinthe et des liqueurs similaires. JO 17-03-1915. p. 1407-1408.
- Lu M, Battinelli L, Daniele C, Melchioni C, Salvatore G, Mazzanti G. 2002. Muscle relaxing activity of *Hyssopus officinalis* essential oil on isolated intestinal preparations. *Plant Med.* 68: 213-216.

Millet Y, Jouglard J., Steinmetz MD, Tognetti P, Joanny P, Arditi J. 1981. Toxicity of some essential oils. Clinical and experimental study. *Clin. Toxicol.* 12:1485-1498.

OMS, 2006. Monocyclic and bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters. WHO Food Additives Series:54. Safety evaluation of certain food additives. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Steinmetz MD, Tognetti P, Mourgue M, Jouglard J, Millet Y. 1980. The toxicity of certain essential oils of commerce : Oil of hyssop and oil of sage. *Plant Med. Phytother.* 14: 34-45.

Miyazawa M et Gyoubu K. 2006. Metabolism of (+)-fenchone by CYP2A6 and CYP2B6 in human liver microsomes. *Biol. Pharm. Bull* 29:2354-2358. ²

Miyazawa M et Gyoubu K. 2007. Metabolism of (-)-fenchone by CYP2A6 and CYP2B6 in human liver microsomes. *Xenobiotica* 37:194-204.

OMS, 2009. Annex 4. Monocyclic and bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters. WHO Food Additives Series:60. Safety evaluation of certain food additives. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

OMS, 2006. Monocyclic and bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters. WHO Food Additives Series:54. Safety evaluation of certain food additives. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Pharmacopée européenne. Edition 2008.

SCF, 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujone. 6 February 2003. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/23 ADD2 Final.

Varga E, Hajdu Z, Veres K, Mathe I, Nemeth, Pluhar Z, Es Bernath J. 1998. Investigation of production biological and chemical variation of *Hyssopus officinalis* L. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 68: 183-188.