

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 février 2023

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relative à « l'identification des plantes et parties de plantes susceptibles de contenir des dérivés hydroxyanthracéniques utilisées dans les compléments alimentaires et des restrictions et recommandations sanitaires associées »

L'Anses a été saisie le 10 février 2022 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique (AST) suivant : identification des plantes et parties de plantes susceptibles de contenir des dérivés hydroxyanthracéniques (DHOA) utilisées dans les compléments alimentaires et des restrictions et recommandations sanitaires associées.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Dans son avis publié en 2018, l'Efsa a conclu que l'émodyne, l'aloé-émodyne et les extraits d'espèces d'*Aloe* ont montré des preuves de génotoxicité *in vitro*. De plus, des études *in vivo* ont également montré cette génotoxicité pour l'aloé-émodyne et les extraits de feuilles entières d'*Aloe* se sont avérés cancérigènes. Par ailleurs, des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de cancer colorectal associé à l'utilisation de laxatifs, dont plusieurs contiennent des dérivés hydroxyanthracéniques (Efsa, 2018).

Les dispositions du règlement (UE) 2021/468 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n°1925/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les espèces végétales contenant des DHOA sont entrées en vigueur le 8 avril 2021¹. Le texte interdit notamment l'adjonction dans les aliments :

- d'émodyne, d'aloé-émodyne et des préparations dans lesquelles ces substances sont présentes ;
- des préparations de feuilles des espèces d'*Aloe* contenant des DHOA.

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0468&from=FR>

Les teneurs limites² en émodyne, aloé-émodyne ou aloïne (A+B) dans les produits finis ont été fixées à 1 ppm par la Commission européenne.

Par ailleurs, ce règlement place sous contrôle de l'Union européenne les préparations de plantes suivantes contenant des DHOA :

- préparations à partir de racines ou de rhizomes de *Rheum palmatum* L., de *Rheum officinale* Baillon et de leurs hybrides ;
- préparations à partir de feuilles ou de fruits de *Cassia senna* L.³ ;
- préparations à partir d'écorces de *Rhamnus frangula* L.⁴ ou de *Rhamnus purshiana* DC.

L'objet de cette note d'AST est d'identifier les plantes et parties de plantes susceptibles de contenir des DHOA et en particulier de l'émodyne ou de l'aloé-émodyne afin de mettre à jour les restrictions et les recommandations sanitaires associées à l'utilisation de ces plantes et parties de plantes dans les compléments alimentaires.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

La DGCCRF a transmis à l'Anses une liste de quarante-six plantes susceptibles de contenir des DHOA et en particulier de l'émodyne ou de l'aloé-émodyne.

Afin d'évaluer la pertinence des plantes et parties de plantes retenues, des restrictions d'emploi et des recommandations de surveillance et d'étiquetage proposées par la DGCCRF, deux experts en pharmacognosie ont été nommés comme rapporteurs. La note d'AST, rédigée par la coordination de l'Anses et les rapporteurs, a été présentée pour information au groupe de travail « Plantes » le 8 février 2023.

La recherche de données s'est effectuée en deux étapes.

Dans un premier temps, une recherche dans des ouvrages de référence a été réalisée pour chacune des quarante-six plantes sur la base de leur dénomination et leurs synonymes⁵ afin d'identifier d'éventuelles mentions de DHOA dans leur composition. Ces ouvrages sont : Bruneton (2016), Paris et Moyse (1967), Tyler (1988), *Dictionnaire of Natural Products* (DNP, 2022), Pharmacopées européenne, française et chinoise. Le *Compendium of botanicals*⁶ de l'Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments) a également été consulté. Cette première phase a permis d'identifier 15 espèces de plantes contenant des DHOA.

Dans un second temps, une recherche bibliographique complémentaire a été menée pour chaque plante et leurs synonymes sur Pubmed, Google scholar et SciFinder en utilisant un croisement avec les mots-clés suivants : « anthrone », « anthraquinone », « anthracenoside », « hydroxyanthracene », « *hydroxyanthracenic* », « *anthracenic* », ainsi qu' « *aloe-emodin* » et « *emodin* ». Aucun critère d'exclusion sur la date de publication des articles n'a été appliqué. En l'absence de résultats avec ces mots-clés, des recherches non

² Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed Section General Food Law, 05 October 2020. [sante.dg2.g.5\(2020\)7913268](https://sante.dg2.g.5(2020)7913268)

³ Nom accepté : *Senna alexandrina* Mill.

⁴ Nom accepté : *Frangula alnus* Mill.

⁵ Synonymes tels qu'identifiés avec les sites World Flora Online (<http://worldfloraonline.org/>) et International Plant Names Index (<https://www.ipni.org/>).

⁶ Le Compendium est une base de données sur les plantes qui contiennent des substances naturelles potentiellement préoccupantes pour la santé humaine lorsqu'elles sont présentes dans les aliments ; <https://www.efsa.europa.eu/fr/data-report/compendium-botanicals#>

ciblées relatives à la composition chimique des espèces et des genres botaniques ont été réalisées et des données d'ethnobotanique ont été considérées. Pour les articles scientifiques publiés dans des journaux à comité de lecture et pour la littérature « grise » (mémoires, thèses) retrouvés, une attention particulière a été portée aux parties « matériel et méthode » (protocoles extractifs et chromatographiques, méthodes de détection et de dosage) et à la validité des résultats (en particulier des chromatogrammes présentés). Les données ont été écartées en cas de mise en œuvre de méthodes d'analyse non adaptées (manque de spécificité), de défaut de caractérisation des échantillons (identification botanique non validée), ou de risques de contaminations (du matériel végétal ou au cours des analyses).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Présentation du document de travail

La DGCCRF a transmis à l'Anses un tableau (fichier Excel) listant quarante-six plantes susceptibles de contenir des DHOA. Ces plantes ont été identifiées à partir :

- de l'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisés dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ;
- de la liste des plantes enregistrées dans les compléments alimentaires, publiée en 2019 sur le site internet de la DGCCRF⁷ ;
- des déclarations faites par les opérateurs sur Télécicare⁸, site de télé-procédure de déclaration des compléments alimentaires ;
- de l'inventaire des plantes qui contiennent des substances d'origine naturelle susceptibles d'être préoccupantes pour la santé humaine lorsqu'elles sont présentes dans les aliments (*Compendium of botanicals*) de l'Efsa.

Ce tableau contient les informations suivantes :

- nom botanique, vernaculaire et famille de la plante (colonnes A, B et C) ;
- parties de la plante pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires (colonne D) ;
- substances à surveiller (colonne G) ;
- disponibilité d'une monographie établie par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (colonne H) ;
- inscription de la plante sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française : plantes non libérées de la liste A⁹ ou plantes de la liste B¹⁰ (colonne I) ;
- propositions de restrictions d'emploi et de mentions d'étiquetage (colonnes J et K) ;
- inscription de la plante à l'annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014 (plantes autorisées dans les compléments alimentaires) ou sur la liste des plantes enregistrées dans les compléments alimentaires, publiée en 2019 par la DGCCRF (colonnes M et N) ;

⁷https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf?v=1547539407

⁸ <https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr/>

⁹ La liste A correspond à la liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement.

¹⁰ La liste B correspond à la liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état, ou sous forme de préparation, dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.

- éventuelle absence de déclaration de compléments alimentaires contenant cette plante (colonne O) ;
- commentaires et questions émis par la DGCCRF à l'attention de l'Anses (colonne P).

Le travail bibliographique réalisé dans le cadre de cet AST a permis de compléter ce tableau. Ainsi, des informations et des éléments de réponse ont été apportés sur :

- la composition en DHOA (colonne E) ;
- la teneur en DHOA (colonne F) ;
- les questions de la DGCCRF (colonne P) ;
- les références bibliographiques pertinentes (colonne Q) ;
- les synonymes des plantes identifiées par la DGCCRF (feuille « synonymes »).

Le fichier Excel correspondant est disponible en annexe 1.

3.2. Limites

Lors de la réalisation de ce travail, plusieurs limites ont été identifiées.

Tout d'abord, plusieurs espèces possèdent un grand nombre de synonymes. Si la recherche a été réalisée sur la majorité des synonymes reconnus, certaines sources bibliographiques ont pu ne pas être identifiées faute d'avoir utilisé un synonyme rare.

La qualité des sources bibliographiques a souvent été estimée comme insuffisante. Ainsi, des tests colorimétriques isolés, apportés comme seuls arguments expérimentaux, n'ont pas été considérés comme des méthodes qui permettent de caractériser la présence de DHOA, en raison de leur faible spécificité. De telles sources bibliographiques ont été exclues.

L'isolement et la détermination structurale des DHOA n'ont généralement pas été réalisés par les auteurs des études examinées. De plus, sauf exceptions précisées en annexe 1, les auteurs ont rapporté une caractérisation et un dosage global des DHOA après une étape d'hydrolyse ou d'hydrolyse oxydante, faisant passer les formes hétérosidiques à des formes de génines isolées et ne permettant ainsi pas de connaître la nature précise des hétérosides, ni de les quantifier individuellement. Dans ce contexte, l'identification précise des DHOA n'a donc pas toujours été possible et la quantification a dans la grande majorité des cas été limitée à des données globales du type « *total anthracene derivatives* » ou « *total anthraquinone derivatives* ». Bien que de tels dosages globaux soient toujours employés dans certaines monographies de contrôle de plantes à DHOA dans la Pharmacopée européenne, ils ne permettent pas de connaître les teneurs spécifiques en dérivés hétérosidiques d'aloé-émodyne et d'émodyne, ni en aloé-émodyne ou en émodyne.

D'autre part, les auteurs ne précisaient pas quel avait été le traitement des drogues végétales (conditions du séchage, etc.) alors qu'il conditionne le degré d'oxydation (formes anthrones, réduites ; formes anthraquinones, oxydées) ou l'éventuelle dimérisation des DHOA. Il a dès lors été impossible de connaître la forme native des DHOA présents dans les plantes concernées et difficile de conclure sur les formes effectivement retrouvées dans les compléments alimentaires.

Enfin, pour douze plantes, aucune donnée quantitative sur les DHOA n'était disponible, y compris dans la littérature scientifique antérieure à la systématisation des analyses par

chromatographie liquide haute performance avec détection UV ou par spectrométrie de masse.

Il est à noter que l'annexe 1 ne présente pas de listes exhaustives des DHOA identifiés dans les différentes plantes concernées. Seuls les composés décrits comme majoritaires ont fait l'objet d'un relevé, les composés minoritaires ne faisant l'objet d'aucune réglementation et pour lesquels aucune toxicité n'a été identifiée.

3.3. Synthèse

Les plantes relevées par la DGCCRF peuvent être classées dans trois catégories :

- celles contenant des DHOA ;
- celles n'en contenant pas ou pour lesquelles les données sur la présence de DHOA n'est pas démontrée ;
- celles pour lesquelles les données ne permettent pas de conclure.

3.3.1. Plantes contenant des DHOA

Sur 46 plantes relevées par la DGCCRF, 39 contiennent des DHOA. Pour 4 espèces, les données ne sont pas disponibles mais la présence de DHOA peut être extrapolée à partir des données de la littérature scientifique relatives à leur genre botanique et à leurs emplois (notamment s'agissant d'espèces proches en termes de chimiotaxonomie, présentées comme possédant des propriétés laxatives et employées comme succédanés de plantes de composition connue). Pour toutes ces plantes, les restrictions et mentions d'étiquetage proposées par la DGCCRF sont justifiées.

Il s'agit des plantes appartenant aux genres *Aloe*, *Cassia*, *Chamaecrista*, *Frangula*, *Morinda*, *Rhamnus*, *Senna*, *Picramania*, *Reynoutria*, *Rheum*, *Rumex* et *Saussurea*.

Par ailleurs, comme indiqué au paragraphe 3.2 sur les limites de cette note d'AST, en l'absence de données quantitatives spécifiques, il n'est pas formellement démontré que les plantes ou parties de plantes considérées contiennent toutes une teneur strictement supérieure à 1 ppm (limite retenue par la réglementation) en émodyne ou aloé-émodyne (en tant que gémolines libres) ou aloïne (A+B). Cela apparaît cependant probable, au regard des données retrouvées pour des espèces ou parties de plantes proches et de la sensibilité des méthodes employées.

Il est à noter que les DHOA des plantes du genre *Morinda* (Efsa 2008, 2009) ont des structures spécifiques et sont présentes sous forme non hétérosidique, ce qui conditionne des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et pharmacologiques distinctes de celle de la majorité des DHOA présents dans les plantes identifiées comme en contenant. Le profil de sécurité des plantes à DHOA possédant des propriétés laxatives ne permet pas de préjuger de celui des espèces de ce genre. Le profil de sécurité devrait donc être défini pour le genre *Morinda*.

3.3.2. Plantes ne contenant pas de DHOA ou pour lesquelles la présence de DHOA n'est pas démontrée

Parmi les 46 plantes présentes dans la liste transmise par la DGCCRF, 3 ne contiennent manifestement pas de DHOA :

- *Carica papaya* L. (fruit, feuille et graine) ;
- *Gardenia jasminoides* J.Ellis (plante entière) ;
- *Menyanthes trifoliata* L. (plante entière).

Pour 3 autres plantes de cette liste, des publications scientifiques suggèrent la présence de DHOA. Celle-ci n'est cependant pas démontrée au vu des études jugées convaincantes par les experts : les résultats et les méthodes présentés par les auteurs étaient peu clairs ou insuffisants. La contamination des échantillons ou un manque de spécificité des résultats n'était pas exclus. Il s'agit de :

- *Pisum sativum* L. (cosse et graine) ;
- *Lactuca indica* L. (parties aériennes) ;
- *Plantago lanceolata* L. (parties aériennes).

Pour ces dernières espèces, les teneurs en émodyne ou en aloé-émodyne déterminées par les auteurs étaient par ailleurs très faibles (inférieures au seuil de 1 ppm). L'ajout d'une restriction relative à la vérification de la teneur en émodyne et en aloé-émodyne n'est donc pas opportune pour ces plantes.

3.3.3.Plante pour laquelle les données ne permettent pas de conclure

Enfin, pour l'espèce *Spatholobus suberectus* Dunn, la présence de DHOA (notamment d'émodyne et d'aloé-émodyne) est mentionnée dans la littérature scientifique, avec isolement de certains représentants de cette classe. En revanche, les analyses par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie UV et à la spectrométrie de masse publiées ne relèvent pas la présence de ces composés, ou de façon très marginale. Aucune donnée quantitative ne permet de conclure sur la pertinence de l'ajout d'un critère relatif à une teneur limite en émodyne et en aloé-émodyne pour les compléments alimentaires correspondants.

3.4. Conclusion

La majorité des plantes relevées par la DGCCRF contient des DHOA tels que décrits dans les dispositions du règlement européen. Il s'agit des plantes appartenant aux genres *Aloe*, *Cassia*, *Chamaecrista*, *Frangula*, *Morinda*, *Rhamnus*, *Senna*, *Picramania*, *Reynoutria*, *Rheum*, *Rumex* et *Saussurea*. Pour toutes ces plantes, les restrictions et mentions d'étiquetage proposées par la DGCCRF sont justifiées. Le profil de risque est cependant à déterminer pour les plantes du genre *Morinda*.

Pour six plantes, la présence de DHOA n'est pas démontrée. Il s'agit de *Carica papaya* L., *Gardenia jasminoides* J.Ellis, *Menyanthes trifoliata* L., *Pisum sativum* L., *Lactuca indica* L. et *Plantago lanceolata* L. L'ajout d'une restriction relative à la vérification de la teneur en émodyne et en aloé-émodyne n'est pas recommandée pour ces plantes.

Enfin, pour l'espèce *Spatholobus suberectus* Dunn, aucune donnée quantitative ne permet de conclure quant à la pertinence de l'ajout d'un critère relatif à une teneur limite en émodyne et en aloé-émodyne pour les compléments alimentaires correspondants.

Pr Benoit VALLET

MOTS-CLÉS

Plantes, dérivés hydroxyanthracéniques, aloé-émودية, émودية

Plants, hydroxyanthracenic derivatives, aloe-emodin, emodin

BIBLIOGRAPHIE

Agbankpe, A.J., A. Allabi, J. Hode, Y. Savi de Tove, A. N. Noudjiegbe, T. V. Dougnon, B.B. Lebgba et H. S. Bankole. 2020. "HPLC Standardization of Herbal Drugs and Evaluation of their Antimicrobial Properties: Studies of Leaves and Flowers of *Senna italica* Mill. Grown in Benin (Western Africa)." *EC Pharmacology and Toxicology* 8 (2): 01-17.

Aichner, D. et M. Ganzera. 2015. "Analysis of anthraquinones in rhubarb (*Rheum palmatum* and *Rheum officinale*) by supercritical fluid chromatography." *Talanta* 144: 1239-1244. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.08.011>.

Aike, B. et A. Ssilafu. 2012. "Determination of the content of anthraquinone in *Rumex patientia* L. by colorimetric technique." *Zhongguo Jiceng Yiyao* 19 (21): 3203-3204.

Brown, A. C. 2012. "Anticancer activity of *Morinda citrifolia* (noni) fruit: A review." *Phytotherapy Research* 26 (10): 1427-1440. <https://doi.org/10.1002/ptr.4595>.

Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Edité par Lavoisier. 5e ed.

Bussmann, R. W., L. Hennig, A. Giannis, J. Ortwein, T. M. Kutchan et X. Feng. 2013. "Anthraquinone content in noni (*Morinda citrifolia* L.)." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/208378>.

Chen, H., T. Tuck, X. Ji, X. Zhou, G. Kelly, A. Cuerrier et J. Zhang. 2013. "Quality assessment of Japanese knotweed (*Fallopia japonica*) grown on Prince Edward Island as a source of resveratrol." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61 (26): 6383-6392. <https://doi.org/10.1021/jf4019239>.

Chen, L., M. Li, Z. Yang, W. Tao, P. Wang, X. Tian, X. Li et W. Wang. 2020. "*Gardenia jasminoides* Ellis: Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological and industrial applications of an important traditional Chinese medicine." *Journal of Ethnopharmacology* 257. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112829>.

Dada, F.A., F.O. Nzewuji, A.M. Esan, S.I. Oyeleye et V.B. Adegbola. 2016. "Phytochemical and antioxidant analysis of aqueous extracts of unripe pawpaw (*Carica papaya* Linn.) fruit's peel and seed." *IJRRAS* 27 (3).

Dave, H. et L. Ledwani. 2012. "A review on anthraquinones isolated from *Cassia species* and their applications." *Indian Journal of Natural Products and Resources* 3 (3): 291-319.

Dictionary of Natural Product. 2022. CRC / Taylor & Francis.

Efsa. 2008. "Safety of 'leaves from *Morinda citrifolia* L.' - Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies." *EFSA Journal* 6 (8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.769>.

Efsa. 2009. "Opinion on the safety of Tahitian Noni® '*Morinda citrifolia* (noni) fruit puree and concentrate' as a novel food ingredient." *EFSA Journal* 7 (4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.998>.

- Efsa. 2018. "Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food." EFSA Journal 16 (1). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5090>.
- Eke, O.N., A.U. Augustine et H.F. Ibrahim. 2014. "Qualitative Analysis of Phytochemicals and Antibacterial Screening of Extracts of *Carica papaya* Fruits and Seeds." International Journal of Modern Chemistry 6 (1): 48-56.
- EMA. 2016. Assessment report on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), *folii succus siccatus*. EMA/HMPC/759585/2015.
- EMA. 2017. Assessment report on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl), *folium* and *fructus*. EMA/HMPC/228759/2016.
- EMA. 2019. Assessment report on *Rhamnus frangula* L. *cortex*. EMA/HMPC/483550/2018.
- Evstatieva, L.N. et K.N. Stoyanova. 1994. "Variability in the content of anthraquinones in the rhizomes of *Rumex alpinus* L." Godishnik na Sofiiskiia Universitet "Sv. Kliment Okhridski", Biologicheski Fakultet, Kniga 2 : Botanika 85: 265-270.
- Ganapaty, S., P. S. Thomas, K. V. Ramana, K. Vidyadhar et V. Chakradhar. 2002. "A review of phytochemical studies of *Cassia* species." Journal of Natural Remedies 2 (2): 102-120.
- Ganguly, A., R. Choudhury, S. R. Mitra et A. Bhattacharyya. 1985. "Chemical investigation of *Cassia mimosoides*." Planta Medica NO. 6: 540. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969598>.
- Genovese, S., F. Tamaro, L. Menghini, G. Carlucci, F. Epifano et M. Locatelli. 2010. "Comparison of three different extraction methods and HPLC determination of the anthraquinones aloe-emodine, emodine, rheine, chrysophanol and physcione in the bark of *Rhamnus alpinus* L. (Rhamnaceae)." Phytochemical Analysis 21 (3): 261-267. <https://doi.org/10.1002/pca.1195>.
- Grace, O. M. 2011. "Current perspectives on the economic botany of the genus *Aloe* L. (Xanthorrhoeaceae)." South African Journal of Botany 77 (4): 980-987. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2011.07.002>.
- Groom, Q. J. et T. Reynolds. 1987. "Barbaloin in *Aloe* species." Planta Medica 53 (4): 345-348. <https://doi.org/10.1055/s-2006-962735>.
- Grzmar, K. et K. Rada. 1978. "Isolation and identification of anthraquinone derivatives from the leaves of some *Rumex* species." Farmaceuticky Obzor 47 (5): 195-199.
- Hariono, M., J. Julianus, I. Djunarko, I. Hidayat, L. Adelya, F. Indayani, Z. Auw, G. Namba et P. Hariyono. 2021. "The future of *Carica papaya* leaf extract as an herbal medicine product." Molecules 26 (22). <https://doi.org/10.3390/molecules26226922>.
- Hernández-Medel, M. D. R. et R. Pereda-Miranda. 2002. "Cytotoxic anthraquinone derivatives from *Picramnia antidesma*." Planta Medica 68 (6): 556-558. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32562>.
- Holzappel, Cedric W., Philippus L. Wessels, Ben-Erik Van Wyk, Wilhelmina Marais et Madrie Portwig. 1997. "Chromone and aloin derivatives from *Aloe broomii*, *A. Africana* and *A. speciosa*." Phytochemistry 45 (1): 97-102. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00799-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00799-6).
- Huang, Y., L. Chen, L. Feng, F. Guo et Y. Li. 2013. "Characterization of total phenolic constituents from the stems of *Spatholobus suberectus* using LC-DAD-MSn and their inhibitory effect on human neutrophil elastase activity." Molecules 18 (7): 7549-7556. <https://doi.org/10.3390/molecules18077549>.

- JiDa, Z., H. YingJie, Z. Wen, H. XinAn et Z. HengLiu. 2009. "Chemical constituents of *Cassia mimosoides* Linn." *Journal of Tropical and Subtropical Botany* 17 (1): 80-82.
- Kitanaka, S. et M. Takido. 1985. "Anthraquinoids from *Cassia nomame*." *Journal of Natural Products* 48 (5): 849. <https://doi.org/10.1021/np50041a032>.
- Kolodziejczyk-Czepas, J. et O. Liudvytska. 2021. "*Rheum rhaponticum* and *Rheum rhabarbarum*: a review of phytochemistry, biological activities and therapeutic potential." *Phytochemistry Reviews* 20 (3): 589-607. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09715-3>.
- Koshioka, M. et Y. Takino. 1978. "Studies on the Evaluation of Crude Drug. I. Quantitative Estimation of Anthraquinones in *Cassia* Seeds." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 26 (5): 1343-1347. <https://doi.org/10.1248/cpb.26.1343>.
- Kosikowska, U., H. D. Smolarz et A. Malm. 2010. "Antimicrobial activity and total content of polyphenols of *Rheum* L. species growing in Poland." *Central European Journal of Biology* 5 (6): 814-820. <https://doi.org/10.2478/s11535-010-0067-4>.
- Li, S., T. Y. An, J. Li, Q. Shen, F. C. Lou et L. H. Hu. 2006. "PTP1B inhibitors from *Saussurea lappa*." *Journal of Asian Natural Products Research* 8 (3): 281-286. <https://doi.org/10.1080/10286020412331286434>.
- Lim, J.P., Y-S. Park, M.W. Hong et D.K. Kim. 2011. "Quantitative Analysis of Anthraquinones from the Roots of Korean Natural *Rumex* species Plants." *Korean Journal of Pharmacognosy* 42 (4): 297-301.
- Lim, X. Y., J. S. W. Chan, N. Japri, J. C. Lee et T. Y. C. Tan. 2021. "*Carica papaya* L. Leaf: A Systematic Scoping Review on Biological Safety and Herb-Drug Interactions." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5511221>.
- Lima, D. B. D. M., A. L. dos Santos, C. A. L. Cardoso, L. C. Krause et E. B. Caramão. 2022. "Studies related to the chemical composition, biological activities and toxicity of methanolic extracts of noni (*Morinda citrifolia*) fruits and leaves." *Natural Product Research* 36 (22): 5868-5871. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2021199>.
- Lin, L., B. Ni, H. Lin, M. Zhang, L. Yan, C. Qu et J. Ni. 2015. "Simultaneous determination of 14 constituents of *Radix polygoni multiflori* from different geographical areas by liquid chromatography-tandem mass spectrometry." *Biomedical Chromatography* 29 (7): 1048-1055. <https://doi.org/10.1002/bmc.3391>.
- Lin, L. C., S. M. Nalawade, V. Mulabagal, M. S. Yeh et H. S. Tsay. 2003. "Micropropagation of *Polygonum multiflorum* Thunb and quantitative analysis of the anthraquinones emodin and physcion formed in *in vitro* propagated shoots and plants." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 26 (10): 1467-1471. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.1467>.
- Liu, X. Y., L. Zhang, X. W. Yang, Y. B. Zhang, W. Xu, P. Zhang, W. Zhao, K. F. Peng, Y. Gong et N. F. Liu. 2020. "Simultaneous detection and quantification of 57 compounds in *Spatholobi Caulis* applying ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry." *Journal of Separation Science* 43 (23): 4247-4262. <https://doi.org/10.1002/jssc.202000496>.
- Liu, Y., Q. Xiang, Q. Liang, J. Shi et J. He. 2022. "Genus *Spatholobus*: a comprehensive review on ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicology." *Food and Function* 13 (14): 7448-7472. <https://doi.org/10.1039/d2fo00895e>.
- Malik, S., N. Sharma, U. K. Sharma, N. P. Singh, S. Bhushan, M. Sharma, A. K. Sinha et P. S. Ahuja. 2010. "Qualitative and quantitative analysis of anthraquinone derivatives in rhizomes of tissue culture-raised *Rheum emodi* Wall. plants." *Journal of Plant Physiology* 167 (9): 749-756. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2009.12.007>.

- Mao, R., P. Xia, Z. He, Y. Liu, F. Liu, H. Zhao, R. Han et Z. Liang. 2017. "Identification of seeds based on molecular markers and secondary metabolites in *Senna obtusifolia* and *Senna occidentalis*." *Botanical Studies* 58 (1). <https://doi.org/10.1186/s40529-017-0196-4>.
- Mohamad Shalan, N. A. A., N. M. Mustapha et S. Mohamed. 2017. "Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 83: 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.022>.
- Mueller, S. O., M. Schmitt, W. Dekant, H. Stopper, J. Schlatter, P. Schreier et W. K. Lutz. 1999. "Occurrence of emodin, chrysophanol and physcion in vegetables, herbs and liquors. Genotoxicity and anti-genotoxicity of the anthraquinones and of the whole plants." *Food and Chemical Toxicology* 37 (5): 481-491. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00027-7](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00027-7).
- Mwangi, R. W., J. M. Macharia, I. N. Wagara et R. L. Bence. 2021. "The medicinal properties of *Cassia fistula* L: A review." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 144. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112240>.
- Nam, J., D. W. Seol, C. G. Lee, G. Wee, S. Yang et C. H. Pan. 2021. "Obtusifolin, an anthraquinone extracted from *Senna obtusifolia* (L.) H.S.Irwin & Barneby, reduces inflammation in a mouse osteoarthritis model." *Pharmaceuticals* 14 (3). <https://doi.org/10.3390/ph14030249>.
- Narayanan, S. et A. P. Jadhav. 2015. "Simultaneous estimation of aloe emodin and emodin from *Rheum emodi*, *Cassia alata* and *Aloes* by HPTLC." *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 77 (6): 783-787. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.174994>.
- Naresh, D., D. Bharné, P. Saikia et V. Vindal. 2018. "Anthraquinone rich *Cassia fistula* pod extract induces IFIT1, antiviral protein." *Indian Journal of Traditional Knowledge* 17 (3): 474-479.
- Paneitz, A. et J. Westendorf. 1999. "Anthranoid contents of rhubarb (*Rheum undulatum* L.) and other *Rheum* species and their toxicological relevance." *European Food Research and Technology* 210 (2): 97-101. <https://doi.org/10.1007/s002170050542>.
- Paris, R.R. et H. Moyse. 1967. *Matière médicale*. Vol. Tome II. Masson.
- Potterat, O. et M. Hamburger. 2007. "*Morinda citrifolia* (Noni) fruit - Phytochemistry, pharmacology, safety." *Planta Medica* 73 (3): 191-199. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967115>.
- Püssa, T., P. Raudsepp, K. Kuzina et A. Raal. 2009. "Polyphenolic composition of roots and petioles of *Rheum rhaponticum* L." *Phytochemical Analysis* 20 (2): 98-103. <https://doi.org/10.1002/pca.1102>.
- Rakotomanana, H. 2014. "Etudes chimiques et biologiques de *Aloe macroclada* et des fruits de *Fragaria ananassa* et *Annona muricata*." *Génie chimique Université d'Antananarivo*.
- Sakulpanich, A. et W. Gritsanapan. 2009. "Determination of anthraquinone glycoside content in *Cassia fistula* leaf extracts for alternative source of laxative drug." *International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*.
- Singh, N. P., A. P. Gupta, A. K. Sinha et P. S. Ahuja. 2005. "High-performance thin layer chromatography method for quantitative determination of four major anthraquinone derivatives in *Rheum emodi*." *Journal of Chromatography A* 1077 (2): 202-206. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.03.130>.
- Solis, P. N., A. G. Ravelo, A. G. Gonzalez, M. P. Gupta et J. David Phillipson. 1995. "Bioactive anthraquinone glycosides from *Picramnia antidesma* ssp. *Fessonia*." *Phytochemistry* 38 (2): 477-480. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)00598-N](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00598-N).

- Št'astná, P., L. Klimeš et J. Klimešová. 2010. "Biological flora of Central Europe: *Rumex alpinus* L." Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics 12 (1): 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.ppees.2009.06.003>.
- Sugiharto, S. 2020. "Papaya (*Carica papaya* L.) seed as a potent functional feedstuff for poultry - A review." Veterinary World 13 (8): 1613-1619. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1613-1619>.
- Takahashi, M., K. Sakurai, H. Fujii et K. Saito. 2014. "Identification of indicator components for the discrimination of *cassia* plants in health teas and development of analytical method for the components." Journal of AOAC International 97 (4): 1195-1201. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.13-038>.
- Takashima, J., Y. Ikeda, K. Komiyama, M. Hayashi, A. Kishida et A. Ohsaki. 2007. "New Constituents from the leaves of *Morinda citrifolia*." Chemical and Pharmaceutical Bulletin 55 (2): 343-345. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.343>.
- Tao, Q., D. Peng, P. Li, L. Lai, W. Li et B. Du. 2022. "Genotoxicity, acute and subchronic toxicity evaluation of fermented *Morinda officinalis*." Food and Chemical Toxicology 163. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113003>.
- Teh, B. P., N. B. Ahmad, S. B. Mohamad, T. Y. C. Tan, M. R. B. Mohd Abd Razak, A. B. Afzan et A. F. B. Syed Mohamed. 2022. "*Carica papaya* Leaf Juice for Dengue: A Scoping Review." Nutrients 14 (8). <https://doi.org/10.3390/nu14081584>.
- Torres, M. A. O., I. de Fátima Braga Magalhães, R. Mondêgo-Oliveira, J. C. de Sá, A. L. Rocha et A. L. Abreu-Silva. 2017. "One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*." Phytotherapy Research 31 (7): 971-979. <https://doi.org/10.1002/ptr.5817>.
- Tyler, V.E., L.R. Brady et J.E; Robbers. 1988. Pharmacognosy. 9th ed.: Lea & Febiger.
- Viljoen, A. 1999. "A chemotaxonomic study of phenolic leaf compounds in the genus *Aloe*." University of Johannesburg
- Wang, L., D. Li, C. Bao, J. You, Z. Wang, Y. Shi et H. Zhang. 2008. "Ultrasonic extraction and separation of anthraquinones from *Rheum palmatum* L." Ultrasonics Sonochemistry 15 (5): 738-746. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2007.12.008>.
- Wegiera, M., H. D. Smolarz, D. Wianowska et A. L. Dawidowicz. 2007. "Anthracene derivatives in some species of *Rumex L. genus*." Acta Societatis Botanicorum Poloniae 76 (2): 103-108.
- Yogiraj, V., P.K. Goyal, C.S. Chauhan, A. Goyal et B. Vyas. 2014. "*Carica papaya* Linn: An Overview." International Journal of Herbal Medicine 2 (5): 01-08.
- Zhang, F., K. Ganesan, Q. Liu et J. Chen. 2022. "A Review of the Pharmacological Potential of *Spatholobus suberectus* Dunn on Cancer." Cells 11 (18). <https://doi.org/10.3390/cells11182885>.
- Zhang, J. H., H. L. Xin, Y. M. Xu, Y. Shen, Y. Q. He, B. Lin, H. T. Song, H. Y. Yang, L. P. Qin, Q. Y. Zhang et J. Du. 2018. "*Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology." Journal of Ethnopharmacology 213: 230-255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.028>.
- Zhang, Y., L. Guo, L. Duan, X. Dong, P. Zhou, E. H. Liu et P. Li. 2015. "Simultaneous determination of 16 phenolic constituents in *Spatholobi caulis* by high performance liquid chromatography/electrospray ionization triple quadrupole mass spectrometry." Journal of

Pharmaceutical and Biomedical Analysis 102: 110-118.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.09.006>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Note d'appui scientifique et technique relative à l'identification des plantes et parties de plantes susceptibles de contenir des dérivés hydroxyanthracéniques utilisées dans les compléments alimentaires et aux restrictions et recommandations sanitaires associées. (saisine 2022-AST-0033). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.

ANNEXE 1 : FICHIER DES PLANTES SUSCEPTIBLES DE CONTENIR DES DHOA ET LEUR RESTRICTIONS ET RECOMMANDATIONS SANITAIRES ASSOCIEES

Cette annexe est constituée d'un fichier Excel joint séparément.