



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8577

Primarini Baby

06 janvier 2010

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Dans le cadre de la notification des compléments alimentaires, le Conseil Supérieur de la Santé a été sollicité par l'administration du SPF Santé Publique pour évaluer le dossier du produit Primarini Baby de la firme Primrose, au niveau sécurité et adéquation pour les nourrissons et les très jeunes enfants (1 mois à 3 ans) auxquels il est destiné. La firme présente le Primaril Baby en utilisation pédiatrique, comme « salulaire pour le nez, la gorge et les oreilles ».

Afin d'évaluer le dossier, il a été confié au groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire). L'avis repose sur la littérature scientifique et sur l'analyse du dossier transmis par la firme.

2. CONCLUSIONS

1. Il n'est pas souhaitable qu'un complément alimentaire destiné aux jeunes enfants contienne de l'éthanol.
2. La formulation contient des composants allergisants : le risque d'introduction précoce d'allergènes dans l'alimentation est mal évalué.
3. La toxicité aiguë de la préparation est faible. Le risque se situe au niveau de l'exposition précoce et répétée à de faibles quantités d'éthanol, à des composants sensibilisants ainsi qu'à différents dérivés terpéniques dont l'eucalyptol, substance faisant l'objet d'une surveillance de pharmacovigilance en France.

Quant à son utilisation pédiatrique chez des petits enfants de 1 mois à 3 ans, le Conseil Supérieur de la Santé considère que le dossier ne présente aucune donnée scientifique démontrant l'intérêt et la sécurité d'utilisation chez le jeune enfant. Aucune étude clinique n'est déposée par la société pour justifier les propriétés des constituants de même que l'allégation de santé proposée «salulaire pour le nez, la gorge et les oreilles». Le Conseil rappelle que l'utilisation d'allégation de santé chez l'enfant est réglementée par la réglementation européenne 1924/2006 en son article 14.

En conclusion, le Conseil Supérieur de la Santé propose de refuser la mise sur le marché du Primarini Baby en raison des risques potentiels que son utilisation pédiatrique prolongée pourrait entraîner.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

D'une manière générale, la mise sur le marché de compléments alimentaires destinés à des nourrissons et de très jeunes enfants demande beaucoup de prudence:

- On sait en effet que chez l'enfant de nombreuses voies de métabolisation sont encore immatures.
- Par ailleurs, le système nerveux et le système immunitaire encore en développement peuvent rendre le jeune enfant plus vulnérable à certains effets secondaires que l'adulte.
- De nombreuses plantes ont un pouvoir sensibilisant. Les introduire dans l'alimentation durant les premiers mois de la vie pose la question du risque de déclencher des allergies alimentaires ou cutanées.
- Récemment, l'AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a publié une mise en garde contre l'utilisation chez le jeune enfant de médicaments ou de cosmétiques contenant certains terpènes en raison d'effets neurologiques (absences, convulsions) signalés après exposition par voie cutanée ou nasale.
- Les données toxicologiques chez l'homme sur les plantes utilisées dans les compléments proposés reposent sur l'expérience de l'utilisation médicinale de ces plantes pendant des périodes d'utilisation relativement brèves. Les données concernant une utilisation prolongée sont inexistantes et l'expérience chez l'enfant rarement rapportée.

Toxicité des ingrédients:

3.1 Melaleuca viridiflora folium, extrait fluide, à 25 mg/ml

Aucune référence pertinente sur la toxicité de cette plante n'est disponible.

D'après le dossier déposé par le fabricant, les feuilles contiennent 2,5 % d'huile essentielle dont la teneur en 1,8-cinéol (eucalyptol) est de 35 à 60 %.

3.1.1 Dose journalière admissible

Le *Scientific Committee on Food* a publié en 2002 une opinion sur l'eucalyptol concluant que les données toxicologiques étaient insuffisantes pour fixer une dose journalière admissible et qu'il n'y avait pas d'éléments pour considérer comme préoccupante la prise journalière d'eucalyptol provenant de l'alimentation. La dose journalière tolérable provisoire, précédemment fixée à 0,2 mg/ kg, n'a pas été reconduite (EC, 2002).

L' AFSSAPS a publié en août 2008 un avis demandant aux fabricants de ne pas incorporer de camphre, d'eucalyptol ni de menthol dans des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Des concentrations limites ont été acceptées pour tenir compte d'apports indirects. Pour l'eucalyptol, cette concentration est de 1000 ppm (0,1 %) (AFSSAPS, 2008).

Le Primarini Baby contient, suivant le fabricant, 25 mg d'extrait fluide par ml, correspondant à 0,48 mg d'huile essentielle et 0,18 mg d'eucalyptol.

Le fabricant table sur une teneur en eucalyptol de l'huile essentielle de 38 % alors qu'elle peut aller jusqu'à à 60 %.

En tenant compte d'une teneur possible de 60 %, on arrive à une concentration de 0,29 mg/ml qui reste inférieure à la limite acceptée pour les cosmétiques mais qui n'est pas négligeable pour un complément alimentaire destiné à des bébés à partir d'un mois.

3.2 *Thymus vulgaris*, extrait fluide, à 25 mg/ml

3.2.1 *Utilisation*

Thymus vulgaris ou thym commun est couramment utilisé comme aromate en cuisine.

La plante est également utilisée depuis longtemps comme plante médicinale (expectorante notamment).

Une monographie sur l'utilisation médicinale du thym commun a été publiée par l'EMA en octobre 2007 (EMA, 2007). Les experts de l'EMA estiment que les preuves d'efficacité sont insuffisantes pour considérer que le thym a un usage médicinal bien établi.

Plusieurs études citées dans la monographie de l'EMA concernent l'utilisation de préparations contenant des extraits fluides de thym chez l'enfant, dont plusieurs études incluent des enfants de moins de 1 an. La durée maximale des études rapportées est de 14 jours.

Les études permettent de conclure à une utilisation sûre de l'extrait fluide de thym chez l'enfant.

Les experts concluent toutefois que l'utilisation chez l'enfant de moins de 4 ans n'est pas recommandée. Cette restriction ne réfère pas à la sécurité du produit mais au fait qu'une supervision médicale est nécessaire pour le traitement de la toux chez le jeune enfant.

3.2.2 *Cinétique*

Il y a peu de données sur la pharmacocinétique du thymol chez l'homme.

Chez l'adulte, les données sont limitées à une étude sur 12 volontaires après administration d'une dose unique correspondant à 1,08 mg de thymol: les métabolites sulfo- et glucuronoconjugués du thymol ont été détectés dans les urines. Le sulfate de thymol a été détecté dans le plasma, le pic plasmatique était atteint $2h \pm 0,8 h$ après la prise et la demi-vie d'élimination de 10,2 heures. Le sulfate de thymol est détectable dans le plasma jusqu'à 41 h après la prise (Kohlert et al., 2002). Une excrétion pulmonaire partielle est citée par plusieurs auteurs.

Il n'y a pas de données sur la pharmacocinétique du thymol chez l'enfant. On sait que chez le nouveau-né la réaction de glucuronoconjugaison est immature.

3.2.3 *Effets indésirables -Toxicité*

Les effets secondaires rapportés dans la monographie de l'EMA comportent des troubles gastriques ainsi que des réactions d'hypersensibilité, dont un cas de choc anaphylactique et un œdème de Quincke (EMA, 2007). La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

Dans la littérature médicale, un cas d'allergie systémique au thym a été rapporté (Lorenzi et al., 1995) ainsi que quelques cas de dermatites allergiques de contact dues au thymol (Benito et al., 1996). Un cas d'allergie croisée avec le romarin a également été publié (Armisen et al., 2003).

Le thym utilisé dans le Primarini Baby correspond au thym décrit dans la pharmacopée européenne avec le thymol comme constituant principal (50 %) de l'huile essentielle.

L'expression des doses dans le dossier est peu précise : les quantités d'extrait sont exprimées en mg, il n'est pas tenu compte du poids spécifique de l'extrait.

En plus du thymol, l'huile essentielle de thym contient 4 dérivés monoterpéniques (carvacrol, p-cymène, linalol, alpha-terpinène).

En France, l'AFSSAPS a établi une classification des terpènes répartis en 2 catégories. Les médicaments appliqués par voie cutanée ou nasale contenant des terpènes de la liste II, où sont repris le carvacrol et le linalol, doivent signaler une contre-indication pour les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles.

L'essence de thym, par la présence de thymol et de carvacrol, peut provoquer des troubles gastro-intestinaux et une dépression du système nerveux central. Chez la souris, une diminution de l'activité locomotrice et une légère dépression respiratoire ont été observées pour des doses

de 0,5 à 3 g d'extrait de thym par kg de poids corporel. Chez le rat, la dose létale de l'huile essentielle par voie orale est de 2.84 g/kg.

Chez l'homme, Van Hellemont signale qu'une dose de 6 g de thymol peut entraîner des lésions hépatiques, de l'albuminurie et de l'hémoglobinurie (Van Hellemont, 1986).

Mutagénicité: l'essence de thym et le thymol ne sont pas considérés comme mutagène.

Toxicité pour la reproduction : l'essence de thym n'est pas toxique pour la reproduction dans un test sur embryon de souris.

3.3 *Cinnamomum zeylanicum* cortex, extrait fluide, à 16 mg/ml

L'écorce de cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*) est largement utilisée comme épice et l'huile essentielle est utilisée comme arôme dans les denrées alimentaires.

En phytothérapie, l'écorce de cannelle est traditionnellement utilisée comme astringent, germicide et antispasmodique.

3.3.1 Dose journalière admissible

Le principal constituant de l'écorce de cannelle est l'huile essentielle (*volatile oil*) qui contient surtout de la cinnamaldéhyde (75 % dans l'écorce utilisée dans la préparation Primarini Baby). L'huile essentielle contient également de 5 à 18 % d'eugénol et jusqu'à 2 % de safrole. Le pourcentage de ces 2 derniers constituants n'est pas précisé dans l'écorce de cannelle utilisée pour la préparation du Primarini Baby.

Il n'y a pas de dose journalière admissible pour la cinnamaldéhyde.

Une dose journalière temporaire de 0,7 mg /kg avait été fixée pour la cinnamaldéhyde en 1984 par le JECFA (*Joint FAO/WHO expert meeting on Food Additives*). Cette dose n'a pas été reconduite par manque d'information permettant de prendre une décision sur l'innocuité de la substance (Codex Alimentarius, 1990).

D'après les données fournies par le fabricant, la dose journalière recommandée pour un bébé de 5 kg correspond à une prise de 60 mg d'extrait fluide, soit 2,4 mg d'huile essentielle et 1,8 mg de cinnamaldéhyde.

Pour un bébé jusqu'à 5 kg, la dose de cinnamaldéhyde s'élève à 0,36 mg/kg et par jour.

Pour l'eugénol, la dose journalière admissible peut aller jusque 2,5 mg/kg (WHO).

En considérant une teneur de l'huile essentielle en eugénol de 18 %, l'exposition à l'eugénol est largement inférieure à la dose journalière admissible.

3.3.2 Cinétique

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme.

3.3.3 Effets indésirables

L'écorce de cannelle peut entraîner des réactions allergiques dont la cinnamaldéhyde est le principal responsable.

Le pouvoir allergisant de la cinnamaldéhyde est connu. L'allergie croisée est assez fréquente avec l'allergie au baume du Pérou.

Des réactions allergiques de contact telles que des gingivites et des stomatites suite à la présence de cannelle dans les aliments, dans les produits d'hygiène dentaire (Anil, 2007; Endo & Rees, 2007) ou dans le chewing-gum (Tremblay & Avon, 2008) ont été publiées.

Une exacerbation d'une acné rosacée suite à la prise d'un complément alimentaire à base d'huile de cannelle a également été rapportée (Campbell et al., 2008).

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (asthme, urticaire) ont été rarement signalées.

3.3.4 Toxicité

La toxicité est due à l'huile essentielle. L'huile essentielle contient des composants irritants pour les muqueuses tels que cinnamaldéhyde et acide cinnamique.

La dose toxique chez l'homme n'est pas connue avec précision. Une dose de 2,5 ml/kg a entraîné des troubles digestifs et neurologiques chez un enfant de 7 ans et demi. On considère que l'ingestion de 5-10 ml de cet huile essentielle peut entraîner des troubles neurologiques (convulsions) comme d'autres huiles essentielles (Micromedex b, 2009).

3.3.5 Cancérogénicité

En général, la cannelle n'est pas considérée comme cancérigène.

Par contre, le safrole, un des constituants de l'huile essentielle, est classée par l'IARC dans la catégorie cancérigène du groupe B (carcinogène possible pour l'homme): le safrole induit des cancers hépatiques chez le rat à des doses de 0,5 à 1 % dans l'alimentation.

Aux doses présentes dans la formulation, il n'y a pas de risque d'intoxication aiguë. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer le risque en cas d'utilisation prolongée, en particulier le risque de sensibilisation.

3.4 *Matricaria Chamomilla*, fleurs, extrait fluide à 6 mg/ml

La plante est depuis longtemps utilisée en médecine populaire et en phytothérapie pour ses effets sédatifs et spasmolytiques. Les effets secondaires rapportés sont essentiellement de type allergique. Des réactions de type anaphylactiques ont été rapportées après ingestion de thé de camomille (Subiza et al., 1989; Reider et al., 2000; Andres et al., 2009).

En usage externe, des dermatites de contact allergiques sont également décrites. L'allergie est croisée avec d'autres membres de la grande famille des *Compositae*.

La présence de la plante dans un complément alimentaire destiné aux tous jeunes enfants pose la question de l'exposition précoce à des agents sensibilisants.

Aucun cas d'intoxication n'a été rapporté avec cette plante.

3.5 Excipient à effet notoire : éthanol

La préparation contient 1,8 % vol d'alcool soit 864 mg d'éthanol par flacon de 60 ml.

La dose de Primarini Baby recommandée pour un bébé de 5 kg correspond à une prise d'éthanol de 14,4 mg/kg et par jour. Il n'y a pas de dose journalière acceptable pour l'éthanol chez l'enfant. L'Académie Américaine de Pédiatrie a émis un avis (AAP, 1994) concernant la teneur en éthanol des médicaments destinés à l'enfant: cet avis considère qu'il est souhaitable que les produits destinés à l'enfant ne contiennent pas d'alcool.

Si l'alcool est indispensable pour solubiliser les principes actifs, il est recommandé que les préparations en vente libre ne contiennent pas plus de 5 % vol d'éthanol et suggèrent une supervision médicale en cas d'utilisation de préparations contenant de l'alcool chez l'enfant de moins de 6 ans. La quantité d'alcool dans tout médicament ne devrait pas entraîner une éthanolémie supérieure à 25 milligrammes par 100 ml (0,25 g/L) après administration d'une seule dose.

Cet avis concerne des médicaments dont on attend un effet thérapeutique et dont la durée d'administration est plus courte que celle d'un complément alimentaire. Pour les calculs, seuls les enfants à partir de 2 ans sont pris en compte.

En décembre 2006, à la demande de l'AFSSAPS, le Comité de Coordination de Toxicovigilance a émis un avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant (CCTV, 2006).

L'avis rejoint les recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie sur le principe que l'alcool ne devrait pas être inclus dans les médicaments destinés à l'enfant et sur la limite de la concentration à 5 % dans les produits disponibles sans prescription médicale.

L'avis propose de fixer l'éthanolémie maximale après administration d'une dose unique à 0,125 g/l et de limiter la durée du traitement à 4-5 jours.

Enfin, un avis médical préalable est recommandé en cas d'administration d'un médicament contenant de l'alcool et l'information sur le contenu en alcool doit figurer sur le produit et repris dans la notice.

La présence d'éthanol dans un complément alimentaire destiné aux tous jeunes enfants semble inacceptable bien qu'il n'y ait pas dans le Primarini Baby de quantité suffisante pour entraîner un risque d'intoxication aiguë (l'ingestion accidentelle d'un flacon entier par un bébé de 5 kg conduit à une éthanolémie de l'ordre de 246 mg/litre qui peut entraîner des effets neurologiques mais ne met pas la vie de l'enfant en danger).

Les effets d'une exposition chronique à de faibles quantités d'alcool chez un enfant en bas âge ne sont pas évalués. On ne peut exclure une induction enzymatique conduisant à des interactions médicamenteuses ou l'apparition d'effets secondaires lors de l'administration de médicaments ayant un effet antabuse.

4. REFERENCES

- AAP - American Academy of Pediatrics. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics* 1984; 73(3):405-7.
- AFSSAPS - Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Camphre, eucalyptol et menthol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants : l'AFSSAPS publie des recommandations pour les industriels. 2008.
- Andres C, Chen WC, Ollert M, Mempel M, Darsow U, Ring J. Anaphylactic reaction to camomile tea. *Allergol Int* 2009; 58(1):135-6.
- Anil S. Plasma cell gingivitis among herbal toothpaste users: a report of three cases. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8(4):60-6.
- Armisen M, Rodriguez V, Vidal C. Photoaggravated allergic contact dermatitis due to *Rosmarinus officinalis* cross-reactive with *Thymus vulgaris*. *Contact Dermatitis* 2003; 48(1):52-3.
- Benito M, Jorro G, Morales C, Pelaez A, Fernandez A. Labiatae allergy: systemic reactions due to ingestion of oregano and thyme. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76(5):416-8.
- Campbell TM, Neems R, Moore J. Severe exacerbation of rosacea induced by cinnamon supplements. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(6):586-7.
- CE - Commission Européenne. Règlement (CE) No 1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:FR:PDF>
- Codex Alimentarius. Programme Mixte Fao/Oms sur Les Normes Alimentaires, Commission Du Codex Alimentarius, Rapport de La Vingt-Deuxième Session du Comité du Codex Sur Les Additifs Alimentaires et Les Contaminants. La Haye: 1990.

- EC - European Commission, Health Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on eucalyptol, 2002.
- EMEA-HMPC, European Medicines Agency - Herbal Medical Products Community. Assessment Report For Herbal Substance(s), Herbal Preparation(s) or combinations thereof with traditional use, Thymus Vulgaris L., Thymus Zygis L. herba: 2007.
- Endo H, Rees TD. Cinnamon products as a possible etiologic factor in orofacial granulomatosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12(6):E440-4.
- Kohlert C, Schindler G, Marz RW, Abel G, Brinkhaus B, Derendorf H, et al. Systemic availability and pharmacokinetics of thymol in humans. J Clin Pharmacol 2002; 42(7):731-7.
- Lorenzi S, Placucci F, Vincenzi C, Bardazzi F, Tosti A. Allergic contact dermatitis due to thymol. Contact Dermatitis 1995; 33(6):439-40.
- Micromedex, b. Cinnamon oil: Healthcare Series; 142. 2009.
- Reider N, Sepp N, Fritsch P, Weinlich G, Jensen-Jarolim E. Anaphylaxis to camomile: clinical features and allergen cross-reactivity. Clin Exp Allergy 2000; 30(10):1436-43.
- Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Valdivieso R, et al. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. J Allergy Clin Immunol 1989; 84(3):353-8.
- Tremblay S, Avon SL. Contact allergy to cinnamon: case report. J Can Dent Assoc 2008; 74(5):445-61.
- Van Hellemont J. Compendium de phytothérapie APB - Association pharmaceutique belge, ed1986.
- WHO - World Health Organization. Eugenol. Available from : URL : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je10.htm>.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

DE BACKER Guy *	(nutrition et santé publique – UGent)
DE HENAUW Stefaan *	(public health nutrition – UGent)
DE MEULENAER Bruno *	(chimie des denrées alimentaires, plus particulièrement la qualité chimique et la sécurité des denrées alimentaires – UGent)
DESTAIN Jacqueline *	(microbiologie industrielle, technologie – FUSAGx)
FONDU Michel *	(chimie, additifs, contaminants – ULB)
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	(analyse des denrées alimentaires – ULg)
MOSTIN Martine	(toxicologie, pharmacognosie – Centre Antipoisons)
NEVE Jean *	(chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles – ULB)
NOIRFALIS(S)E Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel *	(chimie, technologie – FUSAGx)

RIGO Jacques * (nutrition pédiatrique – ULg)
SCIPPO Marie-Louise * (résidus et contaminants – ULg)
VAN CAMP John * (valeur nutritionnelle des aliments, alimentation et santé –
UGent)

L'administration est représentée par :

DE GRYSE Pascale (SPF Santé publique, DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par Monsieur Alfred NOIRFALIS(S)E et le secrétariat scientifique a été assuré par Mesdames Katty CAUWERTS et Michèle ULENS.