

# Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

CEDDEM 1<sup>er</sup> décembre 2016

Denis BELLENOT  
Iteipmai

## Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

En 2005, la commission européenne a saisi l'EFSA sur la présence et les risques liés aux mycotoxines et aux phytotoxines.

Parmi les phytotoxines figurent les alcaloïdes pyrrolizidiniques qui peuvent être la cause d'empoisonnements chez l'homme et chez les animaux d'élevage.

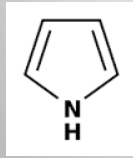
**Chez l'homme, les causes sont l'ingestion de plantes toxiques par accident (sénéçon dans la salade) ou par méconnaissance (tisanes, plantes chinoises...).**

**Chez l'animal (surtout le cheval), les intoxications sont dues à l'ingestion de fourrage contaminé (sénéçon dans la luzerne) ou sur des pâtures de mauvaise qualité.**

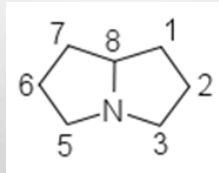
L'étude de l'EFSA indique que, en dehors d'erreurs alimentaires, c'est le miel qui est la cause la plus forte d'exposition aux AP.

## Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

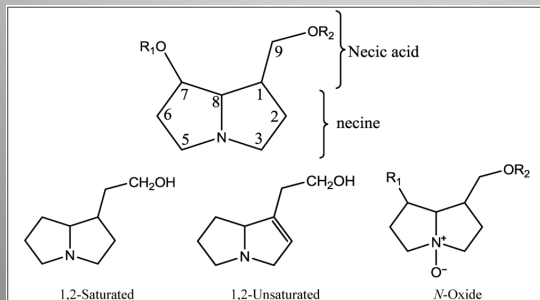
### Structure des alcaloïdes pyrrolizidiniques



Pyrrole

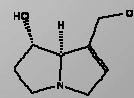
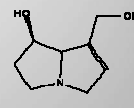
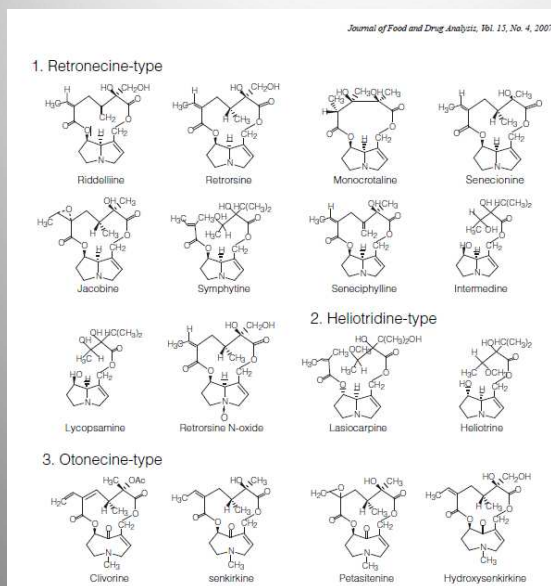


Pyrrolizidine



## Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

### Exemples d'alcaloïdes pyrrolizidiniques



Et leurs N-Oxydes

Plus de 600 décrits

## From HMPC

- **2.1. Acute and subchronic toxicity of PAs**

According to EFSA (2011) it is likely that **there is a common mode of action for all 1,2-unsaturated PAs**. .../...

Available data suggest that the same underlying mechanism accounts **for both acute and chronic toxicity following oral intake** of 1,2-unsaturated PAs, i.e damage to macromolecules, including DNA, caused by reactive metabolites.

High doses (ca 1 mg/kg bw) of 1,2-unsaturated PAs cause HSOS in humans (EFSA, 2011). However, this information is based only on a few documented cases. .../...

HMPC has the following position: .../... it is considered that **a daily intake of <1.0 µg PAs from herbal medicinal products will not constitute a risk** for development of HSOS in humans.

Based on the data from the NTP (1978) study on lasiocarpine, **EFSA (2011)** used the MOE framework to **calculate a permitted daily intake of 0.35 µg PAs/day** (50 kg body weight). The BMD10 value for lasiocarpine (120 µg/kg x day, male rats) for the development of hemangiosarcoma in the liver (which was the primary finding in the NTP cancer study) was used as reference point on the dose-response curve for the MOE calculation.

31 May 2016 - EMA/HMPC/328782/2016 - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)  
Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids.  
Transitional recommendations for risk management and quality control

## Toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques

**DJA 0,35µg / jour pour 50 kg**

- **Complément alimentaire = 2 g/j**
- **Tisane = 10g/j** [Généralement la dose quotidienne est de 250 à 500 mL pour une quantité mise en oeuvre de 5 à 10 g/L. (Ph.Fr; 2016)]

**Dans la plante consommée**

- **Complément alimentaire = 0,35µg dans 2 g → 0,175 µg/g = 0,175 ppm = 175 ppb**
- **Tisane = 0,35µg dans 10g/j g → 0,035 µg/g = 0,035 ppm = 35 ppb**

**À rapprocher de DJA 0,35µg / jour**

## Réglementations / alcaloïdes pyrrolizidiniques

- 2014 (HMPC) : maximum de 1,0 µg PAs par jour pour une personne de 50kg et pour une durée ne dépassant pas 14 jours
- 1 Mars 2016 (BfArM -Allemagne) : maximum de 1,0 µg PAs par jour – mesure transitoire pour 3 ans. Passera à 0,35 µg/jour, [in accordance with the HMPC and EFSA recommendations].
- 22 Mars 2016 (AGES - Autriche) : s’aligne sur BfArM
- 6 Avril 2016 (MHRA – Grande Bretagne) informe les fabricants de médicaments traditionnels à base de plantes qu’ils acceptent un maximum de 1,0 µg PAs par jour de façon transitoire.
- BfR Opinion No 030/2016 , 28 September 2016 :” Pyrrolizidine alkaloids: Levels in foods should continue to be kept as low as possible “
- 2016 (HMPC) : maximum de 1 µg PAs par jour pour une personne de 50kg, mesure transitoire pour 3 ans puis à 0,35 µg/jour.

## Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population (European Food Safety Authority (EFSA))

- La consommation de 150 mL d’infusion de 2 g of selected plant extracts expose à la consommation de 67,000 ng/kg bw per day (e.g. infusion of Borage) = 67 µg/kg poids corporel.
- Tea and herbal infusions were by far the main average contributors to the total exposure to PAs
- Lowest known PA dose associated with acute/short-term toxicity in humans of approximately 2 mg/kg bw per day for the assessment of acute risks

**À rapprocher de DJA 0,35µg / jour**

## Dosage des Alcaloïdes pyrrolizidiniques

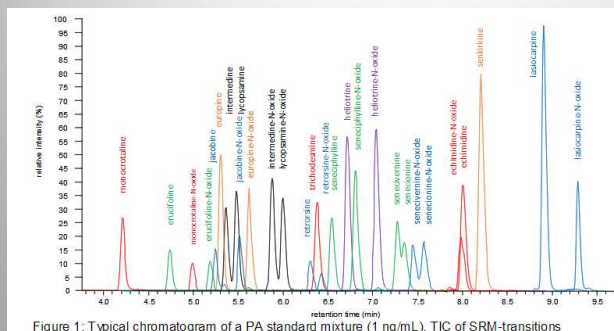


Figure 1: Typical chromatogram of a PA standard mixture (1 ng/mL), TIC of SRM-transitions

**LOD = 1 µ/kg = 1 ppb**

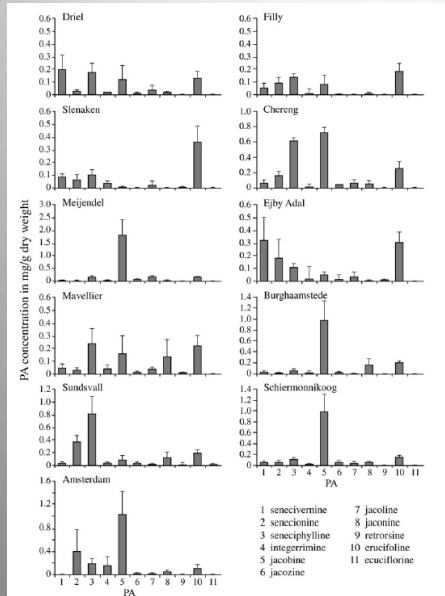
## Conséquences

- **LOD = 1 µ/kg = 1 ppb**
- Teneur en ppb d'APs de 100 kg de plante contaminés par 0,1 à 20 g de séneçon, selon teneur en APs du Séneçon

		teneur PA % du séneçon				
		1	0,5	0,1	0,05	
g de S dans 100 kg PM	0,1	10	5	1	0,5	LOD
	0,5	50	25	5	2,5	
	1	100	50	10	5	
	2	200	100	20	10	
	5	500	250	50	25	
	10	1000	500	100	50	
	20	2000	1000	200	100	

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques chez *Senecio jacobae*



Variation de teneur et de composition en AP chez *Senecio jacobae*

Macel et al 2001; Diversity of pyrrolizidine alkaloids in senecio species does not affect the specialist herbivore *Tyria jacobaeae*; oecologia 133:541-550

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques  
De la plante au miel

Merci de votre attention