

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 avril 2024

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

relatif aux risques liés à l'utilisation des préparations de *Withania somnifera* (L.) Dunal dans les compléments alimentaires

*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 22 avril 2021 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour évaluer les risques liés à la consommation de préparations de *Withania somnifera* dans les compléments alimentaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'utilisation de plantes dans les compléments alimentaires est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006¹ et par l'arrêté du 24 juin 2014², ci-après dénommé « arrêté plantes ».

Des demandes ont été formulées au titre de l'article 16 du décret n°2006-352, conformément au principe de reconnaissance mutuelle, dans le but de mettre en place sur le marché français des compléments alimentaires contenant des préparations de la plante *Withania somnifera* (L.) Dunal. L'utilisation de ces préparations issues de la plante entière est autorisée en Belgique³ et en Italie⁴ dans les compléments alimentaires, sans restriction particulière. Entre

¹ Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

² Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées en France dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

³ Liste des plantes autorisées en Belgique dans les compléments alimentaires (du 31 août 2021): https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2021_08_31_rd_plants.pdf

⁴ Liste des plantes autorisées en Italie dans les compléments alimentaires (de juillet 2017)

avril 2016 et mars 2021, plus de 250 produits contenant *Withania somnifera* ont été déclarés à la DGCCRF par Télécicare⁵.

Les principaux métabolites secondaires de *Withania somnifera* sont des lactones stéroïdiques appelées withanolides et des alcaloïdes tropaniques et pipéridiniques. Les doses journalières en lactones stéroïdiques et en alcaloïdes tropaniques et pipéridiniques liées à la prise de ces produits ne sont que très rarement renseignées par les opérateurs.

La mise sur le marché des compléments alimentaires contenant cette plante a été acceptée en France en l'absence d'éléments robustes permettant de démontrer un risque sanitaire pour le consommateur et d'identifier des conditions d'emploi propres à garantir sa sécurité. La DGCCRF recommande toutefois la surveillance des teneurs en lactones stéroïdiques et en alcaloïdes pipéridiniques des produits mais n'a pas défini de doses journalières maximales pour ces substances.

Cette plante ne figure pas dans l'annexe I de l'arrêté « plantes » de 2014, dressant la liste des plantes dont l'emploi est utilisé dans les compléments alimentaires. Cette liste a été consolidée et publiée par la DGCCRF en janvier 2019⁶ et *Withania somnifera* y est présente sans restrictions ni recommandations sanitaires particulières.

Withania somnifera n'est pas considérée comme un nouvel aliment selon les dispositions du catalogue disponible sur le site internet de la commission européenne⁷. Ces dispositions ne sont pas juridiquement contraignantes mais indiquent que cette plante était sur le marché de l'Union européenne (UE) en tant qu'aliment ou ingrédient alimentaire et consommée dans une large mesure avant le 15 mai 1997. Sa mise sur le marché n'est donc pas soumise au règlement (UE) 2015/2283 sur les nouveaux aliments.

Cependant, d'autres législations spécifiques peuvent restreindre la mise sur le marché de ce produit en tant qu'aliment ou ingrédient alimentaire. Ainsi, le Danemark considère, sur la base d'une évaluation des risques publiée en 2020 par le *Danmarks Tekniske Universitet* (DTU), que cette plante ne devrait pas être utilisée dans les denrées alimentaires⁸.

En Allemagne, le *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR) avait également procédé en 2012 à une évaluation des risques liés à l'utilisation de cette plante et recommandé d'inscrire les racines de *Withania somnifera* sur la liste C de l'annexe III du règlement (CE) n°1925/2006 du parlement européen et du conseil relatif à l'enrichissement (la liste C recense les substances sous contrôle communautaire en raison de suspicions de nocivité).

Les racines de *Withania somnifera* sont inscrites à la liste B des plantes médicinales de la pharmacopée française (la liste B recense les plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques attendus).

A ce jour il n'existe pas de monographie de l'*European Medicines Agency* (EMA) pour les racines de *Withania somnifera*. En effet, une déclaration publique de l'EMA datant de 2013 (EMA/HMPC/681519/2012) indique que le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC)

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/09/26/18A06095/sg>

https://www.ordinifarmacistolombardia.it/files/elenco_sostanze_e_preparazioni_per_integratori.pdf

⁵ Télécicare est l'outil de déclaration en ligne de mise sur le marché des compléments alimentaires de la DGCCRF.

⁶ Liste de la DGCCRF des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf?v=1702542231

⁷ EU Novel Food status Catalogue : <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search>
Pour *Withania somnifera* : «Non-concentrated aqueous infusion : not novel in food» ; «all plant parts : not novel in food supplements»

⁸ (DTU, 2020) : Risikovurdering af roden fra *Withania somnifera*

n'a pas été en mesure de démontrer une ancienneté d'usage médicinal d'au moins 30 ans, y compris d'au moins 15 ans dans l'UE, malgré l'existence de données sur des produits contenant les racines de la plante. En effet, la spécification des extraits utilisés a été jugée insuffisante selon les exigences pharmaceutiques.

Par ailleurs, depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance en 2009, huit signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant *Withania somnifera* ont été portés à la connaissance de l'Anses. Parmi ces huit déclarations, six ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le GT Nutrivigilance.

Dans ce contexte, la DGCCRF a saisi l'Anses afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation de *Withania somnifera* (plante entière) dans les compléments alimentaires et sur les conditions les plus à même de garantir la sécurité des consommateurs.

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 et conclusions du GT Plantes et du CES Nutrition humaine se sont appuyés sur les rapports de deux experts du GT Plantes.

Le dispositif de nutrivigilance de l'Anses a été sollicité afin d'analyser les signalements d'effets indésirables suspectés d'être provoqués par la consommation de compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*, les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction « Alerte et Veille Sanitaires » de l'Anses (DAVS), ainsi que les informations des agences sanitaires de l'UE, de l'Allemagne et du Danemark.

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.

Ces travaux ont été présentés et adoptés par le CES Nutrition humaine réuni les 1^{er} et 2 février 2024.

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT PLANTES ET DU CES NUTRITION HUMAINE

L'analyse et les conclusions présentées ci-dessous rapportent l'expertise réalisée par le GT Plantes et l'examen conduit par le CES Nutrition humaine.

3.1. *Withania somnifera* (L.) Dunal

Withania somnifera (L.) Dunal appartient à la famille des Solanaceae et est connue sous les noms vernaculaires d'Ashwagandha ou encore de « ginseng indien ».

Le genre *Withania* comprend une vingtaine d'espèces de plantes vivaces sub-arbustives dont la distribution couvre l'Afrique tropicale et du Sud, la région méditerranéenne et l'Asie du Sud-Est⁹.

Withania somnifera est une plante xérophyte, distribuée dans les régions sèches des zones tropicales et subtropicales, des îles Canaries, de l'Asie du Sud-Ouest, de la région méditerranéenne et d'Afrique du Nord. Elle est principalement cultivée en Inde, mais également dans d'autres régions du monde en tant que plante médicinale (Wink, Van Wyk, et Wink 2008; Mirjalili *et al.* 2009). L'espèce compte 14 synonymes¹⁰. Ses racines sont connues pour leur emploi en médecine traditionnelle indienne et font l'objet d'un fort engouement en Occident.

3.2. Constituants chimiques présents dans *Withania somnifera*

Cette espèce contient plusieurs classes de composants biologiquement actifs dans ses racines et dans ses parties aériennes, dont les principaux sont des dérivés de type triterpénique à squelette stérol (lactones stéroïdiques : withanolides). Des alcaloïdes de plusieurs classes sont également présents dans la plante.

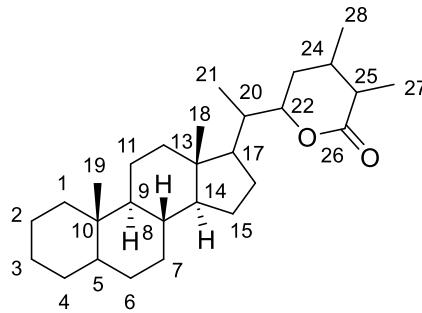
3.2.1. Withanolides de *Withania somnifera*

Les withanolides ont été principalement identifiées dans la famille des Solanaceae (Mirjalili *et al.* 2009; Ray et Gupta 1994). Les withanolides constituent une classe de triterpènes de type stérol, dérivés de l'ergostane. Ils sont caractérisés par un squelette en C₂₈ dont la chaîne latérale porte une lactone, usuellement à 6 chaînons (δ -lactone en C-26/C-22, dits de « type A » : 26,22-lactones d'acides 22-hydroxyergostan-26-oïques) (Tursunova, Maslennikova, et Abubakirov 1977; Teuscher et Lindequist 2010) (figure 1 et figure 2). Des dérivés γ -lactoniques (C-26/C-23, « type B ») sont également décrits dans cette série (Xia *et al.* 2022). Une fonction alcool est fréquente en C-4, mais elle peut être remplacée par une cétone. Un époxyde ou une double liaison sont fréquents en C-4/C-5. Une insaturation est fréquente en C-24/C-25. La position 3 n'est usuellement pas hydroxylée, à la différence de la majorité des stérols. La position 1 est fréquemment porteuse d'une fonction cétone. Une insaturation en C-5/C-6 est souvent présente (éventuellement, un époxyde en C-5/C-6 ou un hydroxyle en C-5). Les withanolides existent généralement sous forme d'aglycones, des hétérosides (glucosides) étant également décrits (« withanosides »).

⁹Plants of World Online (Kew Botanical Garden) :

<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:332066-2>

¹⁰World Flora Online : <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001032779>



**Figure 1 : Structure générale des withanolides
Configurations les plus usuellement rencontrées**

A ce jour, plus de 130 molécules de la classe des withanolides ont été identifiées (Zhang *et al.* 2014) et plus de 70 withanolides ont été isolés et caractérisés d'un point de vue structural à partir de différents organes de *Withania somnifera* (Mukherjee *et al.*, 2021; Liu 2022). Les organes les plus riches sont les feuilles et les racines. Les tiges et les baies (dont les graines) peuvent également contenir des quantités élevées de ces composés (Sangwan et Sangwan 2014). Le profil en withanolides est variable et semble spécifique pour chaque organe, certains composés étant communs. Une synthèse des données quantitatives pour les principaux withanolides de *Withania somnifera* est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux withanolides isolés de *Withania somnifera* et leur teneur rapportée à la matière végétale sèche

Teneur en withanolides (poids sec,%) Constituants majoritaires	Racines	Feuilles	Fruits	Tiges	Références
Withanolides totaux		3,75 %			(Pati <i>et al.</i> 2008)
Withaférine A (CAS ¹¹ 5119-48-2)	0,001 % - 0,89 %	0,02 - 0,884 %	0,396 %	0,151 %	(Pati <i>et al.</i> 2008; Abbas <i>et al.</i> 1993; Ganzera, Choudhary, et Khan 2003; Dhar <i>et al.</i> 2006; Arun Kumar <i>et al.</i> 2012; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008; Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015; A. Srivastava <i>et al.</i> 2018; DTU 2020)
Withanolide A (CAS 32911-62-9)	0,009 % - 0,39 %	0,025 % - 0,17 %	0,004 %	0,003 %	(Dhar <i>et al.</i> 2006; A. Srivastava <i>et al.</i> 2018; Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015; DTU 2020; Chatterjee <i>et al.</i> 2010; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008; Khajuria <i>et al.</i> 2004; Kuboyama <i>et al.</i> 2002; V. Sharma <i>et al.</i> 2007; Misra <i>et al.</i> 2008; Arun Kumar <i>et al.</i> 2012; Chandra <i>et al.</i> 2016; Koshy <i>et al.</i> 2016)
Withanolide B (CAS 56973-41-2)	n.d.				(Misra <i>et al.</i> 2008)
Withanolide D (CAS 30655-48-2)	0,07 % - 0,193 %	0,047 %			(Chaurasiya <i>et al.</i> 2008; Ganzera, Choudhary, et Khan 2003; Kuboyama <i>et al.</i> 2002; Misra <i>et al.</i> 2008; Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015)
Withanone (CAS 27570-38-3)	0,005 % - 0,554 %	0,222 % - 0,389 %	n.d.		(Abbas <i>et al.</i> 1993; Dhar <i>et al.</i> 2006; Arun Kumar <i>et al.</i> 2012; Lal <i>et al.</i> 2006; Chatterjee <i>et al.</i> 2010; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008; Khajuria <i>et al.</i> 2004)
Withastramonolide (CAS 66873-31-2)		0,125 %			(Dhar <i>et al.</i> 2006)
27-Hydroxywithanone (CAS 871949-32-5)	0,001 % - 0,04 %	0,147 %			(Dhar <i>et al.</i> 2006; Chatterjee <i>et al.</i> 2010)
27-Désoxywithaférine A	0,394 %				(Chatterjee <i>et al.</i> 2010; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008)

¹¹ CAS : identifiant qui désigne une substance chimique spécifique par le Chemical Abstracts Service

12-Désoxywithastramonolide (CAS 60124-17-6)		0,002 %	0,01 %	0,004 %	(DTU 2020; Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015)
17-Hydroxy-27-désoxy-withaférine A	0,066 %				(Chatterjee <i>et al.</i> 2010; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008)
Withanosides - IV (CAS 362472-81-9) - V (CAS 256520-90-8) - VI (CAS 362472-82-0) - VII ¹²	V : 0,44 % VI : 0,374 %	Totaux : 0,084 %			(Dhar <i>et al.</i> 2006; Matsuda <i>et al.</i> 2001; Girme <i>et al.</i> 2020; Chatterjee <i>et al.</i> 2010)
27-Hydroxywithanolide A	0,004 %		n.d.		Lal <i>et al.</i> 2006 ; Misra <i>et al.</i> , 2008
27-Hydroxywithanolide B (12-désoxywithastramonolide)	0,001 % - 0,09 %				(Chatterjee <i>et al.</i> 2010; Chaurasiya <i>et al.</i> 2008; Dhar <i>et al.</i> 2006; Misra <i>et al.</i> 2008; P. Srivastava <i>et al.</i> 2008; Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015)
Sitoindoside IX–X	n.d.				(Ghosal, Kaur, et Bhattacharya 1988)
6 α ,7 α -Epoxy-1 α ,3 β ,5 α -trihydroxy-witha-24-énolide			n.d.		(Lal <i>et al.</i> 2006)

n.d. : non déterminée

3.2.1.1. Withanolides dans les feuilles de *Withania somnifera*

Dans les feuilles, la withaférine A et la withanone sont majoritaires d'après les données disponibles. Des withanolides minoritaires ont été décrits : 2,3-dihydrowithaférine A, 17-hydroxywithaférine A, 27-désoxy-16-ène-withaférine A, dihydro-27-désoxywithaférine A, 3-méthoxy-2,3-dihydro-27-désoxywithaférine A, withanolides P et F, dihydrowithanolide D, 24,25-dihydrowithanolide A, 27-hydroxywithanone, 2,3-dihydro-3 β -hydroxywithanone, 3 β -sulfate de 2,3-dihydrowithanone (Anjuneyulu *et al.*, 1997 ; Misra *et al.*, 2005).

3.2.1.2. Withanolides dans les tiges et fruits de *Withania somnifera*

Dans la tige, les withanolides majoritaires sont la withaférine A, le 12-désoxywithastramonolide et le withanolide A (Gajbhiye, Makasana, et Kumar 2015). Dans l'écorce de la tige, cinq withanolides ont été isolés : le withasomnilide, le withasomniféranolide, le somniféranolide, le somniférawithanolide et le somniwithanolide (Ali, Shuaib, et Ansari 1997).

Dans les fruits la withanone, le 27-hydroxywithanolide A et le 6 α ,7 α -époxy-1 α ,3 β ,5 α -trihydroxy-witha-24-énolide ont été isolés (Lal *et al.* 2006).

Un withanolide spécifique, le 7 α ,17 α -dihydroxy-1-oxo-5 β ,6 β -époxy-22R-witha-2,24-diénolide a été caractérisé dans les graines (Kundu, Mukherjee, et Dey 1976).

¹² Withanoside VII : 1 α ,3 β ,7 α -trihydroxy-22R-witha-5,24-diénolide 3-O-[[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside]

L'Institut des denrées alimentaires danois a calculé que la teneur moyenne en withaférine A des fruits était de 3,96 mg/g de poids sec, celle en 12-désoxywithastramonolide de 0,10 mg/g et celle en withanolide A de 0,04 mg/g (DTU, 2020).

3.2.1.3. Withanolides dans les racines de *Withania somnifera*

Un dosage de withanolides d'échantillons de racines par UHPLC-UV¹³ a montré que les représentants majoritaires de cette classe sont la withaférine A et les withanosides IV et VII (Girme *et al.* 2020). La littérature est consensuelle : les withaférine A, 27-désoxywithaférine A, 17-hydroxy-27-désoxywithaférine A, withanolides A et D, 12-désoxywithastramonolide, withanone, 27-hydroxywithanone, withanosides IV et VII, sont les plus fréquemment rapportés pour la racine.

Des dérivés hétérosidiques ont été isolés :

- withanosides I à XII (mono- ou diglucoside en position 3) ;
- sito-indosides IX et X (glucosides en 27 dérivés de la withaférine A) (Bhattacharya *et al.* 1987; Matsuda *et al.* 2001; G. Gupta et Rana 2007; Ha *et al.* 2022).

D'autres analogues ont été isolés ou identifiés¹⁴ (Ghosal, Kaur, et Bhattacharya 1988; Matsuda *et al.* 2001; Zhao *et al.* 2002; A. Kumar, Ali, et Mir 2005; Subbaraju *et al.* 2006; Ganzera, Choudhary, et Khan 2003; Misra *et al.* 2008; Anjaneyulu, Rao, et Lequesne 1997; Kalra et Kaushik 2017).

¹³ UHPLC-UV : Chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à un détecteur ultraviolet.

¹⁴ 2,3-dihydro-3-hydroxywithaférine A, viscosalactone B, withanolide B, 27-hydroxywithanolide A, withasomniférols A, B et C, 16 β -acétoxy-6 α ,7 α -époxy-5 α -hydroxy-1-oxowitha-2,17(20),24-triénolide, 5,7 α -époxy-6 α ,20 α -dihydroxy-1-oxowitha-2,24-diéanolide, ashwagandhanolide (thiowithanolide dimérique) et glucosomniféranolide

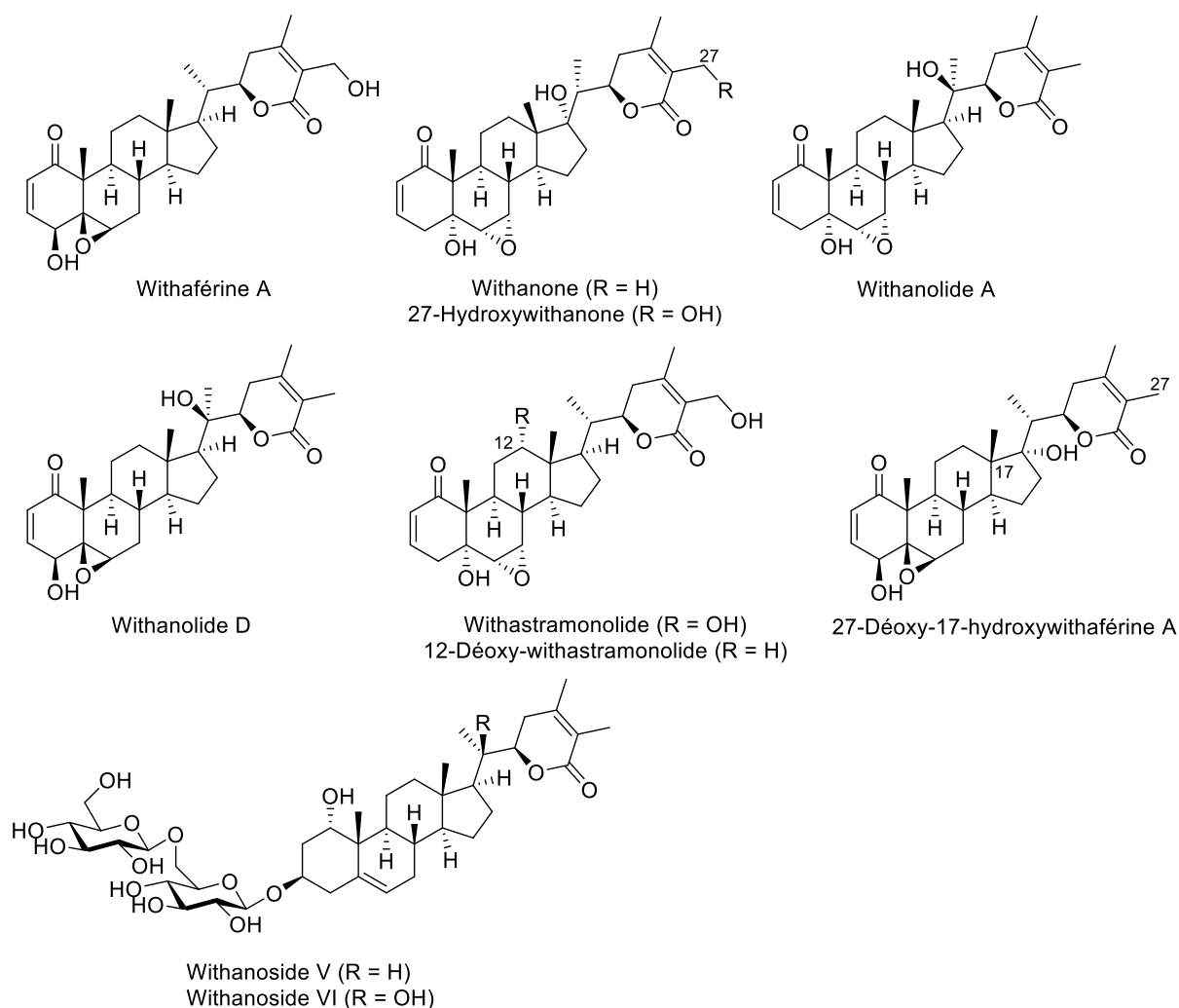


Figure 2: Structures des principaux withanolides isolés à partir de *Withania somnifera*

Des chimiotypes ont été proposés, concernant principalement les feuilles, sur la base de l'analyse d'échantillons israéliens (Abraham *et al.* 1968)¹⁵.

3.2.2. Autres stérols et triterpènes de *Withania somnifera*

Différents stérols à squelette ergostane ou furostane et leurs hétérosides ont été identifiés chez *Withania somnifera* (Lockley *et al.* 1974; Iguchi *et al.* 2021; Anjaneyulu, Rao, et Lequesne 1997; Mahrous *et al.* 2019; Abou-Douh 2002; Bhattacharya *et al.* 1987; Bhatia *et al.* 2013; Bolleddula *et al.* 2012).

¹⁵ Le chimiotype I, riche en withaférine A, withanolide D et withanone, rencontré dans le centre et sud d'Israël, a une composition chimique similaire à celle de la plante poussant en Inde ; le chimiotype II, pour lequel le withanolide D est majoritaire, se rencontre essentiellement dans le nord d'Israël ; le chimiotype III, riche en withanolides E, F, G et J, se rencontre dans le sud d'Israël ainsi qu'en Sicile et en Sardaigne (Vitali, Conte, et Nicoletti 1996).

3.2.2.1. Stérols à squelette ergostane

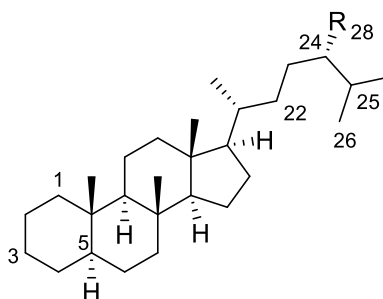


Figure 3: stérols à squelette ergostane

Tableau 2: Stérols à squelette ergostane

Composé	1	3	22	24	25	26	28	Partie	Référence
(22 <i>R</i> ,24 <i>Z</i>)-26-[[β -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-1 α ,22-dihydroxyergosta-5,24(25)-dièn-3 β -yl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside	α -OH	β -O- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	α -OH	Δ		O- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	H	graine	(Iguchi <i>et al.</i> 2021)
(22 <i>R</i> ,24 <i>Z</i>)-1 α ,3 β ,22-Trihydroxyergosta-5,24(25)-dièn-26-yl-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside	α -OH	β -OH	α -OH	Δ		O- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	H	graine	(Iguchi <i>et al.</i> 2021)
β -Sitostérol-3-O- β -glucoside	H	β -O- β -D-glc	H	H	H	H	Me	racine	(Anjaneyulu, Rao, et Lequesne 1997)
								feuille	(Mahrous <i>et al.</i> 2019)
Stigmastérol	H	β -OH	Δ (23)	H	H	H	Me	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)
								fruit	(Abou-Douh 2002)
24-Ethylcholesta-5(<i>Z</i>)-24(28)-diène-3 β -ol = 28-isofucostérol	H	β -OH	H	Δ ²⁴	H	H	Me, Δ ²⁸ (<i>Z</i>)	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)

Sito-indoside VIII	H	β -O- β -D-(6-palmitoyl)-glucose	H	époxy	H	H	racine	(Bhattacharya <i>et al.</i> 1987)	
Sito-indoside VII	H	β -O- β -D-(6-palmitoyl)-glucose	H	Δ	H	H	racine	(Bhattacharya <i>et al.</i> 1987)	
24-Ethylcholesta-3,24(25)-dièn-3 β -ol	H	β -OH	H	Δ	H	Me	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)	
24-Méthylcholesta-3,24(25)-dièn-3 β -ol	H	β -OH	H	Δ	H	H	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)	
β -Sitostérol	H	β -OH	H	H	H	H	Me	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)
								racine	(Anjaneyulu, Rao, et Lequesne 1997)
								fruit	(Abou-Douh 2002)
Campestérol	H	β -OH	H	H	H	H	H	-	(Lockley <i>et al.</i> 1974)

3.2.2.2. Stérol à squelette furostane

Le (25S)-26-[(β -D-glucopyranosyl)oxy]-22 α hydroxy-5 α -furostan-3 β -yl-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopyranoside a été isolé à partir des graines de *Withania somnifera* (Iguchi *et al.* 2021) (figure 4).

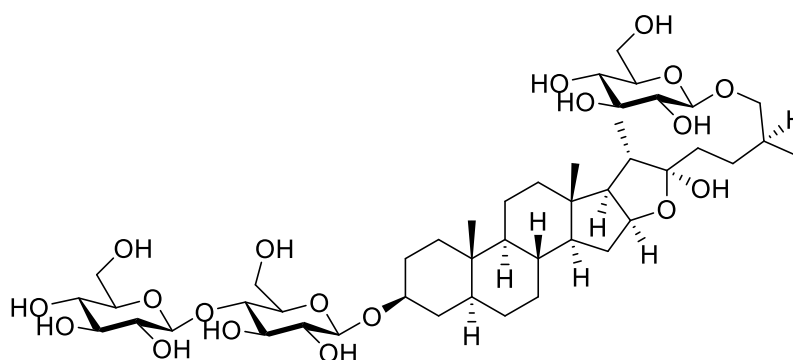


Figure 4: Exemple de stérol glycosylé de type furostane de *Withania somnifera*

3.2.2.3. Autres stérols

Des composés de type spirostane sous forme d'hétérosides ont été identifiés par LC-MS¹⁶ (Jayaprakasam *et al.* 2012) et par GC-MS¹⁷ (Bhatia *et al.* 2013) dans les fruits.

¹⁶ LC-MS : chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse

¹⁷ GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

3.2.2.4. Autres triterpènes

La β -amyrine a été isolée des fruits (Abou-Douh 2002). La présence de squalène et, parfois, de cycloarténol, a été mise en évidence par GC-MS (Bhatia et al 2013).

3.2.3. Alcaloïdes de *Withania somnifera*

3.2.3.1. Alcaloïdes dans les feuilles de *Withania somnifera*

Pati *et al.* ont mesuré, dans des feuilles séchées, une teneur totale en alcaloïdes de 2,10 % (Pati *et al.* 2008). Une autre étude a analysé des plantes provenant de différentes régions indiennes afin d'identifier les génotypes ayant un haut rendement en substances actives. Dans quinze génotypes, la teneur en alcaloïdes totaux de la feuille (poids sec) était comprise entre 0,18 % et 0,58 % (A. Srivastava *et al.* 2018).

3.2.3.2. Alcaloïdes dans les racines de *Withania somnifera*

A partir de la racine de *Withania somnifera*, ont été isolés et caractérisés des alcaloïdes tropaniques (tropine (ou 3 α OH-tropane), pseudotropine (ou 3 β OH-tropane), 3 α -tigloyloxytropane (3-tropyltigloate))¹⁸, pipéridiniques (isopellétérine) et pyrrolidiniques (anaférine, anahygrine et cuskhygrine¹⁹), pyrazolique (withasomnine) (Khanna *et al.*, 1961 ; Leary *et al.*, 1963 ; Schwarting *et al.*, 1963 ; Schröter *et al.*, 1966), ainsi que la nicotine (Sangwan & Sangwan, 2014 ; Bharti *et al.*, 2016) (figure 5).²⁰ Aucune information concernant les teneurs de ces alcaloïdes n'est rapportée.

¹⁸ Les calystegines B1 et C1 ont été décrites dans les feuilles de la plante

¹⁹ ou « cuscohygrine »

²⁰ Les travaux de Filipiak-Szok *et al.* (2017), indiquant la présence d'autres alcaloïdes, variés, a priori absents de la famille des Solanaceae, n'ont pas été retenus par le GT « Plantes », en raison d'une absence de caractérisation formelle.

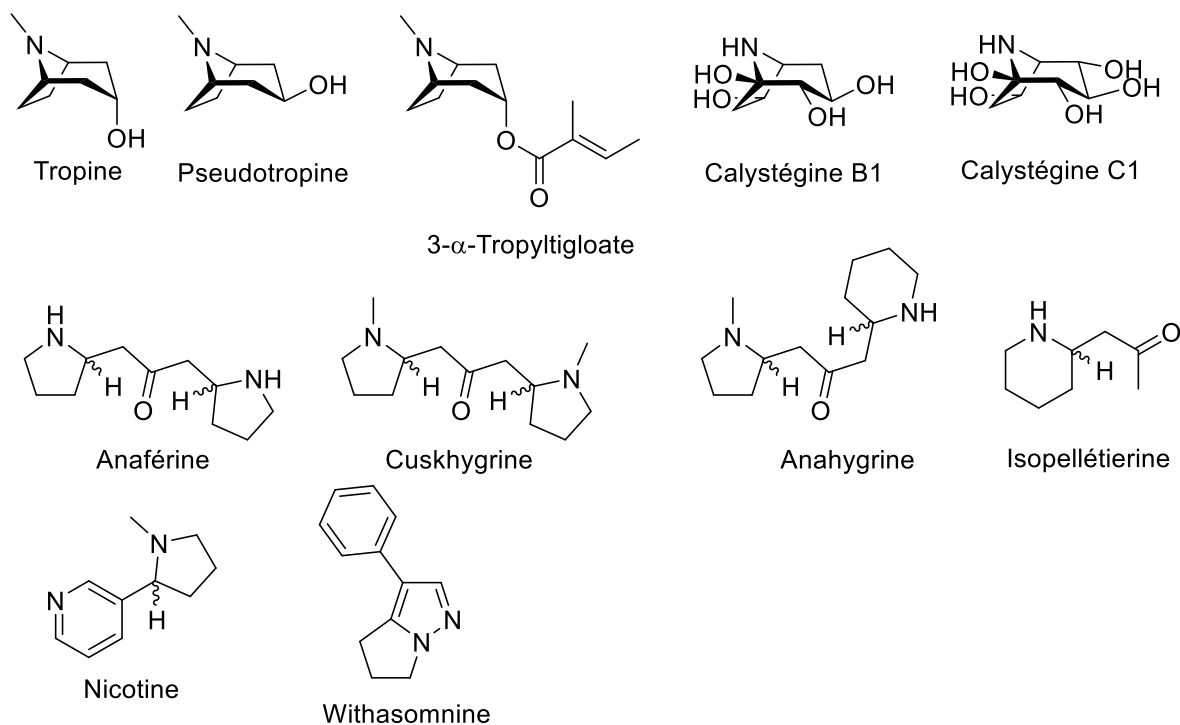


Figure 5: Alcaloïdes de *Withania somnifera*

Deux études se sont intéressées à la teneur en alcaloïdes totaux de la racine de *Withania somnifera* provenant de géotypes cultivés en Inde. Pour Srivastava *et al.*, cette teneur est comprise entre 0,24 % et 0,9 % (poids sec), alors que pour Chauhan *et al.*, elle se situe entre 0,08 % et 0,96 % (Srivastava *et al.*, 2018 ; Chauhan *et al.* 2019) (voir partie 3.3.1.).

Des teneurs allant jusqu'à 4,3 % auraient été retrouvées dans certains échantillons de *Withania somnifera* mais aucune précision concernant la source des échantillons qui ont fait l'objet de cette estimation n'est donnée par les auteurs (Mirjalili *et al.* 2009).

3.2.4. Withanamides et autres dérivés azotés de *Withania somnifera*

Une série de neuf composés à noyau indole, les withanamides A à I, a été isolée des fruits de *Withania somnifera* (exemple en figure 6). Ces molécules sont des 5-diglycosides de sérotonine amidifiés par des acides gras en C₁₆ ou C₁₈, saturés ou mono- ou polyinsaturés, α - ou β -monohydroxylés (Jayaprakasam *et al.*, 2004). D'autres withanamides (J-R) ont été identifiés par LC-MS/MS (Bolleddula *et al.* 2012).

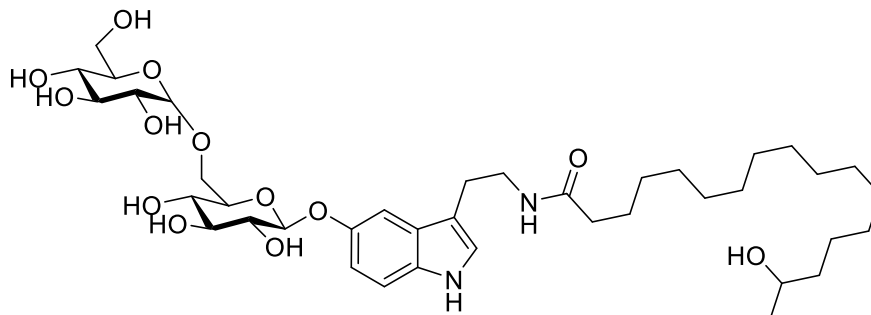


Figure 6 : Exemple de withanamide (withanamide B)

Les composés identifiés par déréplication²¹, de manière reproductible, sont la choline (feuilles, racines et fruits), la trigonelline (feuilles et fruits), l'ornithine (feuilles) et le GABA (feuilles, racines et fruits) (Chatterjee *et al.* 2010) (figure 7). De nombreux acides aminés libres ont été identifiés dans les fruits (Bhatia *et al.* 2013) et les feuilles (Chatterjee *et al.* 2010).

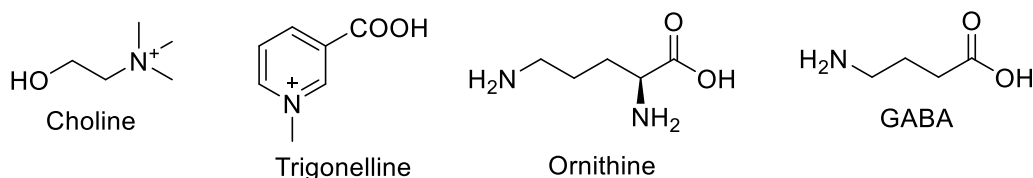


Figure 7 : Autres dérivés azotés de *Withania somnifera*

3.2.5. Polyphénols de *Withania somnifera*

Des flavonoïdes de plusieurs types structuraux (naringénine, kaempférol, catéchine) ont été identifiés dans le fruit de *Withania somnifera* (Alam *et al.* 2011). Une analyse par LC-MS indique la présence de salvigénine, d'apigénine-7-glucoside et d'acide 5-caféylquinique dans des extraits de racines (S. Kumar, Bouic, et Rosenkranz 2021). Une chalcone, la butéine, a été identifiée dans la racine (Rajalakshmy & Geetha, 2016).

3.2.6. Acides gras et glycérides

L'analyse par GC-MS des fruits a permis d'identifier et de quantifier de nombreux acides gras libres et sous forme de glycérides. Les plus abondants étaient les acides linoléique, oléique et palmitique (Bhatia *et al.* 2013). L'analyse de l'huile issue des fruits et des graines a confirmé une teneur élevée en acide oléique (graines : 21 % ; péricarpe : 29 %) et linoléique (graines : 53 % ; péricarpe : 40 %) et palmitique (graines : 19 % ; péricarpe : 22 %) (Rosa, Maccioni, et Maxia 2022).

3.3. Normalisation²² des composés chimiques issus des racines de *Withania somnifera*

3.3.1. Pharmacopée ayurvédique indienne

La racine de *Withania somnifera* est décrite dans une monographie de la Pharmacopée ayurvédique indienne, qui précise que la teneur en alcaloïdes totaux doit être supérieure à 0,2 % (API I, 1, 2001). Ce dosage utilise la précipitation par le réactif de Dragendorff (iodobismuthate de potassium ou de sodium) en milieu acide comme moyen d'extraction, suivi d'une précipitation des ions bismuthates et iodures, respectivement par le sulfure d'hydrogène et l'argent, pour permettre une quantification pondérale du résidu. Ce principe, théoriquement possible, paraît peu précis. La réaction de certains withanolides avec le réactif de Dragendorff (non alcaloïdiques : « faux positif ») sur chromatographie sur couche mince (CCM) pose la question de la sélectivité de cette méthode. Les withanolides ne font pas l'objet d'essais ni d'un dosage dans ce référentiel.

²¹ La déréplication est une approche analytique d'identification directe des molécules en mélange (usuellement par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse), permettant notamment de distinguer des chimiotypes.

²² La normalisation permet de définir, selon des référentiels internationaux, des teneurs de référence en métabolites d'intérêt (actifs, marqueurs) pour une plante ou une préparation de plante donnée.

3.3.2. Pharmacopée indienne

Dans la monographie « Ashwagandha » de la Pharmacopée indienne (Indian Pharmacopoeia Commission 2022), la teneur en withanolides totaux de la racine est d'au moins 0,3 % (somme des withanosides IV, V, VI et des 12-désoxywithastramonolide, withanolides A et B, withanone ; dosage CLHP-UV à 227 nm sur un extrait au reflux avec l'acétonitrile). L'extrait sec de racine (méthanolique, éthanolique, aqueux ou obtenu avec un mélange de ces solvants) doit afficher une teneur en withanolides totaux (mêmes composés et méthode).

3.3.3. US Pharmacopoeia (DSC-USP, 2015)

Withania somnifera est répertorié dans le « Dietary Supplements Compendium » de l'US Pharmacopoeia (2015) et figure dans l'US Pharmacopoeia (2019). D'après les monographies décrivant respectivement les racines et la poudre de racines de *Withania somnifera*, la teneur en withanolides totaux doit être supérieure à 0,3 % [soit la somme des génines (withanolides A et B, withaférine A, withastramonolide et withanone) exprimées en withanolide A et des hétérosides (withanosides IV, V et VI) exprimés en withanoside IV], par CLHP-UV²³. Il est précisé que certains des composés à doser peuvent éventuellement être minoritaires ou absents, en raison de la variabilité de la matière première. Les composés identifiés mais non quantifiés sont la physaguline D et la 27-hydroxywithanone. Le DSC-USP2015 envisage le produit sous forme de poudre ou d'extraits obtenus avec l'eau, l'éthanol, le méthanol ou un mélange de ces solvants, qui doivent contenir plus de 2,5 % de withanolides (USP 2015).

3.3.4. British Pharmacopoeia (2017)

La monographie décrivant les racines de *Withania somnifera* précise que la teneur en withaférine A et en withanolide A doit être supérieure à 0,01 %, par CLHP pour que l'échantillon soit déclaré conforme.

Une analyse par CCM permet de distinguer *Withania coagulans* de *Withania somnifera*, en vérifiant la présence de withanolide B.

A ce jour, aucune monographie n'est appliquée de manière légalement opposable dans le cadre du contrôle des compléments alimentaires. Compte tenu de la diversité de la composition des ingrédients issus de *Withania somnifera*, une standardisation des préparations et une précision des teneurs en withanolides et en hétérosides de withanolides pour chaque partie de plante serait souhaitable.

3.4. Données de pharmacocinétique de *Withania somnifera*

Des études pharmacocinétiques ont été menées sur différents constituants majoritaires de *Withania somnifera* sur modèles cellulaires, chez l'animal et chez l'Homme.

3.4.1. Absorption

Modèles *in vitro* :

Une étude de perméabilité *in vitro* sur la lignée MDCK (modèle d'épithélium rénal de chien) des principaux withanolides de *Withania somnifera* rapporte une perméabilité élevée (de

²³ CLHP-UV : chromatographie en phase liquide à haute performance couplé à la spectroscopie ultraviolet

l'ordre de 10^{-5} cm/s) pour le withanolide A, la withanone, le 12-désoxy-withastramonolide et le withanolide B. Elle est en revanche plus faible (de l'ordre de 10^{-6} cm/s) pour les withanosides IV et V (tableau 3). Les auteurs considèrent la perméabilité pour la withaférine A comme négligeable, évoquant une possible métabolisation de la withaférine A dans ce modèle (Devkar *et al.* 2015).

Des études similaires ont été réalisées pour différents withanolides de racines de *Withania somnifera*, sur des modèles de cellules intestinales Caco-2 et sur intestins de rat isolés (Modi *et al.* 2022; Dai *et al.* 2019; Devkar *et al.* 2015). Les perméabilités apparentes mesurées sont résumées dans le tableau 3. Les données ne mettent pas en évidence de différence entre withanolides aglycones ou hétérosidiques.

Tableau 3: Perméabilités apparentes des différents withanolides de racines de *Withania somnifera*

Composés	Perméabilité apparente (cm/s)		
	Sur intestins de rat inversés ^a	Sur cellules MCDK ^b	Sur cellules Caco-2 ^c
Withanoside IV	$1,42.10^{-7}$	$3,19.10^{-6}$	
Withanoside V	$3,43.10^{-8}$	$3,03.10^{-6}$	
Withaférine A	$1,13.10^{-7}$	$3,30.10^{-7}$	$13,7.10^{-6}$
12-Désoxy-withastramonolide	$1,22.10^{-7}$	$1,97.10^{-5}$	
Withanolide A	$6,65.10^{-8}$	$4,05.10^{-5}$	
Withanolide B	$1,31.10^{-8}$	$1,80.10^{-5}$	
Withanone	$3,17.10^{-8}$	$2,06.10^{-5}$	

^a Modi *et al.*, 2022, ^b Devkvar *et al.*, 2015, ^c Dai *et al.*, 2019.

La withaférine A est facilement transportée à travers les cellules Caco-2 dans le sens de l'absorption. D'autre part, cette molécule est stable dans des conditions simulant la digestion gastrique et celle par le microbiote intestinal, mais sa teneur diminue rapidement dans les microsomes hépatiques avec une demi-vie de 5,6 minutes (Dai *et al.* 2019).

Modèles animaux :

Une étude *in vivo*, réalisée sur des souris Swiss albinos femelles (n = 6) avec administration orale d'un extrait aqueux de racines de *Withania somnifera*, montre une absorption rapide des withanolides et révèle que la withaférine A a une meilleure biodisponibilité que le withanolide A (1,5 fois supérieure) (Patil *et al.* 2013).

Les paramètres toxicocinétiques des constituants de la racine de *Withania somnifera* ont également été étudiés chez le rat Sprague-Dawley mâle (Modi *et al.* 2022) (administration unique par voie orale, 500 mg/kg p.c., n = 6). Les différents constituants ont été dosés dans le plasma à différents temps²⁴ et les paramètres toxicocinétiques ont été déterminés :

²⁴ 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4, h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h et 24 h

- le withanoside V, le withanolide B et la withanone ont été détectés dans le plasma, mais n'ont pas pu être quantifiés ;²⁵
- le withanoside IV, la withaférine A, le 12-désoxy-withastramonolide et le withanolide A ont été détectés dès 15 minutes après le gavage, indiquant une absorption rapide.

Selon les auteurs, ces résultats montrent que les withanosides et les withanolides sont rapidement absorbés après administration orale chez le rat. Le withanoside IV, la withaférine A et le 12-désoxy-withastramonolide ont une plus grande absorption avec une C_{max} ²⁶ plus élevée que les autres withanolides étudiés, mais une demi-vie plus courte. La withaférine A a la C_{max} la plus élevée, ce qui suggère une absorption intestinale plus forte ou un effet de premier passage hépatique plus faible.

D'autres données sont disponibles chez le rat (Singh *et al.* 2018) : les paramètres pharmacocinétiques déterminés après administration orale de 25 mg/kg de withanolide A sont :

- $C_{max} = 4804 \pm 5,78$ ng/mL ;
- $AUC_{0-\infty} = 76,41 \pm 6,39$ h×ng/mL ;
- biodisponibilité absolue faible, de l'ordre de 5 %.

In silico :

Enfin, les prédictions ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) et toxicologiques de différents constituants de la racine de *Withania somnifera* ont été réalisées grâce au logiciel admetSAR (Modi *et al.* 2022). Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- la withaférine A, le 12-désoxy-withastramonolide, les withanolides A et B et la withanone (tous des aglycones) peuvent traverser la barrière hématoencéphalique, contrairement aux withanosides IV et V ;
- la withaférine A et le 12-désoxy-withastramonolide ont la biodisponibilité orale la plus forte.

Chez l'Homme :

L'administration d'une dose unique (gélule) d'un extrait commercial standardisé de racines de *Withania somnifera* (AgeVel®Witholytin®, 500 mg, apportant $7,97 \pm 0,15$ mg de withanolides / withanosides totaux) à dix-huit hommes adultes sains à jeun apporte des informations pharmacocinétiques pour cinq constituants majoritaires (Vaidya *et al.* 2024). Les données obtenues par dosages plasmatiques sont les suivantes :

- withanoside IV : $C_{max} : 0,64 \pm 0,21$ ng/mL ; $T_{max} 1,64 \pm 0,993$ h ; $T_{1/2} 4,41 \pm 1,54$ h ;
- withanolide A : $C_{max} : 2,93 \pm 1,32$ ng/mL ; $T_{max} 1,36 \pm 0,85$ h ; $T_{1/2} 4,19 \pm 1,09$ h ;
- withaférine A : $C_{max} : 2,83 \pm 0,98$ ng/mL ; $T_{max} 0,90 \pm 0,27$ h ; $T_{1/2} 3,99 \pm 1,80$ h ;
- 12-désoxy-withastramonolide : $C_{max} 5,49 \pm 1,98$ ng/mL ; $T_{max} 1,37 \pm 0,51$ h ; $T_{1/2} 2,72 \pm 0,54$ h.

Le withanoside V a également été détecté dans le plasma, ainsi qu'un métabolite du withanoside IV.

Les auteurs n'ont pas réalisé d'étude permettant de calculer une biodisponibilité pour ces molécules.

²⁵ Concentrations inférieures à la limite de quantification (3 ng/mL)

²⁶ C_{max} : Concentration maximale du principe actif dans la circulation sanguine

3.4.2. Distribution

Withaférine A :

Après une administration intragastrique unique de 4,5 mg.kg⁻¹ p.c chez le rat Sprague-Dawley (n = 5), la withaférine A a été dosée dans les organes suivants : estomac, intestin, cœur, foie, poumons, reins et rate. Elle est principalement distribuée dans l'estomac et les tissus richement vascularisés tels que le cœur, les poumons et les reins (Wang *et al.* 2019). Le T_{max} varie de 1,5 h (estomac) à 3 ou 3,5 h (foie, cœur, poumons) jusqu'à 5 h (rein), pour atteindre des C_{max} variant de 0,9 à 1,8 µg/mL dans les tissus étudiés (hors estomac).

Une étude de la perfusion *in situ* dans l'intestin et le foie chez le rat Sprague-Dawley mâle (n = 3) a montré que la teneur en withaférine A diminuait rapidement en 1 h (Dai *et al.* 2019).

Withanolide A :

La liaison aux protéines plasmatiques, la pharmacocinétique ainsi que la distribution tissulaire du withanolide A ont été étudiées chez le rat Sprague-Dawley par voie orale et intraveineuse (Singh *et al.* 2018). La liaison du withanolide A avec les protéines plasmatiques²⁷ s'est révélée élevée, à 85,99 ± 1,56 % et 87,93 ± 1,25 % aux concentrations respectives de 5 et 20 µM, montrant que la liaison n'est pas dépendante de la concentration. En administration intraveineuse (2 mg/kg), le withanolide A est rapidement et largement distribué dans différents tissus et traverse la barrière hémato-encéphalique (7421,2 ± 1002,5 ng/g dans les poumons, 108,5 ± 9,3 ng/g dans le foie, 47,5 ± 8,8 ng/g dans la rate, 49,7 ± 4,1 ng/g dans les reins, 26,1 ± 8,6 ng/g dans le cœur et 7,6 ± 0,1 ng/g dans le cerveau).

3.4.3. Métabolisme

Une étude de métabolisation hépatique de la withaférine A, dans des microsomes hépatiques humains ou issus de rat Sprague-Dawley mâles, a conduit à identifier sept métabolites formés par hydroxylation, hydrogénation et hydrolyse²⁸ de la lactone, et une déplétion du composé parent de plus de 90 % après 30 min pour les deux espèces étudiées, aux concentrations de 1 et 5 µM (Dai *et al.* 2019). Les auteurs concluent que l'effet de premier passage hépatique de la withaférine A pourrait réduire la biodisponibilité après administration par voie orale.

3.4.4. Excrétion

Chez le rat Sprague-Dawley (n = 5), la withaférine A, administrée par voie intraveineuse (4,5 mg/kg) et intragastrique (0,5, 1,5, 4,5 mg/kg), est éliminée en 5 h (Wang *et al.* 2019).

3.5. Données toxicologiques de *Withania somnifera*

3.5.1. Toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë par voie orale (gavage) chez des rats Wistar femelles (n = 5) a été réalisée à partir d'un extrait commercial de poudre de racine de *Withania somnifera*, contenant 4,5 % de withaférine A, administré par voie orale à la dose unique de 2000 mg/kg p.c (Patel, Rao, et Hingorani 2016). Aucun signe de toxicité n'a été observé (absence de décès, de prise de poids corporel et de poids d'organes, de lésions pathologiques, de modifications des

²⁷ Déterminée par la méthode de dialyse à l'équilibre

²⁸ Identification par CLHP-MS/MS : MRM-IDA-EPI (Monitoring-information-dependent Acquisition-enhanced Product Ion)

marqueurs plasmatiques ou de modifications comportementales). Les auteurs concluent que la DL₅₀²⁹ pour cet extrait est supérieure à 2000 mg/kg p.c.

Une étude similaire par voie orale (gavage) a été réalisée chez des rats Wistar femelles (n = 5) à partir d'un extrait méthanolique de racine de *Withania somnifera* (80 % de racine, DER 10:1, 0,043 ± 0,004 % de withaférine A) administré par voie orale à la dose unique de 2000 mg/kg p.c. (Prabu, Panchapakesan, et Raj 2013). Des résultats similaires ont été observés avec une absence de signe de toxicité chez les rats.

3.5.2. Toxicité subchronique et chronique

3.5.2.1. Extraits de racine de *Withania somnifera*

Une étude de toxicité subaiguë sur 28 jours par voie orale (gavage) a été réalisée à partir d'un extrait commercial de poudre de racine de *Withania somnifera* contenant 4,5 % de withaférine A, chez des rats Wistar avec un groupe témoin, et des groupes de 5 rats femelles et 5 rats mâles recevant le même extrait à des doses de 500, 1000 ou 2000 mg/kg p.c. (Patel, Rao, et Hingorani 2016). Aucun signe de toxicité n'a été observé quel que soit le groupe (prise de nourriture et d'eau, bilan hématologique et biochimique, poids des animaux et poids des organes). Les auteurs mentionnent, sans les préciser, que quelques différences ont été mises en évidence au niveau des paramètres hématologiques et biochimiques, mais que les valeurs de ces paramètres se situaient dans les intervalles de valeurs biologiques normales. Les auteurs recommandent qu'une étude de toxicité orale à doses répétées pendant 90 jours soit réalisée avec l'extrait ainsi qu'une étude de toxicité sur le développement prénatal pour évaluer de façon plus approfondie l'innocuité de l'extrait.

Une étude de toxicité à doses répétées pendant 28 jours avec un extrait méthanolique (80 %) de racine (DER³⁰ 10:1) de *Withania somnifera* avec une teneur en withaférine A de 0,043 ± 0,004 % a été réalisée chez des rats Wistar femelles (n = 5), par voie orale, à des doses de 500, 1000 ou 2000 mg/kg p.c. (Prabu, Panchapakesan, et Raj 2013). Les auteurs n'ont constaté aucune différence entre les groupes traités et le groupe témoin concernant la prise de nourriture ou de liquide, le poids corporel, le poids des organes, les paramètres hématologiques et biochimiques et les examens macroscopiques et histopathologiques.

3.5.2.2. Plante entière de *Withania somnifera*

Une grande quantité de matériel séché et pulvérisé de *Withania somnifera* (plante entière) a été incorporée dans le régime alimentaire (20 % m/m) de rats Sprague Dawley (n = 10) sur une période de 10-14 jours (Arseculeratne, Gunatilaka, et Panabokke 1985). Les rats reçoivent environ 5 g de poudre de plante par jour. Aucune mortalité n'a été observée mais 5 rats sur 6 ont présenté une dégénérescence centrotubulaire du foie et une importante congestion intertubulaire des vaisseaux rénaux, des cylindres urinaires et une dégénérescence tubulaire. Chez 4 rats sur 6, un œdème pulmonaire périfonchique et périveineux a été observé.

Une autre étude a analysé les effets de la plante entière de *Withania somnifera* chez le rat, après 4 semaines et 8 mois d'administration d'une décoction de la plante ajoutée à l'eau de boisson (S. Sharma, Dahanukar, et Karandikar 1985).

²⁹ DL₅₀ : Dose létale 50

³⁰ DER : Ratio Drogue/Extrait

Après 4 semaines de traitement (250 mg/kg p.c./jour), aucune différence de croissance n'a été constatée entre le groupe exposé et le groupe témoin. Les auteurs ont également étudié le poids des organes, la température corporelle et le taux de cortisol plasmatique. Une augmentation du poids du foie a été observée dans le groupe traité, mais aucune lésion histopathologique du foie n'a été constatée. Le poids relatif des glandes surrénales et le taux de cortisol plasmatique étaient abaissés dans le groupe traité, mais aucune lésion histopathologique n'a été constatée au niveau des glandes surrénales.

Dans le bras de l'étude mené sur 8 mois, les rats sexuellement matures ont reçu une dose de *Withania somnifera* de 100 mg/kg p.c./jour dans l'eau de boisson et ont été comparés aux rats du groupe témoin (eau de boisson). Aucun décès n'a été observé dans le groupe traité, tandis qu'un rat est mort dans le groupe témoin. A l'issue des 8 mois d'exposition, le groupe traité avait pris plus de poids (227 %) que le groupe témoin (146 %). Six femelles sont devenues gestantes dans le groupe traité et 5 dans le groupe témoin. La taille de la portée était de 8 ratons dans le groupe traité et de 9 ratons dans le groupe témoin. Un mois plus tard, le poids moyen des ratons semblait plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe témoin (70 g contre 45 g) mais aucun test statistique n'a été effectué. De plus, les poids des ratons mâles et femelles n'ont pas été rapportés séparément.

3.5.3. Mutagénicité, génotoxicité

La mutagénicité d'une poudre de racine de *Withania somnifera* reprise dans de l'eau (contenant du withanoside IV, du withanoside V, de la withaférine A, du 12-désoxy-withastramonolide, du withanolide A, du withanolide B et de la withanone, à des concentrations inférieures à 1 %) a été évaluée dans le test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* avec et sans activation métabolique selon la méthode d'incorporation directe et de pré-incubation (Modi *et al.* 2022). Les auteurs concluent à une absence d'augmentation du nombre de révertants pour l'ensemble des conditions testées. **Le GT Plantes estime que la validité de cette étude est difficile à estimer car ni les résultats, ni les conditions des contrôles positifs et négatifs, ni les souches utilisées, ni les doses testées ne sont accessibles dans la publication.**

Dans cette même étude, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été réalisé sur des extraits de racines de *Withania somnifera* en suivant, selon les auteurs, les recommandations de la ligne directrice OCDE n°473 (Modi *et al.* 2022). Les cellules ont été exposées aux extraits de *Withania somnifera* à des concentrations de 0,25, 0,5 et 1 mg/ml avec et sans activation métabolique. Les contrôles positifs ont démontré la sensibilité du système d'essai dans l'étude et les auteurs indiquent une absence d'augmentation de la fréquence d'aberrations chromosomiques dans les conditions de l'essai avec une absence de cytotoxicité à la plus forte concentration. **Néanmoins, le GT Plantes indique que les types de lignées cellulaires, les choix de concentrations et les types d'aberrations chromosomiques observées ne sont pas rapportés dans cette publication.**

Un test de détection des mécanismes de réparation de l'ADN, exploitant la protéine γ H2AX, a été utilisé sur les cellules Jurkat (cellules lymphoblastoïdes humaines) avec un extrait de racine de *Withania somnifera* contenant la withaférine A (113,65 μ g/ml) et le withanolide A

(39,42 µg/ml). Le withanolide B a été détecté, mais non quantifié (LOD³¹ : 2 µg/ml, LOQ³² : 6,36 µg/ml) et la withanone n'a pas été détectée (LOD : 2 µg/ml). L'extrait de *Withania somnifera* a induit de façon dose-dépendante le marqueur γH2AX dans les cellules Jurkat après 6 heures d'exposition entre 0,2 et 0,8 mg/ml, suggérant l'induction de cassures de l'ADN. Les auteurs ont regardé également d'autres marqueurs de cytotoxicité et montrent l'induction de stress oxydant et d'apoptose à ces mêmes concentrations. **Le GT Plantes estime qu'il n'est pas possible de déterminer si les dommages à l'ADN observés sont le résultat d'un effet direct ou indirect de l'extrait de *Withania somnifera* sur l'ADN.**

Aucune donnée n'a été rapportée dans la littérature sur la génotoxicité *in vivo* d'extraits de racines de *Withania somnifera*.

Une étude a évalué la capacité de la withaférine A à induire des micronoyaux ou des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de hamsters Syrien dorés (Panjamurthy *et al.* 2008). Vingt-quatre heures après une injection intrapéritonéale de withaférine A à la dose de 30 mg/kg p.c (ce qui représente 1/3 de la DL₅₀ d'après (Sharada *et al.* 1996)), aucune induction de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse n'a été observée, ni d'augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques. Les auteurs ont également montré que la withaférine A protégeait de la génotoxicité du DMBA dans les cellules de moelle osseuse. **Le GT estime que cette étude présente trop de limites pour être considérée comme pertinente pour évaluer la génotoxicité *in vivo* de la withaférine A (notamment l'utilisation d'une unique dose, l'utilisation de la voie d'administration intrapéritonéale, et d'un questionnement sur la qualité des frottis de moelle osseuse réalisés).**

La withanone est porteuse d'un groupement accepteur de Michael et d'un époxyde, susceptibles de former des adduits avec des composés nucléophiles. Elle forme des adduits covalents avec les nucléosides dG, dA, dC, ainsi qu'avec l'ADN et cette réaction ne nécessite pas de bioactivation. (Siddiqui *et al.* 2021). La withanone pourrait également former des adduits avec le glutathion. **Le potentiel génotoxique n'est pas suffisamment caractérisé dans cette étude.**

3.5.4. Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénèse n'a été retrouvée lors de la revue de la littérature relative à *Withania somnifera*.

3.5.5. Toxicité pour la reproduction et le développement prénatal

Une étude de la toxicité pour le développement prénatal d'un extrait méthanolique à 80 % de racine séchée de *Withania somnifera* (DER 10:1) a été réalisée chez des rats Wistar femelles (Prabu et Panchapakesan 2015). L'extrait avait une teneur en withaférine A de 0,043 ± 0,004 %. L'étude incluait quatre groupes de rats femelles (25 rats/groupe), chacune accouplée avec un rat mâle (jour 0). Des doses de 0 mg (groupe témoin), 500 mg, 1000 mg et 2000 mg/kg p.c./jour d'extrait ont été administrées par voie orale (gavage), du jour 5 post-accouplement au jour 19. Les animaux ont été sacrifiés au jour 20. Aucun décès n'a été constaté durant la période de traitement. Aucun signe de toxicité n'a été rapporté. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, le poids corporel des rats ainsi que le poids de l'utérus

³¹ LOD : Limite de détection

³² LOQ : Limite de quantification

étaient plus élevés que dans le groupe témoin. Les auteurs remarquent que les poids corporels et de l'utérus plus élevés pouvaient être interprétés comme un effet œstrogénique, mais pouvaient également s'expliquer par le nombre d'embryons vivants supérieur dans le groupe recevant la dose la plus élevée. Après examen du nombre de corps jaunes, d'implantations d'embryons vivants et vérification de l'absence de malformations externes ou du squelette et des organes, les auteurs ont conclu que l'extrait n'induisait pas d'effets toxiques ni sur les femelles gestantes, ni sur les embryons. Aucun effet tératogène n'a été rapporté dans cette étude.

3.5.6. Toxicité pour la reproduction (fertilité, parade nuptiale)

3.5.6.1. Racines

Une étude a évalué l'effet de l'administration quotidienne par voie orale (gavage) de 100, 200 et 400 mg/kg p.c. d'un extrait aqueux de racine de *Withania somnifera* pendant quatre semaines chez la souris mâle Albinos (n = 6) (Ganu *et al.* 2010). Le poids corporel des animaux était plus élevé dans le groupe recevant la dose la plus élevée que dans le groupe témoin. Pour le groupe recevant la dose moyenne et la dose la plus élevée, le poids relatif des testicules et de la prostate était plus élevé que dans le groupe témoin. Le nombre de spermatozoïdes était plus élevé dans tous les groupes recevant *Withania somnifera* par rapport au groupe témoin.

Une autre étude a évalué les effets de l'administration orale de 300 mg/kg p.c. d'un extrait méthanol/eau (70:30) de racine de *Withania somnifera*, contenant au minimum 2,5 % de withanolides totaux, sur le poids des organes, les taux d'hormones sexuelles, la qualité du sperme et la parade nuptiale chez le rat Sprague Dawley (Sahin *et al.* 2016). Les auteurs ont observé que les rats exposés à l'extrait présentaient un taux de testostérone plasmatique et un nombre de spermatozoïdes plus élevés que le groupe témoin. Pour les autres paramètres étudiés, les auteurs n'ont constaté aucune différence entre le groupe traité et le groupe témoin.

Une troisième étude a évalué les effets de l'administration d'un extrait méthanolique de racine de *Withania somnifera* par voie orale (3000 mg/kg p.c./j) pendant 7 jours sur la parade nuptiale chez le rat mâle (Ilayperuma, Ratnasooriya, et Weerasooriya 2002). Les rats mâles ont été mis en présence de femelles disposées à s'accoupler 7 jours avant le début du traitement, les jours 3 et 7 du traitement, et les jours 7, 14 et 30 après le traitement. Les rats mâles traités étaient beaucoup moins disposés à s'accoupler pendant la durée du traitement. Aucun décès n'a été constaté, la consommation d'eau et de nourriture est restée normale et aucune lésion, ni changement de poids des organes sexuels n'ont été observés.

3.5.6.2. Feuilles

Une étude a montré que l'administration par sonde gastrique pendant 6 jours d'un extrait aqueux de feuilles de *Withania somnifera* (470 mg/kg p.c./j) à des rats Wistar âgés de 20 jours a déclenché la spermatogénèse dans le groupe traité, à la différence du groupe témoin (Abdel-Magied, Abdel-Rahman, et Harraz 2001). Par ailleurs, les taux de testostérone et de FSH (hormone de stimulation folliculaire) étaient plus faibles dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée pour les taux de LH (hormone lutéinisante).

3.5.6.3. Tige

Une étude a évalué les propriétés contraceptives décrites dans l'Ayurveda des tiges de *Withania somnifera* avec administration d'un extrait éthanolique 50 % (DER 50:3) par voie orale pendant 60 jours (25 mg/kg p.c./j ou 50 mg/kg p.c./j) à des rats mâles (A. R. Singh, Singh,

et Shekhawat 2013). Cinq jours avant la fin de l'étude, ces animaux ont été mis en présence de femelles fertiles. Le nombre de femelles gestantes, le nombre total de rats par groupe et le nombre de rats par portée ont été rapportés. L'administration de l'extrait n'a pas eu d'effet sur le poids corporel des rats mâles. Les poids relatifs des testicules, épидидymes et vésicules séminales étaient plus faibles dans les deux groupes traités que dans le groupe témoin, de manière dose-dépendante. Dans les deux groupes traités, le nombre de spermatozoïdes était plus faible dans le groupe recevant 50 mg/kg p.c. que dans le groupe témoin. L'analyse histopathologique a révélé que la spermatogenèse avait cessé dans les groupes traités. Les taux de testostérone et de FSH étaient plus bas dans le groupe recevant 50 mg/kg, mais pas dans le groupe recevant 25 mg/kg, comparativement au groupe témoin. L'administration de l'extrait n'a pas eu d'influence sur les taux de LH. Les 12 femelles (100 %) accouplées avec des mâles dans le groupe témoin sont toutes devenues gestantes comparativement aux 8 femelles (67 %) accouplées avec des mâles du groupe recevant 25 mg/kg et 4 femelles (29 %) accouplées avec des mâles du groupe recevant 50 mg/kg.

3.5.6.4. Fruit

L'administration pendant 60 jours d'un extrait éthanolique 50 % de fruits de *Withania somnifera* (50 mg/kg p.c./jour) à des rats mâles a induit une diminution du poids des testicules et des vésicules séminales ainsi que du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité (Mali, Chouhan, et Chaudhary 2008). Les auteurs ont également constaté des lésions histopathologiques dans les zones testiculaires importantes pour une spermatogenèse normale.

3.5.7. Etude des effets perturbateurs endocriniens

3.5.7.1. Effets sur les hormones sexuelles

Une étude a évalué les effets de la racine de *Withania somnifera* sur les hormones sexuelles plasmatiques chez le rat Wistar mâle sain ou rendu diabétique par l'administration de streptozotocine (Kiasalari, Khalili, et Aghaei, 2009). La racine séchée a été ajoutée à la ration alimentaire (6,25 %), durant 4 semaines. Les auteurs ont constaté une diminution du taux de FSH dans le sérum des rats recevant *Withania somnifera* comparativement au groupe témoin. Les taux de progestérone, de testostérone et de LH étaient plus élevés chez les rats mâles (diabétiques ou non) recevant *Withania somnifera* par rapport au groupe témoin, tandis que le taux d'œstrogènes est resté inchangé dans les différents groupes.

Une autre étude a évalué les effets de l'administration par voie orale pendant 6 jours d'un extrait aqueux de feuilles de *Withania somnifera* (470 mg/kg p.c./j) sur les taux d'hormones sexuelles et les ovaires de rats Wistar femelles âgés de 17 ou de 25 jours en début d'étude (c'est-à-dire n'ayant pas atteint leur maturité sexuelle) (Al-Qarawi *et al.* 2000). A la fin du traitement, les femelles les plus jeunes traitées par *Withania somnifera* avaient un poids plus élevé que celles du groupe témoin (40,5 g contre 28,5 g), tandis que le poids des ovaires et la concentration plasmatique de LH et de FSH n'étaient pas modifiées. Chez les femelles traitées à partir du jour 25, le poids relatif des ovaires était plus élevé que dans le groupe témoin (118 mg contre 78 mg) et la concentration plasmatique de FSH était également plus élevée (17,8 UI/l contre 13,9 UI/l). Les taux de LH ne différaient pas entre les groupes. Les auteurs ont indiqué que l'augmentation du poids des ovaires observée chez les animaux traités les plus âgés serait due au développement folliculaire qui est un signe de maturation sexuelle précoce.

3.5.7.2. Effets sur les hormones thyroïdiennes

Un extrait aqueux de racine de *Withania somnifera* (DER 5 :1, teneur en withanolides totaux de 1,75 %) a été administré par voie orale (1,4 g/kg p.c./j) pendant 20 jours à des souris albinos Swiss femelles et mâles (n = 10) (Panda et Kar 1998; 1999). Les auteurs ne rapportent aucun effet du traitement sur le poids corporel des animaux en fin d'étude. Chez les femelles traitées, une augmentation de la concentration plasmatique de la thyroxine (tétra-iodothyronine, T4) a été observée comparativement au groupe témoin. En revanche, aucun effet sur la tri-iodothyronine (T3) n'a été constaté. Chez les mâles, l'extrait a entraîné une augmentation des taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3 comparativement au groupe témoin.

Après induction d'une hypothyroïdie chez des rats mâles par administration de propyl-thio-uracile par l'eau de boisson pendant 6 semaines, les animaux ont été répartis en trois groupes : un groupe témoin positif (n = 10), un groupe recevant de la T4 (n = 10) et un groupe recevant oralement un extrait méthanol/eau de racine de *Withania somnifera* (500 mg/kg p.c./j) (n = 10) (Abdel-Wahhab *et al.* 2019). Par ailleurs, des rats au métabolisme normal, n'ayant pas reçu de propyl-thio-uracile, ont été répartis dans un groupe témoin négatif (n = 10) et un groupe qui recevait par voie orale l'extrait de *Withania somnifera* (500 mg/kg p.c./j) (n = 10). La concentration plasmatique de TSH (*Thyreo Stimulating Hormone*) était plus faible, les concentrations de T3 totale, T4 totale et T4 libre étaient plus élevées chez les rats avec hypothyroïdie traités par l'extrait de *Withania somnifera* par rapport aux valeurs des témoins négatifs. L'administration de l'extrait n'induisait aucune modification des concentrations en TSH, en T3 et en T4 libres et totales chez les rats normaux (non traités à la propyl-thio-uracile).

3.5.8. Etudes de neurotoxicité

La DTU rapporte deux études de neurotoxicité retrouvées dans la littérature (DTU 2020).

In vitro, un extrait méthanolique de racine de *Withania somnifera* a montré un effet inhibiteur de l'activité de l'acétylcholinestérase important (76 % à 100 µg/mL) (Vinutha *et al.* 2007).

Une seconde étude, menée chez le rat mâle Wistar, a mis en évidence les effets inhibiteurs dose-dépendants d'un extrait aqueux et d'un extrait méthanolique de racine de *Withania somnifera* administré par voie orale pendant 10 jours, parallèlement à des injections de scopolamine, sur l'activité de l'acétylcholinestérase dans différentes zones du cerveau (notamment cortex cérébral et cervelet) (Visweswari, Christopher, et Rajendra 2014).

3.5.9. Etude *in silico*

Les prédictions ADME et toxicologiques de constituants de la racine de *Withania somnifera* ont été réalisées grâce au logiciel admetSAR (Modi *et al.* 2022). Les molécules étudiées étaient les suivantes : withanoside IV, withanoside V, withaférine A, 12-désoxywithastramonolide, withanone, withanolide A et withanolide B. Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- les withanosides et withanolides seraient des substrats du CYP3A4 mais ils seraient dépourvus de capacité inhibitrice des CYP450 1A2, 2C9, 2D6, 2C19 et 3A4 ;
- aucun des composés n'inhiberait la glycoprotéine-P et ne serait cancérigène ;
- l'ensemble des composés seraient négatifs pour le test d'Ames (test de mutagénicité), sauf la withaférine-A et la withanolide A.

3.6. Statuts et usages de *Withania somnifera*

3.6.1. Usage traditionnel

Le nom commun vient du sanskrit *ashwagandha*, c'est-à-dire *ashwa* pour cheval, et *gandha* pour odeur. Il évoquerait ainsi l'endurance du cheval.³³ C'est une plante médicinale traditionnellement utilisée dans de nombreuses communautés et groupes ethniques en Inde, au Pakistan et au Bangladesh.

La racine séchée et la plante entière sont largement utilisées dans les systèmes de médecine traditionnelle ayurvédique, Siddha, Sowa-Rigpa et Unani. Ces parties de la plante sont présentes, le plus souvent, en association avec d'autres plantes, dans plus de deux cents formulations commerciales utilisées en médecine ayurvédique, Unani et Siddha, avec des indications très variées : hypertension, stress, diabète, asthme, cancer... (Paul *et al.* 2021). Notamment, la racine de *Withania somnifera* est traditionnellement connue pour présenter des propriétés abortives (OMS 2009).

3.6.2. Statut et usage médicinal de *Withania somnifera*

La racine de *Withania somnifera* est décrite dans plusieurs référentiels normatifs pharmaceutiques : la Pharmacopée britannique, la Pharmacopée indienne et la Pharmacopée ayurvédique (*British Pharmacopoeia*, 2012 ; *Indian Pharmacopoeia*, 2012 ; *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India*, 1989) (voir partie 3.3).

La racine (*Radix Withaniae*) a également fait l'objet d'une monographie de l'OMS pour son utilisation médicinale, étayée par des données cliniques dans la prise en charge du stress (OMS, 2009). Selon l'OMS et une monographie publiée dans *Alternative Medicine Review*, les apports journaliers pour un usage médicinal sont les suivants : 3 à 6 g de racine séchée (OMS, 2009), 300 à 500 mg d'un extrait standardisé avec 1,5 % de withanolides ou 6 à 12 ml d'un extrait liquide dilué (1:2) (AMR,2004). L'OMS considère que la racine peut induire des effets indésirables tels que nausées, vomissements et diarrhées. Elle est également contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement compte tenu du manque de données sur son innocuité et la présence d'informations sur son utilisation en médecine traditionnelle comme abortif.

Pour sa part, l'Agence européenne du médicament a considéré, en 2013, que les conditions lui permettant de rédiger une monographie sur la racine de *Withania somnifera* n'étaient pas remplies et qu'en conséquence, la racine ne pouvait pas être évaluée ni admise dans l'UE dans des médicaments traditionnels à base de plantes. Cette situation découle d'une part, du manque d'informations permettant de décrire une préparation adéquate (spécifications insuffisantes en regard de ce qui est exigé pour un médicament) et d'autre part, de l'impossibilité de trouver des informations sur son utilisation médicale depuis 30 ans, dont au moins 15 ans dans l'UE (EMA, 2013).

3.6.3. Statut et usage de *Withania somnifera* dans les compléments alimentaires

Selon l'*American Botanical Council*, les compléments alimentaires contenant des préparations à base de *Withania somnifera* sont largement employées aux Etats-Unis, avec un essor important de leurs utilisations au cours des dix dernières années³⁴.

³³ Les termes peuvent être pris au pied de la lettre ou être interprétés comme signifiant que l'ashwagandha procure la force, le caractère et l'endurance d'un cheval.

³⁴ *Withania somnifera* se classent au 7^e rang des ventes dans le circuit de l'agriculture biologique et au 34^e rang dans le marché grand public aux Etats-Unis. Dans le canal grand public à points de vente multiples, les ventes ont

La racine, la poudre de racine et l'extrait sec de racines (obtenu avec le méthanol, l'éthanol, l'eau ou le mélange de ces solvants) de *Withania somnifera* disposent de monographies dans le *Dietary Supplements Compendium* de l'USP et à l'USP-NF (*United States Pharmacopeia - National Formulary*), avec un titre minimal en withanolides totaux (voie partie 3.3.3). Ces documents peuvent s'appliquer dans le domaine des compléments alimentaires (USP-NF 2019).

Toutefois, *Withania somnifera* n'est pas répertoriée aux États-Unis comme étant « généralement reconnue comme sûre » (FDA GRAS) dans le *Code of Federal Regulations* (CFR) pour toute utilisation dans les produits alimentaires conventionnels et n'apparaît pas dans la base de données *GRAS Notice Inventory de la FDA*.

Dans l'UE, l'espèce *Withania somnifera* n'est pas soumise au règlement sur les nouveaux aliments, car la plante se trouvait sur le marché en tant qu'aliment ou ingrédient alimentaire avant mai 1997. Il n'y a pas de spécifications connues la concernant en tant qu'aliment en Europe, la racine étant connue pour être utilisée essentiellement pour la production de tisanes et de compléments alimentaires principalement à visée adaptogène (vitalité, anti-stress, performances...).

Les demandes d'autorisation d'allégation de santé pour *Withania somnifera* figurent parmi les 1548 demandes relatives à des plantes ou parties de plante mises en attente, jusqu'à ce que la Commission européenne apporte des clarifications sur les critères d'évaluation à mettre en œuvre pour ce type de denrée. Les demandes d'allégation de santé relatives à *Withania somnifera* concernent le stress, la santé mentale et le sommeil (ID 2183, 3251, 3657, 4194), la santé cardiovasculaire (ID 2503), l'énergie et la vitalité (ID 4195), la santé respiratoire (ID 4196), le rajeunissement (ID 4197), la reproduction (ID 4198), la peau (ID 4199) et l'activité antioxydante (ID 4507). A ce jour, aucune de ces allégations n'a été validée scientifiquement.

Withania somnifera figure sur la liste française des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires, sans recommandations sanitaires particulières (DGCCRF, 2019).

3.7. Qualité et risque d'adultération

Des études sur la qualité des plantes médicinales ayurvédiques rapportent que *Withania somnifera* pouvait être adultérée ou substituée par *Polygonatum verticillatum* (L.) All., le sceau-de-Salomon verticillé dont les racines contiennent des saponosides stéroïdiques (Neetika, Vikas, et Smita 2015).

La demande élevée au niveau mondial pour des produits de santé à base de racine de *Withania somnifera* a entraîné une forte augmentation de leur prix, comparativement aux parties aériennes, moins coûteuses mais contenant également des withanolides. Il est possible de collecter de grandes quantités de parties aériennes en un temps relativement court et d'en faire des extraits à moindre coût de production que les extraits issus de racines authentiques. Une étude a analysé dix échantillons commerciaux étiquetés comme "dérivés de racine", obtenus auprès de vendeurs et de fabricants d'ingrédients en Inde, en recherchant la présence d'hétérosides de flavonols, des marqueurs de l'adultération par des parties aériennes (Mundkinajeddu *et al.* 2014). L'étude a montré que huit des dix produits étaient adultérés avec des parties aériennes.

augmenté de 185 % entre décembre 1999 et décembre 2020. En ce qui concerne les ventes sur internet, 97 % des compléments alimentaires de *Withania somnifera* sont des préparations à base des racines (Smith *et al.*, 2020 et 2021).

Une autre étude portant sur l'identité et la qualité de vingt-huit échantillons commerciaux de racines entières de *Withania somnifera* dans l'État indien du Kerala n'a mis en évidence aucune preuve d'adultération (Shalini, Eapen, et Deepa 2017). Les auteurs ont toutefois signalé la présence fréquente de moisissures à la surface des racines. Des traces d'alcaloïdes puriques, indoliques et isoquinoléiques ont été retrouvés dans des échantillons de matières premières de *Withania somnifera* et dans des compléments alimentaires dérivés, suggérant la présence possible d'autres plantes dans les lots étudiés (Filipiak-Szok *et al.* 2017; Filipiak-Szok, Kurzawa, et Szłyk 2018). Les substitutions par d'autres plantes semblent assez fréquentes (Amritha, Bhooma, et Parani 2020).

3.8. Effets indésirables liés à la consommation de *Withania somnifera*

3.8.1. Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création de la nutrivigilance en 2009 jusqu'au mois de septembre 2023, l'Anses a reçu 8 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*. Parmi ces 8 déclarations, 6 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité reposant sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 10 juillet 2019 par le groupe de travail « Nutrivigilance » (Anses 2019) . Les déclarations d'imputabilité « très vraisemblable, vraisemblable, possible et douteuse » sont présentées dans le tableau 4. Les autres cas sont d'imputabilité exclue ou ne sont pas suffisamment documentés pour être analysés.

3.8.1.1. Synthèse générale des cas de nutrivigilance

■ Nature des effets indésirables, imputabilité et sévérité

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la figure 9 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables)³⁵.

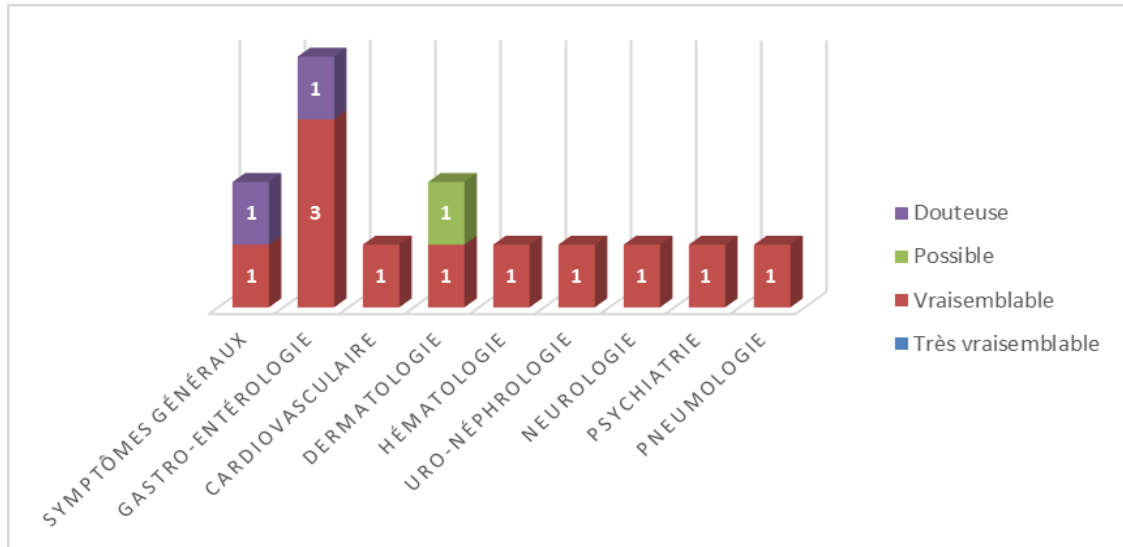


Figure 9 : Répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour les compléments alimentaires contenant du *Withania somnifera* en fonction de leur type et de leur imputabilité (cas analysables)

Pour les cas analysables, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement des effets d'origine gastroentérologique (diarrhée, vomissements) et des symptômes généraux (somnolence) ou des manifestations cutanées. L'imputabilité des compléments alimentaires consommés est majoritairement vraisemblable (4 cas).

La sévérité³⁶ des effets indésirables est de niveau 1 (3 cas), de niveau 2 (2 cas) et de niveau 3 (1 cas, sans menace du pronostic vital). Aucun cas ne présente une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital. Aucun décès n'a été rapporté.

La répartition de ces cas en fonction de l'imputabilité et de la sévérité est présentée dans la figure 10.

³⁵ Les symptômes généraux regroupent les effets indésirables non spécifiques d'un organe tels que les céphalées, les vertiges...

³⁶ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance varie du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

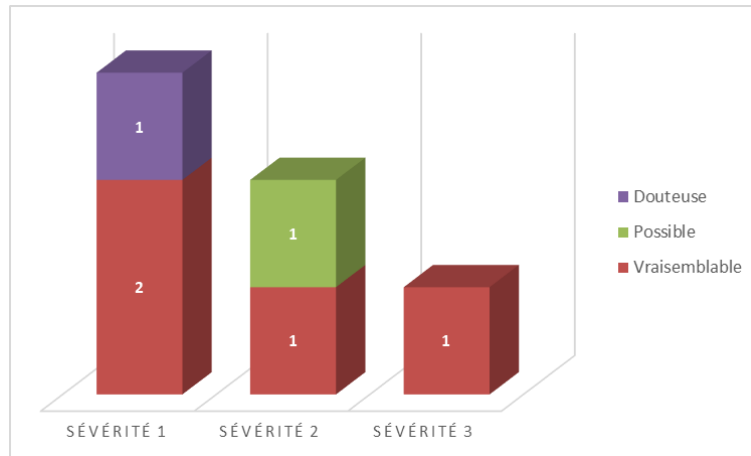


Figure 10 : Répartition des cas analysables de nutrivi-gilance en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité

■ **Caractéristiques des consommateurs ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable**

Les six consommateurs (cinq femmes et un homme) sont âgés de 43 à 68 ans. Quatre d'entre eux présentent des antécédents médicaux ou une maladie concomitante et consomment au moins un médicament ou un autre complément alimentaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Cas de nutrivi-gilance impliquant des compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*

Numéro du cas	Nom du produit	Sexe et âge du consommateur	Effets indésirables Délai d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité	Imputabilité intrinsèque	Commentaires
2011-073	Animal Cuts	♂, 52 ans	Tachycardie, polypnée, tremblement et trouble anxieux 6 gélules	2	Vraisemblable	
2021-344	Ashwagandha Now Foods	♀, 68 ans	Eruption cutanée, hépatite aiguë 10 j 2 gélules/j	3	Vraisemblable	Notion de prise occasionnelle de bromazé-pam depuis plusieurs années. Utilisation associée de progesté-rone crème, sélénium synergy, vitamine C, vitamine D, magnésium, Vitamine B-50®, vitamines D3 et K2

						ainsi que des extraits de <i>Ginkgo biloba</i> , des huiles essentielles de basilic, menthe, cyprès, sauge, arbre à thé ³⁷ .
2022-160	Forteflex Max articulations	♀, 62 ans	Eruption cutanée et prurit 3 j 2 comprimés/j	2	Possible	Traitement par L-thyroxine
2022-206	Ashwagandha VIT'ALL+	♀, 43 ans	Dyspnée, diarrhées, somnolence 30 à 70 min après la prise 1 gélule, un jour	1	Vraisemblable	
2022-419	Phytalessence	♀, 47 ans	Asthénie, cervicalgie, diarrhée, malaise et vomissements 3 mois 1 gélule/j	1	Douteux	Antécédents d'hypothyroïdie. Consommation associée de chlorelle.
2023-233	Arkogélules Ashwagandha	♀, 63 ans	Douleurs abdominales, vomissements, hématurie macroscopique, insuffisance rénale Une semaine 2 gélules/j	1	Vraisemblable	Antécédents : asthme et kyste thyroïdien. Traitement par lbesartan, hydrochlorothiazide et pantoprazole

3.8.1.2. Cas de nutriviigilance issus de la toxicovigilance

Une demande a été effectuée auprès des centres antipoison et de toxicovigilance afin d'extraire du Sicap³⁸ les cas impliquant *Withania somnifera*. Cette extraction a permis d'identifier 10 cas entre 2005 et fin 2021. Parmi ces 10 cas, 1 cas sort du périmètre de la nutriviigilance et 1 cas était déjà enregistré dans la base de données de nutriviigilance. Sur les 8 cas restants, 5 d'entre eux n'étaient pas analysables et 3 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail « Nutriviigilance ». Ces déclarations sont présentées dans le tableau 5.

³⁷ Espèces, organes producteurs et chimiotypes non précisés.

³⁸ Système d'information des centres antipoison

Tableau 5 : Cas de nutrivigilance impliquant des compléments alimentaires contenant *Withania somnifera* transmis par la toxicovigilance

Nom du produit	Sexe et âge du consommateur	Effets indésirables Délai d'apparition Dose ingéré par jour	Sévérité	Commentaires
Ethnoscience ashwagandha 5 g	♀, 24 ans	Asthénie, constipation / diarrhée, douleur d'un membre, irritabilité, perte de cheveux, vertige 3 mois 5g/j depuis 3 mois	1	Antécédents : suspicions d'exposition professionnelle aux métaux lourds
Messeghe Ashwagandha bio, 325 mg	♀, 77 ans	Odeur anormale des urines 10 j 1 gélule par jour	1	
Ethnoscience ashwagandha	♂, 33 ans	Diarrhée, vomissement 1 j 1 cuillère à café	1	Allergie à la pénicilline.

3.8.1.3. Cas issus de la pharmacovigilance

L'ANSM a été sollicitée en septembre 2023 afin d'obtenir des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant *Withania somnifera* ou de la plante dans un cadre pharmaceutique. Aucune spécialité pharmaceutique à base de plantes ou homéopathique n'est autorisée. Aucun cas de pharmacovigilance n'a été retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance.

3.8.2. Cas recueillis par les vigilances étrangères

3.8.2.1. Organisation mondiale de la santé

La base de données Vigiaccess³⁹ a été consultée et rapporte 73 cas d'effets indésirables associés à la consommation de *Withania somnifera*. Les effets les plus souvent rapportés sont d'ordre gastro-intestinal (diarrhées, vomissements), des symptômes généraux (malaise, fatigue, maux de tête), des effets hépatiques (jaunisses), psychiatriques (anxiété) et dermatologiques (prurit).

3.8.2.2. En Europe

En mai 2021, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*.

Les pays suivants indiquent ne pas avoir reçu de signalements d'effets indésirables avec ce type de produits : Allemagne, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Espagne, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Suisse.

La Suède rapporte quatre cas de suspicions d'effets indésirables (sphère gastrique et hépatique) survenus après la prise de compléments alimentaires contenant *Withania*

³⁹ Vigiaccess, WHO : <https://www.vigiaccess.org/>

somnifera en indiquant qu'aucune évaluation de lien de cause à effet entre la prise du produit incriminé et l'apparition des effets indésirables n'a été réalisée.

La Pologne a publié en 2020 des recommandations sur l'utilisation de *Withania somnifera* dans les compléments alimentaires. Les conditions d'utilisation, chez les adultes (hors femmes enceintes ou allaitantes), de compléments alimentaires contenant la plante sont définies : la quantité de racines doit être inférieure à 3 g par 24 h et la teneur en withanolides dans la portion journalière recommandée du produit ne doit pas excéder 10 mg. Le responsable de la mise sur le marché de la denrée alimentaire devrait joindre une spécification attestant de la quantité de withanolides par portion recommandée dans le cadre d'une consommation journalière. Les avertissements suivants doivent être mis en avant : le produit ne doit pas être consommé en cas de prise de médicaments sédatifs, somnifères ou antiépileptiques ; ne pas utiliser chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes.

La DTU (Danemark) a également réalisé une évaluation des risques indiquant que la consommation de racines ou d'extraits de racines *Withania somnifera* peut entraîner des effets indésirables et qu'il n'est pas possible de déterminer un seuil de consommation de cette plante en dessous duquel il n'y aurait pas de risque (DTU 2020). Le Danemark considère sur la base de ce rapport que la plante ne devrait pas être utilisée dans les denrées alimentaires.

Le BfR (Allemagne) a réalisé une évaluation des risques liés à l'utilisation de *Withania somnifera* et recommande d'inscrire la racine sur la liste C de l'annexe III du règlement (CE) n°1925/2006 (Bundesinstitut für Risikobewertung et al. 2012).

Le RIVM (Pays-Bas) a récemment publié un rapport d'évaluation des risques liés à la consommation de *Withania somnifera*, dans lequel il indique que cette plante pourrait induire des atteintes hépatiques, une thyrotoxicose et une altération des fonctions surrénaliennes chez des personnes sensibles. Par ailleurs, il n'écarte pas le risque abortif. Il recommande à l'ensemble de la population et notamment aux femmes enceintes de s'abstenir de toute consommation de produits contenant *Withania somnifera* que ce soit sous forme de compléments alimentaires ou d'infusions (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2024).

3.8.2.3. Canada

Les données recensées sur Canada Vigilance pour la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 mai 2023 (dernière date de mise en ligne des cas) font état de 150 déclarations enregistrées impliquant au moins un produit contenant *Withania somnifera*. Les effets indésirables majoritairement rapportés sont des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, nausées), des symptômes généraux (asthénie, fièvre, fatigue, malaise), des modifications de facteurs biologiques (bilan hormonal, immunitaire, sanguin modifié), des troubles dermatologiques (rash, prurit), des symptômes neurologiques (céphalées, sensation de vertige).

3.8.2.4. Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les données ont été recherchées le 18 septembre 2023, dans la base de données FDA-Medwatch. Pour les ingrédients « *Withania somnifera* » et « Ashwaghandha », 29 déclarations ont été rapportées. Des symptômes généraux (interactions médicamenteuses, malaises), des troubles hépatobiliaires (lésions hépatiques, anomalies biologiques de la fonction hépatique, cholestase) et des troubles psychiatriques (anxiété, crise de panique, mauvaise qualité de sommeil) sont les effets indésirables les plus souvent rapportés.

Pour l'ensemble des déclarations issues des vigilances canadienne et américaine, *Withania somnifera* était systématiquement associée à d'autres ingrédients ou à des médicaments.

3.8.3. Effets indésirables et effets endocriniens rapportés dans les études et cas cliniques chez l'Homme

3.8.3.1. Etudes cliniques portant sur *Withania somnifera*

a) Evaluation de la sécurité d'emploi :

Une étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo (n = 40), menée chez des sujets sains, a étudié l'administration de 300 mg d'un extrait de racine de *Withania somnifera* (n = 40), deux fois par jour, par voie orale, pendant 8 semaines (extrait fourni gratuitement par Ixoreal Biomed Inc, Los Angeles, Etats-Unis) (Verma *et al.* 2021). Aucune anomalie ou changement n'a été observé dans les paramètres hématologiques et biochimiques, y compris dans le profil hormonal thyroïdien, dans les deux groupes. Aucun effet indésirable n'a été signalé par les participants à l'étude.

Dans un essai de phase 1, la sécurité d'un extrait standardisé de racine de *Withania somnifera*, contenant 4,5 % de withaférine A, a été évaluée chez des patients atteints d'ostéosarcome de haut grade à un stade avancé (n = 13) (Pires *et al.* 2020). Les cohortes d'escalade de doses comprenaient 72, 108, 144 et 216 mg de withaférine A, administrées en deux à quatre doses fractionnées par jour. Chaque gélule contenait 400 mg d'extrait (18 mg de withaférine A). Trois patients ont été recrutés dans chaque cohorte et le dernier patient était observé pendant au moins 30 jours pour détecter toute toxicité avant de passer à une cohorte supérieure. L'évaluation de l'innocuité comprenait un examen clinique, un historique détaillé des événements indésirables, des tests de la fonction rénale et des tests complets de la fonction hépatique. La version 3.0 du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* a été utilisée pour la notation des effets indésirables. Onze effets indésirables de grade 1 ou 2 ont été observés, mais aucun événement indésirable de grade 3 ou 4. Des élévations des enzymes hépatiques (5/11) et des éruptions cutanées (2/11) comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents. Les autres effets indésirables rapportés sont les suivants : fatigue, fièvre, œdème et diarrhée (1 seul cas pour chaque effet).

b) Evaluation clinique des effets sur les hormones sexuelles et la fertilité :

Une étude clinique en double aveugle contrôlée par placebo (n = 57), a étudié l'effet de l'administration d'un extrait de racine de *Withania somnifera* (600 mg/jour) sur une durée de 8 semaines chez des hommes pratiquant de l'entraînement de résistance (Wankhede *et al.* 2015). L'extrait a induit une augmentation du taux plasmatique de testostérone, du début à la fin de l'étude dans le groupe qui recevait *Withania somnifera*, comparativement au groupe placebo. Les effets indésirables ne sont pas rapportés en détails dans cette étude.

Une deuxième étude en double aveugle croisée, contrôlée par placebo (n = 43) portant sur un extrait standardisé à 35 % en glucowithanolides de racines et de feuilles (étude financée et extrait fourni par Arjuna Natural Ltd.), a évalué l'effet de l'extrait (21 mg de glucowithanolides/j) administré oralement avec du lait pendant 8 semaines chez des hommes en surpoids sans autre pathologie (Lopresti, Drummond, et Smith 2019). Les résultats montrent une augmentation du taux de DHEA-S et de testostérone dans les échantillons de salive des

hommes recevant l'extrait, comparativement à ceux qui prenaient le placebo. Aucune information n'est apportée sur d'éventuels effets indésirables.

Trois autres études ont évalué les effets de la racine séchée de *Withania somnifera* pulvérisée (5 g/j) administrée pendant 3 mois à des hommes en bonne santé souffrant de stérilité (Mahdi *et al.* 2011; Ahmad *et al.* 2010; A. Gupta *et al.* 2013). L'administration de la racine a induit une hausse des concentrations en testostérone et en LH chez les sujets traités. Les auteurs n'indiquent pas si des informations sur les effets indésirables ont été recueillies.

Une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (n = 46) a évalué l'effet d'un extrait commercial de racine de *Withania somnifera* contenant une teneur supérieure à 5 % de withanolides (675 mg/personne/jour) administré oralement pendant 90 jours chez des hommes stériles présentant une oligospermie (Ambiye *et al.* 2013). Dans le groupe traité, la concentration plasmatique de testostérone a augmenté de 17 % et celle de LH de 34 % par rapport aux concentrations mesurées avant l'administration de l'extrait. La différence par rapport au groupe contrôle n'est pas rapportée. Les auteurs précisent qu'ils ont enregistré les effets indésirables sans toutefois fournir de précisions sur les symptômes observés.

c) Evaluation clinique des effets sur la thyroïde :

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo (n = 50) chez des personnes souffrant d'hypothyroïdie a montré que la prise orale pendant 8 semaines d'un extrait aqueux de racine de *Withania somnifera* (600 mg/j) a entraîné des changements dans les concentrations plasmatiques de TSH, T3 et T4 dans le groupe traité, tendant vers leur normalisation (A. K. Sharma, Basu, et Singh 2018). Le groupe traité n'a pas présenté plus d'effets indésirables que le groupe témoin.

Une étude randomisée de l'effet d'un extrait aqueux standardisé à 8 % de withanolides (Sensoril®) administré oralement (500 mg/personne/j) a été menée pendant 8 semaines chez des patients souffrant de troubles bipolaires (n = 60) (Gannon, Forrest, et Roy Chengappa 2014). Les auteurs, ayant pris connaissance des effets sur la glande thyroïde dans les essais chez l'animal et du signalement d'un cas de thyrotoxicose induite par *Withania somnifera* (Van der Hooff *et al.* 2005), ont complété l'étude par une analyse rétrospective. Ils ont ainsi étudié plus en détail les taux de TSH, T4 libre et T3 plasmatiques avant le début et à la fin de l'étude. En fin d'étude, seuls 16,7 % des sujets ont présenté des indices thyroïdiens anormaux. Ces analyses n'ayant pas été planifiées dans la démarche initiale, il n'y avait pas eu de sous-stratification pour l'affectation du traitement en fonction de l'état de la thyroïde. Un nombre inégal de sujets a donc reçu l'extrait ou le placebo (3 sujets ayant reçu l'extrait présentaient une anomalie thyroïdienne contre 7 dans le groupe placebo). Malgré ces limites, les auteurs estiment que les changements notés dans les indices thyroïdiens au cours de l'étude de 8 semaines suggèrent que l'extrait peut augmenter les concentrations de thyroxine chez les personnes exposées à la racine de *Withania somnifera*, et qu'il faut être vigilant quant à la survenue d'une hyperthyroïdie.

d) Autres études cliniques utilisant la racine de *Withania somnifera* :

Les autres études cliniques en monothérapie sont synthétisées dans le tableau 6, avec les principaux effets indésirables mis en évidence dans les groupes exposés, quand ils ont été recueillis et rapportés par les auteurs dans leur publication.

Tableau 6 : Principaux essais cliniques (hors essais ciblant les hormones sexuelles, la fertilité, les hormones thyroïdiennes) utilisant des extraits ou la racine pulvérisée de *Withania somnifera*

Indication	Effets indésirables mis en évidence dans le groupe exposé et effets observés	Type d'essai Nombre total de patients	Dose Durée d'administration	Références
Schizophrénie	Somnolence (21 %), inconfort épigastrique (9 %), bouche sèche (6 %), hyperactivité (6 %), rash (6 %) et gain de poids (6 %) Effets modérés sur anxiété et dépression	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. n = 66	Extrait de racine standardisé 1g/j 12 semaines	(Gannon <i>et al.</i> 2019)
Schizophrénie	Effets indésirables modérés et transitoires : Somnolence, selles molles, inconfort épigastrique, dyspepsie, bouche sèche, nausée, hyperactivité, maux de tête, éruption cutanée et prise de poids ↘ concentrations sanguines protéine C réactive et S100B	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 66	Extrait de racine standardisé 1g/j 12 semaines	(Chengappa <i>et al.</i> 2018)
Schizophrénie	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 30	Extrait de racine standardisé 400 mg, 3x/j 1 mois	(Agnihotri <i>et al.</i> 2013)
Troubles obsessionnels compulsifs	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 30	Extrait de racine standardisé 400 mg, 3x/j 1 mois	(Jahanbakhsh <i>et al.</i> 2016)
Stress chronique Anxiété Insomnie	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 60	Extrait de racine standardisé 300 mg, 2x/j 10 semaines	(Langade <i>et al.</i> 2019)
Stress chronique Anxiété Insomnie	Vertiges légers et transitoires, lourdeur de la tête, vision floue et/ou hyperacidité signalés par 2 patients ↘ indice de masse corporelle	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 52	Extrait aqueux de racine standardisé 300 mg, 2x/j 8 semaines	(Choudhary, Bhattacharyya, et Joshi 2017)

Stress Anxiété Insomnie	chronique	Congestion nasale, constipation, toux, somnolence et baisse d'appétit ↳ concentration sérique de cortisol	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 64	Extrait de racine standardisé 300 mg, 2x/j 60 jours	(Chandrasekhar, Kapoor, et Anishetty 2012)
Stress Anxiété Insomnie	chronique	Pas d'anomalies dans les tests hématologiques et biochimiques ↳ cholestérol total & LDL cholestérol	Prospective, doses croissantes n = 18	Extrait aqueux de racine 750 mg/j × 10 j, 1000 mg/j × 10 j 1250 mg/j × 10 j	(Raut <i>et al.</i> 2012)
Stress Anxiété Insomnie	chronique	Aucun effet indésirable rapporté par les participants ↳ cortisol sérique	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 58	Extrait de racine standardisé 125 mg, 2x/j 300 mg, 2x/j 8 semaines	(Salve <i>et al.</i> 2019)
Stress Anxiété	chronique	Somnolence, tête lourde, migraine, fatigue, douleurs gastriques et sommeil réduit	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 39	Extrait éthanolique 250 mg/2x/j 6 semaines	(Andrade <i>et al.</i> 2000)
Insomnie		Fièvre, mal de tête, reflux acide, dermatite allergique	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 144	Extrait de racine et de feuille standardisé 120 mg/j 6 semaines	(Deshpande <i>et al.</i> 2020)
Mémoire et fonctions cognitives		Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 50	Extrait de racine standardisé 300 mg, 2x/j 8 semaines	(Choudhary, Bhattacharyya, et Bose 2017)
Mémoire et fonctions cognitives		Effets indésirables légers ou transitoires, comparables à ceux du groupe placebo	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 53	Extrait de racine standardisé 500 mg/j 8 semaines	(Chengappa <i>et al.</i> 2013)

Mémoire Fonctions cognitives	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 125	Extrait de racine standardisé 300 mg/j 90 jours	(Gopukumar <i>et al.</i> 2021)
Bien-être physique et psychique	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 50 (65-80 ans)	Extrait de racine standardisé 300 mg/2x/j 12 semaines	(Kelgane <i>et al.</i> 2020)
Arthropathies	Aucun effet indésirable signalé	Non contrôlé n = 77	Extrait éthanolique de racine 120 mg/j 6 semaines	(Bikshapathi' et Kumari' 2019)
Diabète de type II Hypercholestérolémie	Aucun effet indésirable signalé	Comparative n = 21	Racine pulvérisée 3 g /j 30 jours	(Andallu et Radhika 2000)
Dysfonction érectile	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en simple aveugle, contrôlé par placebo n = 95	Racine pulvérisée 500 mg, 3x/j 60 jours	(Mamidi et Thakar 2011)
Fonction sexuelle femme	Aucun effet indésirable signalé	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo n = 50	Extrait aqueux de racine standardisé 300 mg, 2x/j 8 semaines	(Dongre, Langade, et Bhattacharyya 2015)

Enfin, une méta-analyse, reposant sur cinq essais cliniques randomisés (n = 400), conclut à un effet faible des extraits de *Withania somnifera* en tant qu'hypnotique, notamment au-delà de 600 mg/j et de 8 semaines de consommation. L'article ne rapporte pas la nature des effets indésirables et mentionne seulement le fait que ceux-ci étaient mineurs (Cheah *et al.* 2021).

3.8.4. Cas cliniques rapportés dans la littérature

Les cas cliniques rapportés dans la littérature après une consommation de complément alimentaire contenant *Withania somnifera* ou une préparation de *Withania somnifera* sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Cas cliniques rapportés dans la littérature

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
Thyrotoxicose						
(Van der Hooft <i>et al.</i> 2005)	♀, 32 ans	Holisan ; Lelystad Extrait d'ashwaghanda Une gélule de 250 mg occasionnellement pendant 6 semaines puis 2 gélules/ ensuite	Plusieurs semaines Thyrotoxicose (symptômes : perte de poids en quelques semaines, tremblements, tachycardie, TSH basse, T4 libre élevée et thyroïde volumineuse et indolore)	Aucun antécédent médical et aucune consommation médicamenteuse	Guérison	Composition de l'extrait inconnu. Pays d'origine : Pays-Bas
(Kamal <i>et al.</i> 2022)	♀, 73 ans	Extrait d'ashwaghanda Posologie inconnue	2 ans Thyrotoxicose (symptômes : essoufflement, tremblements, douleurs thoraciques, impression de palpitation, fatigue, irritabilité, selles liquides et amincissement des cheveux, tachycardie supraventriculaire, TSH basse, T4 libre et T3 normales)	Antécédents d'hypothyroïdie ; Arrêt de la prise de levothyroxine par la patiente pour la remplacer par des extraits de racines d'ashwaghanda deux ans auparavant	Retour aux valeurs biologiques habituelles de l'hypothyroïdie	Composition et posologies de l'extrait inconnues. Pays d'origine : Etats-Unis
Atteintes cardiologiques						
(Dwivedi, Aggarwal, et Sharma 2011)	♂,60 ans ; ♂,55 ans	Pas d'information sur la forme et la dose	Durée de consommation inconnue Tachycardie ventriculaire	Information non disponible	Guérison	Composition du complément alimentaire et dose ingérée inconnue. Peu d'informations disponibles sur ces cas. Pays d'origine : Inde
(Coalter <i>et al.</i> 2021)	♂,38 ans	Compléments alimentaires à base d'ashwaghanda (pas d'information sur la forme et la dose)	2 semaines Fibrillations atriales	Aucun antécédent médical Aucun traitement médicamenteux	Inconnue	Composition du complément alimentaire et dose ingérée inconnue. Aucun bilan biologique n'a été rapporté. Les auteurs émettent comme seule hypothèse la possible présence d'atropine ou de composés similaires dans une plante de la famille des Solanaceae. Pays : Royaume-Uni

Avis de l'Anses
Saisine n° 2021-SA-0077

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
<u>Atteintes dermatologiques</u>						
(Sehgal <i>et al.</i> 2012)	♂, 28 ans	Prise de 5 à 10 g/j de racines <i>Withania somnifera</i>	10 jours Erythème pigmenté fixe Symptômes : brûlure et démangeaisons, décoloration de la peau et de la muqueuse du pénis	Aucun antécédent médical Aucun traitement médicamenteux	Guérison	Effet indésirable déjà apparu 6 mois auparavant en consommant la même plante Réintroduction positive : Un test de provocation médicamenteuse par voie orale a été réalisé (1 g de poudre de <i>Withania somnifera</i>) et réapparition des symptômes au même site
<u>Priapisme</u>						
(Chauhan <i>et al.</i> 2019)	♂, 42 ans	Prise d'ashwaghandha, Bpright, memon, zincovit et Megamind. « Multiples médications comprenant <i>Withania somnifera</i> » Forme et posologie non disponibles	Durée de consommation inconnue. Priapisme	Aucun antécédent médical Aucun traitement médicamenteux	Guérison	Pays d'origine : Inde
<u>Atteintes hépatiques</u>						
(Inagaki <i>et al.</i> 2017)	♂, 20 ans	Ashwaghandha, 2 à 3 fois la dose recommandée	Durée de consommation inconnue. Dysfonctionnement hépatique accompagné d'une hyperbilirubinémie. Lésions hépatiques (jaunisse et prurit)	Troubles anxieux, prise concomitante d'anxiolytiques (alprazolam, perospirone, lorazépam, quétiapine, escitalopram, bromazépam, tandospirone, lévomépromazine, propanolol, sulpiride et mosapride)	Guérison	Absence d'information sur la forme et la posologie utilisées Pays d'origine : Japon

Avis de l'Anses
Saisine n° 2021-SA-0077

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Björnsson <i>et al.</i> 2020)	♂, 21 ans ♂, 24 ans ♂, 45 ans ♀, 60 ans ♀, 61 ans	3 cas avec NOW® Ashwagandha (de 450 à 1350 mg par jour) 1 cas Nature's Way® 500 mg Ashwagandha 1 cas avec de l'ashwagandha de marque et à dose non précisées	Les symptômes apparaissent entre 2 à 12 semaines après la première prise de CA. Lésions hépatiques (symptômes : jaunisse, nausées, gênes et douleurs abdominales, léthargie, prurit) 3 patients avec un schéma mixte de lésions hépatiques et deux patients avec un schéma seulement cholestatique Un cas a nécessité une biopsie après un mois révélant une hépatite cholestatique aiguë avec inflammation légère à modérée et cholestase canaliculaire.	Pas d'information concernant les antécédents. 4 cas parmi les 5 prenaient au moins un autre complément alimentaire (Super Male Vitality, Spiruline, Chlorelle, Rhodiole et Cerenity)	Inconnue	Partie de plante et préparation non spécifiée. Dans un cas la rhodiole est indiquée comme un agent potentiellement responsable de l'effet indésirable avec l'ashwagandha. L'analyse chimique n'a pas retrouvé de composé toxique dans ces compléments alimentaires. Le rôle de <i>Withania somnifera</i> dans l'apparition des lésions hépatiques a été jugé par les auteurs, « certain » dans un cas, « très probable » dans deux cas, « probable » dans un cas et seulement possible pour le dernier cas. Pays d'origine : Islande et Etats-Unis
(Ireland <i>et al.</i> 2021)	♀, 39 ans	Une capsule pendant un ou deux jours d'un complément alimentaire contenant du basilic, de la biotine, un extrait de racine de <i>Withania somnifera</i> (154 mg d'extraits de racine de <i>Withania somnifera</i>)	Une semaine de prise Hépatite cholestatique aiguë sévère avec nécrose confluente (Symptômes : Jaunisse et nausées puis douleur au quadrant droit, léthargie et prurit)	Antécédents d'alcoolisme (arrêt depuis 3 mois après une consommation habituelle de 6 unités d'alcool/jour)	Inconnue	Examens sans stigmata de pathologie hépatique chronique Pays d'origine : Royaume-Unis
(Suryawanshi <i>et al.</i> 2023)	♀, 41 ans	Produit à base de <i>Withania somnifera</i> et progestérone conseillé par un naturopathe	Deux mois jusqu'à l'apparition de signes de fatigue, malaise et satiété précoce (arrêt et 4 jours plus tard à la clinique) Insuffisance hépatique aiguë (Symptôme : jaunisse, satiété précoce, fatigue, malaise) - Encéphalopathie hépatique de grade II (placée sous N-Acétylcystéine en IV) - Transplantation hépatique (l'explant a montré une nécrose submassive et panzonale principalement dans la zone 3)	Antécédents : cancer papillaire de la thyroïde avec thyroïdectomie. Pas d'antécédents familiaux de pathologie hépatique Traitements : lévothyroxine	Guérison	Nature du produit et dose inconnues. Pays d'origine : Etats-Unis

Avis de l'Anses
Saisine n° 2021-SA-0077

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Weber et Gerbes 2021)	♂, 40 ans	Ashwagandha NOW 450 mg, NOW Foods	20 jours Lésions hépatiques (Symptômes : prurit, jaunisse, élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie).	Aucun antécédent médical, IMC normal, pas de consommation excessive d'alcool.	Inconnue	Le patient prenait un autre complément alimentaire contenant un extrait de <i>Withania somnifera</i> (500 mg) pendant plus d'un an avant de passer au Ashwagandha NOW. Les auteurs indiquent que les lésions ont été attribuées au complément alimentaire après examens d'imagerie (score 6 selon la méthodologie d'évaluation de la causalité de Roussel Uclaf). Pays d'origine : Allemagne

3.9. Interactions de *Withania somnifera* avec les médicaments

Les interactions médicamenteuses peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables ou une perte d'efficacité du traitement. L'utilisation de manière conjointe de produits à base de plantes et des médicaments peut altérer significativement la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces derniers.

3.9.1. Interactions pharmacocinétiques⁴⁰

L'évaluation des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques liées à *Withania somnifera* a fait l'objet d'études aux résultats contrastés comme indiqué dans le tableau 8.

Tableau 8 : Interactions pharmacocinétiques avec *Withania somnifera*

Effet	Forme de <i>Withania somnifera</i>	Modèle	Référence
Pas d'inhibition des CYP3A	Extrait méthanolique de racine, et composés isolés (withaférine A, withanolide A et withanoside IV)	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques de rat et humains	(Savai 2013)
Pas d'inhibition des CYP3A (500 mg/kg)	Extrait méthanolique de racine	<i>In vivo</i> , rat Wistar femelle	(Savai 2013)
Pas d'interaction avec les CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4	Extrait méthanolique de racine	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques humains	(Savai <i>et al.</i> 2015b; 2015a)
Effet inhibiteur modéré sur les activités du CYP3A4	Extrait éthanolique (partie de plante non précisée)	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques de rat	(Sultana et Sultan 2018)
Inhibition du CYP2B6 par des extraits méthanoliques et à l'acétate d'éthyle ; Induction modérée du CYP3A4 par tous les extraits testés	Extraits méthanolique, éthanolique, aqueux, à l'acétate d'éthyle de racine	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques humains et lignée cellulaire HepG2	(S. Kumar, Bouic, et Rosenkranz 2021)
Diminution de la concentration plasmatique du ritonavir (administré à la dose de 30 mg/kg) après co-administration de racines	Racines pulvérisées	<i>In vivo</i> , rats Wistar	(Reddy <i>et al.</i> 2015)

⁴⁰ L'utilisation de manière conjointe de produits à base de plantes et de médicaments peut altérer la pharmacocinétique de ces derniers en provoquant une augmentation ou une diminution des concentrations sériques des deux substances selon qu'il y a induction ou inhibition de l'activité d'isoenzymes des monooxygénases à cytochrome P450 (CYP). Ces enzymes, des monooxygénases, localisées essentiellement dans le foie et dans l'intestin, sont les principales enzymes de phase I métabolisant les xénobiotiques en métabolites inactifs ou actifs. Les modulations pharmacocinétiques impliquent également la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux et dans une moindre mesure les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP), la glutathion-S-transférase (GST) et les uridine dinucléotide phosphate (UDP)-glucuronyltransférases.

de <i>Withania somnifera</i> (300 mg/kg)			
Aucune activité inhibitrice de la withanone (5 µg/mL) sur les CYP3A4 et CYP1A2	Withanone isolée	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques de rat et humains	(S. K. Singh <i>et al.</i> 2021)
Aucune activité inhibitrice sur les CYP3A4, CYP2C8 et CYP2D6	Extrait aqueux de racine	<i>In vitro</i> , microsomes hépatiques humains	(Kasarla <i>et al.</i> 2022)

3.9.2. Interactions pharmacodynamiques

De la même manière, des effets sont observés dans les études d'interactions pharmacodynamiques avec *Withania somnifera*, dont des potentiels effets GABAergiques (Candelario *et al.* 2015) et de possibles interactions avec des médicaments GABAergiques (Malhotra, Das, et Dhalla 1960; Gardner et McGuggin 2013; Kulkarni, Akula, et Dhir 2008; Mehta *et al.* 1991).

Dans la monographie OMS, il est indiqué que *Withania somnifera* peut potentialiser les effets des barbituriques et réduire les effets du diazépam et du clonazépam (OMS 2009).

Des interactions avec des antidiabétiques, des antithyroïdiens et des hormones thyroïdiennes par voie orale ont également été évoquées (Williamson, Driver, et Baxter 2013).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GT PLANTES ET DU CES NUTRITION HUMAINE :

Le GT Plantes et le CES Nutrition humaine 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. Le Danemark et l'Allemagne recommandent de ne pas utiliser de *Withania somnifera* dans les compléments alimentaires tandis que la Pologne impose une dose maximale dans l'utilisation de la racine de cette plante dans les compléments alimentaires.

Les principaux métabolites secondaires de *Withania somnifera* sont des lactones stéroïdiques, appelées withanolides, et des alcaloïdes pipéridiniques et tropaniques. Il existe une grande variabilité des teneurs en withanolides et en alcaloïdes dans les différents organes de la plante aussi bien qualitativement que quantitativement, ce qui rend difficile la mise en relation des métabolites secondaires avec les effets rapportés chez l'animal ou chez l'Homme. Plusieurs pharmacopées proposent des éléments de normalisation pour la racines ou les extraits de racines de *Withania somnifera*.

De plus, des cas d'adultération de compléments alimentaires censés contenir des racines (ou extraits de racine) de *Withania somnifera* par des feuilles de cette même plante (riches en alcaloïdes) ou par d'autres plantes ont été décrits dans la littérature. Dans ce contexte, un contrôle systématique et une qualification de la composition pour les parties de plantes utilisées dans la formulation des compléments alimentaires apparaît nécessaire.

Le GT et le CES soulignent que les résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* pour diverses préparations de *Withania somnifera* soulèvent des interrogations quant à la génotoxicité et des suspicions de potentiels effets perturbateurs endocriniens sur la fertilité ou le fonctionnement thyroïdien, d'atteintes hépatiques, cardiaques et au niveau du système nerveux central (effets hypnotiques). Les études ne précisent que très rarement la nature et la composition des extraits étudiés. Plus généralement, le peu d'études disponibles ne permet pas la mise en évidence d'effets critiques nécessaires pour établir une valeur toxicologique de référence ou de valeur toxicologique indicative pour *Withania somnifera*. Le GT et le CES recommandent donc que des études complémentaires soient réalisées afin de mieux caractériser la toxicité de *Withania somnifera*. Le GT et le CES estiment notamment qu'il est nécessaire de renforcer la surveillance des signes hépatotoxiques, thyroïdiens, cardiaques pour confirmer les signaux issus des publications internationales.

Plusieurs études *in vitro* mettent en avant de potentielles interactions médicamenteuses avec *Withania somnifera*. Le GT et le CES estiment que des études complémentaires sont également nécessaires pour caractériser le risque d'interactions médicamenteuses.

Les effets sédatifs (sommolence), mis en évidence dans des essais cliniques, conduisent le GT Plantes à déconseiller l'utilisation de *Withania somnifera* en cas de conduite de véhicules ou l'utilisation de machines et/ou en association avec des substances à action dépressive du système nerveux central.

Par ailleurs les études cliniques, de qualité très variable et non systématiquement réalisées sur la population générale, rapportent des effets endocriniens de *Withania somnifera* concernant les hormones thyroïdiennes et sexuelles.

En raison du manque de données démontrant l'innocuité de *Withania somnifera*, des effets indésirables observés chez l'animal et chez l'Homme (notamment des effets endocriniens de type thyrotoxicose) et d'un emploi traditionnel comme abortif, le GT Plantes et le CES Nutrition humaine déconseillent l'utilisation de cette plante chez :

- la femme enceinte ou allaitante ;
- la population de moins de 18 ans ;
- les personnes atteintes de troubles endocriniens (particulièrement les dysthyroïdies et l'hyperandrogénie) ;
- les personnes atteintes de troubles hépatiques ou cardiaques ;
- les personnes suivant un traitement ayant une action dépressive du système nerveux central.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail Plantes et du comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine.

La présente expertise partage les constats des rapports précédemment rendus par l'Allemagne en 2012, le Danemark en 2020 et les Pays-Bas en 2024⁴¹. Elle les rejoint

⁴¹ Le rapport du RIVM a été communiqué à l'Anses après la fin des travaux du GT Plantes et ne figure donc pas dans les parties 3 et 4 du présent avis. Les conclusions néerlandaises et françaises sont d'ailleurs convergentes.

<https://rivm.openrepository.com/bitstream/handle/10029/627339/2024-0029.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

notamment sur l'impossibilité de définir un niveau de consommation sans risque en raison de la qualité insuffisante des données disponibles.

En effet, les extraits et parties de plantes utilisées dans les études disponibles sont insuffisamment caractérisés pour permettre la mise en relation d'une teneur en l'un des nombreux composés de la plante avec les effets biologiques rapportés. A ce titre, il importe que de nouvelles études soient menées afin de permettre une caractérisation du danger des différents composés de la plante et ainsi d'envisager de mener une évaluation complète des risques pour la santé des consommateurs.

Néanmoins, compte tenu des suspicions d'effets indésirables sur la thyroïde, le foie, le cœur, le système nerveux central, la fertilité et le développement fœtal, l'Anses recommande aux personnes présentant des pathologies thyroïdiennes, hépatiques, cardiaques, une hyperandrogénie ainsi que les femmes enceintes et les personnes sous traitement sédatif ou ayant une action dépressive sur le système nerveux central, de s'abstenir de consommer des compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*.

En raison du manque de données sur les femmes allaitantes et les enfants (jusqu'à l'âge de 18 ans), il est également recommandé par précaution à ces populations sensibles de ne pas consommer de tels compléments alimentaires.

Par ailleurs, et bien qu'elles s'avèrent hétérogènes, les données relatives aux interactions potentielles incitent à la plus grande prudence lors de la prise concomitante avec certains médicaments. Pour cette raison, comme cela est applicable à la consommation de tout complément alimentaire, il est nécessaire de faire part de cette consommation à son médecin. D'une façon générale, il convient d'examiner avec un professionnel de santé la pertinence de consommer un complément alimentaire au regard du besoin individuel et de l'état de santé et éviter la consommation simultanée de plusieurs compléments alimentaires.

Bien que cet avis ait pour objectif d'évaluer les risques des compléments alimentaires contenant *Withania somnifera*, une réflexion analogue mériterait d'être menée pour les autres denrées alimentaires en contenant, notamment les tisanes.

L'Anses insiste auprès des professionnels de santé et des fabricants sur 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.

Enfin, l'Anses souligne la nécessité d'une harmonisation européenne des listes de plantes, parties de plantes, les usages et les doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que des restrictions et avertissements encadrant leur utilisation. Elle appelle également à un renforcement de la coordination des organismes d'évaluation des risques au sein de l'Union européenne pour éviter de dupliquer les expertises et ainsi mieux répartir les efforts déployés pour assurer la sécurité des consommateurs européens.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Compléments alimentaires, plantes, préparation de plantes, *Withania somnifera*,
Ashwagandha Food supplements, plants, plant extracts, *Withania somnifera*, Ashwagandha

BIBLIOGRAPHIE

- Abbas, Samina, Dur-e-Shahwar, S. Arshad Jamal, M. Iqbal Choudhary, et Atta-ur Rahman. 1993. « New Withanolides from *Withania* sp. » *Journal of Natural Products* 56 (7): 1000-1006. <https://doi.org/10.1021/np50097a003>.
- Abdel-Magied, E. M., H. A. Abdel-Rahman, et F. M. Harraz. 2001. « The Effect of Aqueous Extracts of *Cynomorium Coccineum* and *Withania somnifera* on Testicular Development in Immature Wistar Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 75 (1): 1-4. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00348-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00348-2).
- Abdel-Wahhab, Khaled G., Hagar H. Mourad, Fathia A. Mannaa, Fatma A. Morsy, Laila K. Hassan, et Rehab F. Taher. 2019. « Role of Ashwagandha Methanolic Extract in the Regulation of Thyroid Profile in Hypothyroidism Modeled Rats ». *Molecular Biology Reports* 46 (4): 3637-49. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04721-x>.
- Abou-Douh, Ahmad M. 2002. « New Withanolides and Other Constituents from the Fruit of *Withania somnifera* ». *Archiv Der Pharmazie* 335 (6): 267-76. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200208\)335:6<267::AID-ARDP267>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200208)335:6<267::AID-ARDP267>3.0.CO;2-E).
- Abraham, A., I. Kirson, E. Glotter, et D. Lavie. 1968. « A Chemotaxonomic Study of *Withania somnifera* (L.) Dun. » *Phytochemistry* 7 (6): 957-62. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82182-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82182-2).
- Agnihotri, Akshay P., Smita D. Sontakke, Vijay R. Thawani, Anand Saoji, et Vaidya Shishir S. Goswami. 2013. « Effects of *Withania somnifera* in Patients of Schizophrenia: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Pilot Trial Study ». *Indian Journal of Pharmacology* 45 (4): 417-18. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.115012>.
- Ahmad, Mohammad Kaleem, Abbas Ali Mahdi, Kamla Kant Shukla, Najmul Islam, Singh Rajender, Dama Madhukar, Satya Narain Shankhwar, et Sohail Ahmad. 2010. « *Withania somnifera* Improves Semen Quality by Regulating Reproductive Hormone Levels and Oxidative Stress in Seminal Plasma of Infertile Males ». *Fertility and Sterility* 94 (3): 989-96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.046>.
- Alam, Nadia, Monzur Hossain, Md Ibrahim Khalil, Mohammed Moniruzzaman, Siti Amrah Sulaiman, et Siew Hua Gan. 2011. « High Catechin Concentrations Detected in *Withania somnifera* (Ashwagandha) by High Performance Liquid Chromatography Analysis ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11 (août): 65. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-65>.
- Ali, Mohammed, Mohammed Shuaib, et Shahid Husain Ansari. 1997. « Withanolides from the Stem Bark of *Withania somnifera* ». *Phytochemistry* 44 (6): 1163-68. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00656-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00656-5).
- Al-Qarawi, A. A., H. A. Abdel-Rahman, A. A. El-Badry, F. Harraz, N. A. Razig, et E. M. Abdel-Magied. 2000. « The Effect of Extracts of *Cynomorium Coccineum* and *Withania somnifera* on Gonadotrophins and Ovarian Follicles of Immature Wistar Rats ». *Phytotherapy Research: PTR* 14 (4): 288-90. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200006\)14:4<288::aid-ptr603>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200006)14:4<288::aid-ptr603>3.0.co;2-9).

- Ambiye, Vijay R., Deepak Langade, Swati Dongre, Pradnya Aptikar, Madhura Kulkarni, et Atul Dongre. 2013. « Clinical Evaluation of the Spermatogenic Activity of the Root Extract of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) in Oligospermic Males: A Pilot Study ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2013: 571420. <https://doi.org/10.1155/2013/571420>.
- Amritha, Nagendraprasad, Varadharajan Bhooma, et Madasamy Parani. 2020. « Authentication of the Market Samples of Ashwagandha by DNA Barcoding Reveals That Powders Are Significantly More Adulterated than Roots ». *Journal of Ethnopharmacology* 256 (juin): 112725. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112725>.
- Andallu, B., et B. Radhika. 2000. « Hypoglycemic, Diuretic and Hypocholesterolemic Effect of Winter Cherry (*Withania Somnifera*, Dunal) Root ». *Indian Journal of Experimental Biology* 38 (6): 607-9.
- Andrade, C., A. Aswath, S. K. Chaturvedi, M. Srinivasa, et R. Raguram. 2000. « A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Anxiolytic Efficacy of an Ethanolic Extract of *Withania somnifera* ». *Indian Journal of Psychiatry* 42 (3): 295-301.
- Anjaneyulu, A. S. R., D. S Rao, et P. W. Lequesne. 1997. « Withanolides, Biologically Active Natural Steroidal Lactones: A Review ». In *Studies in Natural Products Chemistry*, édité par Atta-ur-Rahman, 20:135-261. Structure and Chemistry (Part F). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1572-5995\(97\)80032-4](https://doi.org/10.1016/S1572-5995(97)80032-4).
- Anses. 2019. « Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance » ».
- Arseculeratne, S. N., A. A. Gunatilaka, et R. G. Panabokke. 1985. « Studies of Medicinal Plants of Sri Lanka. Part 14: Toxicity of Some Traditional Medicinal Herbs ». *Journal of Ethnopharmacology* 13 (3): 323-35. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(85\)90078-9](https://doi.org/10.1016/0378-8741(85)90078-9).
- Bhatia, Anil, Santosh K. Bharti, Shri K. Tewari, Om P. Sidhu, et Raja Roy. 2013. « Metabolic Profiling for Studying Chemotype Variations in *Withania somnifera* (L.) Dunal Fruits Using GC-MS and NMR Spectroscopy ». *Phytochemistry* 93 (septembre): 105-15. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.03.013>.
- Bhattacharya, Salil K., Raj K. Goel, Ravinder Kaur, et Shibnath Ghosal. 1987. « Anti-Stress Activity of Sitoindosides VII and VIII, New Acylsterylglucosides from *Withania somnifera* ». *Phytotherapy Research* 1 (1): 32-37. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650010108>.
- Bikshapathi', T, et Krishna Kumari'. 2019. « Clinical Evaluation of Ashvagandha in the Management of Amavata. » *J.Res. Ayurveda Siddha* 20 (46).
- Björnsson, Helgi K., Einar S. Björnsson, Bharathi Avula, Ikhlas A. Khan, Jon G. Jonasson, Marwan Ghabril, Paul H. Hayashi, et Victor Navarro. 2020. « Ashwagandha-Induced Liver Injury: A Case Series from Iceland and the US Drug-Induced Liver Injury Network ». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 40 (4): 825-29. <https://doi.org/10.1111/liv.14393>.
- Bolleddula, Jayaprakasam, William Fitch, Shaiju K. Vareed, et Muraleedharan G. Nair. 2012. « Identification of Metabolites in *Withania Somnifera* Fruits by Liquid Chromatography and High-Resolution Mass Spectrometry ». *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM* 26 (11): 1277-90. <https://doi.org/10.1002/rcm.6221>.
- Bundesinstitut für Risikobewertung, S Klenow, K.P. Latté, U. Wegewitz, B. Dusemond, A. Pötting, K.E. Appel, R. Großklaus, R. Schumann, et A. Lampen. 2012. « Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen ». Berlin, Allemagne: Bundesinstitut für Risikobewertung. <https://www.bfr.bund.de/cm/350/risikobewertung-von-pflanzen-und-pflanzlichen-zubereitungen.pdf>.
- Candelario, Manuel, Erika Cuellar, Jorge Mauricio Reyes-Ruiz, Narek Darabedian, Zhou Feimeng, Ricardo Miledi, Amelia Russo-Neustadt, et Agenor Limon. 2015. « Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic

- GABAA and GABA_B receptors ». *Journal of Ethnopharmacology* 171 (août): 264-72. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.058>.
- Chandra, Preeti, Rekha Kannujia, Ankita Saxena, Mukesh Srivastava, Lal Bahadur, Mahesh Pal, Bhim Pratap Singh, Sanjeev Kumar Ojha, et Brijesh Kumar. 2016. « Quantitative Determination of Multi Markers in Five Varieties of *Withania somnifera* Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography with Hybrid Triple Quadrupole Linear Ion Trap Mass Spectrometer Combined with Multivariate Analysis: Application to Pharmaceutical Dosage Forms ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 129 (septembre): 419-26. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.07.032>.
- Chandrasekhar, K., Jyoti Kapoor, et Sridhar Anishetty. 2012. « A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy of a High-Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults ». *Indian Journal of Psychological Medicine* 34 (3): 255-62. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.106022>.
- Chatterjee, Sandipan, Shatakshi Srivastava, Asna Khalid, Niharika Singh, Rajender Singh Sangwan, Om Prakash Sidhu, Raja Roy, C. L. Khetrapal, et Rakesh Tuli. 2010. « Comprehensive Metabolic Fingerprinting of *Withania somnifera* Leaf and Root Extracts ». *Phytochemistry* 71 (10): 1085-94. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.04.001>.
- Chauhan, S., A. Joshi, R. Jain, et Devendra Jain. 2019. « Estimation of withanolide A in diverse genotypes of Ashwagandha *Withania somnifera* (L.) Dunal ». In . <https://www.semanticscholar.org/paper/Estimation-of-withanolide-A-in-diverse-genotypes-of-Chauhan-Joshi/878dee8feaf0ebfbd3712d06a9b1aa16273a8abf>.
- Chaurasiya, Narayan Das, Girish Chandra Uniyal, Payare Lal, Laxminarain Misra, Neelam Singh Sangwan, Rakesh Tuli, et Rajender Singh Sangwan. 2008. « Analysis of Withanolides in Root and Leaf of *Withania somnifera* by HPLC with Photodiode Array and Evaporative Light Scattering Detection ». *Phytochemical Analysis: PCA* 19 (2): 148-54. <https://doi.org/10.1002/pca.1029>.
- Cheah, Kae Ling, Mohd Noor Norhayati, Lili Husniati Yaacob, et Razlina Abdul Rahman. 2021. « Effect of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) Extract on Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PloS One* 16 (9): e0257843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257843>.
- Chengappa, K. N. Roy, Christopher R. Bowie, Patricia J. Schlicht, David Fleet, Jaspreet S. Brar, et Ripu Jindal. 2013. « Randomized Placebo-Controlled Adjunctive Study of an Extract of *Withania somnifera* for Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (11): 1076-83. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08413>.
- Chengappa, K. N. Roy, Jaspreet S. Brar, Jessica M. Gannon, et Patricia J. Schlicht. 2018. « Adjunctive Use of a Standardized Extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to Treat Symptom Exacerbation in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 79 (5): 17m11826. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11826>.
- Choudhary, Dnyanraj, Sauvik Bhattacharyya, et Sekhar Bose. 2017. « Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions ». *Journal of Dietary Supplements* 14 (6): 599-612. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1284970>.
- Choudhary, Dnyanraj, Sauvik Bhattacharyya, et Kedar Joshi. 2017. « Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 22 (1): 96-106. <https://doi.org/10.1177/2156587216641830>.
- Coalter, Matthew, Ahmed Gabr, Timothy Fannon, Cormac Kennedy, et Michael Barry. 2021. « Ashwagandha, a herbal supplement chemically similar to atropine, triggering atrial

- fibrillation in a healthy young male: A case report. » *British Journal of Clinical Pharmacology: (plus poster) abstr. P152*, mars. <http://doi.org/10.1111/bcp.14639> [abstract].
- Dai, Tianming, Weifan Jiang, Zizheng Guo, Zhenyu Wang, Mingping Huang, Guorui Zhong, Chuxin Liang, Xuzhe Pei, et Renke Dai. 2019. « Studies on Oral Bioavailability and First-Pass Metabolism of Withaferin A in Rats Using LC-MS/MS and Q-TRAP ». *Biomedical Chromatography: BMC* 33 (9): e4573. <https://doi.org/10.1002/bmc.4573>.
- Deshpande, Abhijit, Nushafreen Irani, Ratna Balkrishnan, et Irin Rosanna Benny. 2020. « A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effects of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) Extract on Sleep Quality in Healthy Adults ». *Sleep Medicine* 72 (août): 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.012>.
- Devkar, Santosh T., Amit D. Kandhare, Brian D. Sloley, Suresh D. Jagtap, James Lin, Yun K. Tam, Surendra S. Katyare, Subhash L. Bodhankar, et Mahabaleshwar V. Hegde. 2015. « Evaluation of the bioavailability of major withanolides of *Withania somnifera* using an in vitro absorption model system ». *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 6 (4): 159-64. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.165023>.
- Dhar, Rekha S., Vijeshwar Verma, Krishan A. Suri, Rajinder S. Sangwan, Naresh K. Satti, Arun Kumar, Rakesh Tuli, et Gulam N. Qazi. 2006. « Phytochemical and Genetic Analysis in Selected Chemotypes of *Withania somnifera* ». *Phytochemistry* 67 (20): 2269-76. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.07.014>.
- Dongre, Swati, Deepak Langade, et Sauvik Bhattacharyya. 2015. « Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) Root Extract in Improving Sexual Function in Women: A Pilot Study ». *BioMed Research International* 2015: 284154. <https://doi.org/10.1155/2015/284154>.
- DTU. 2020. « Risikovurdering af roden fra *Withania somnifera* ». Lyngby, Danemark.: DTU Fødevareinstituttet.
- Dwivedi, Shridhar, Amitesh Aggarwal, et Vishal Sharma. 2011. « Cardiotoxicity from "safe" Herbomineral Formulations ». *Tropical Doctor* 41 (2): 113-15. <https://doi.org/10.1258/td.2010.100304>.
- Filipiak-Szok, Anna, M. Kurzawa, E. Szlyk, M. Twarużek, A. Błajet-Kosicka, et J. Grajewski. 2017. « Determination of Mycotoxins, Alkaloids, Phytochemicals, Antioxidants and Cytotoxicity in Asiatic Ginseng (*Ashwagandha*, *Dong Quai*, *Panax Ginseng*) ». *Chemicke Zvesti* 71 (6): 1073-82. <https://doi.org/10.1007/s11696-016-0028-0>.
- Filipiak-Szok, Anna, Marzanna Kurzawa, et Edward Szlyk. 2018. « Simultaneous Determination of Isoquinoline Alkaloids in Medicinal Asiatic Plants by Ultrasound-Assisted Extraction and High-Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry with Principal Component Analysis ». *Analytical Letters* 51 (16): 2577-87. <https://doi.org/10.1080/00032719.2018.1439050>.
- Gajbhiye, Narendra A., Jayanti Makasana, et Satyanshu Kumar. 2015. « Accumulation of Three Important Bioactive Compounds in Different Plant Parts of *Withania somnifera* and Its Determination by the LC-ESI-MS-MS (MRM) Method ». *Journal of Chromatographic Science* 53 (10): 1749-56. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv088>.
- Gannon, Jessica M., Jaspreet Brar, Abhishek Rai, et K. N. Roy Chengappa. 2019. « Effects of a Standardized Extract of *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) on Depression and Anxiety Symptoms in Persons with Schizophrenia Participating in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial ». *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 31 (2): 123-29.
- Gannon, Jessica M., Paige E. Forrest, et K. N. Roy Chengappa. 2014. « Subtle Changes in Thyroid Indices during a Placebo-Controlled Study of an Extract of *Withania somnifera* in Persons with Bipolar Disorder ». *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 5 (4): 241-45. <https://doi.org/10.4103/0975-9476.146566>.

- Ganu, Gayatri, Dheeraj H. Nagore, Mithilesh Rangari, et Harsh Gupta. 2010. « Pharmacological Evaluation of Ayurvedic Plants for Aphrodisiac Activity in Experimental Animals ». *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 7 (1). <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1418>.
- Ganzera, M., M. I. Choudhary, et I. A. Khan. 2003. « Quantitative HPLC Analysis of Withanolides in *Withania somnifera* ». *Fitoterapia* 74 (1-2): 68-76. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00325-8](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00325-8).
- Gardner, Z, et M McGuggin. 2013. *American Herbal Products Association's botanical safety. Second Edition*. CRC Press.
- Ghosal, S., R. Kaur, et S. K. Bhattacharya. 1988. « Chemistry and Bioactivity of Sitoindosides IX and X ». *Planta Medica* 54 (6): 561. <https://doi.org/10.1055/s-2006-962557>.
- Girme, Aboli, Ganesh Saste, Sandeep Pawar, Arun Kumar Balasubramaniam, Kalpesh Musande, Bhaumik Darji, Naresh Kumar Satti, et al. 2020. « Investigating 11 Withanosides and Withanolides by UHPLC-PDA and Mass Fragmentation Studies from Ashwagandha (*Withania Somnifera*) ». *ACS Omega* 5 (43): 27933-43. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03266>.
- Gopukumar, Kumarpillai, Shefali Thanawala, Venkateswarlu Somepalli, T. S. Sathyanaryana Rao, Vijaya Bhaskar Thamamam, et Sanjaya Chauhan. 2021. « Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract on Cognitive Functions in Healthy, Stressed Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2021: 8254344. <https://doi.org/10.1155/2021/8254344>.
- Gupta, Ashish, Abbas Ali Mahdi, Kamla Kant Shukla, Mohammad Kaleem Ahmad, Navneeta Bansal, Pushplata Sankhwar, et Satya Narain Sankhwar. 2013. « Efficacy of *Withania somnifera* on Seminal Plasma Metabolites of Infertile Males: A Proton NMR Study at 800 MHz ». *Journal of Ethnopharmacology* 149 (1): 208-14. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.024>.
- Gupta, Girdhari, et A.C. Rana. 2007. « *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review ». *Pharmacogn Rev* 1 (janvier): 129-36.
- Ha, Ji Won, Jae Sik Yu, Bum Soo Lee, Dong-Min Kang, Mi-Jeong Ahn, Jung Kyu Kim, et Ki Hyun Kim. 2022. « Structural Characterization of Withanolide Glycosides from the Roots of *Withania somnifera* and Their Potential Biological Activities ». *Plants (Basel, Switzerland)* 11 (6): 767. <https://doi.org/10.3390/plants11060767>.
- Iguchi, Tomoki, Minpei Kuroda, Mai Ishihara, Hiroshi Sakagami, et Yoshihiro Mimaki. 2021. « Steroidal Constituents Isolated from the Seeds of *Withania somnifera* ». *Natural Product Research* 35 (13): 2205-10. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1667351>.
- Ilayperuma, I., W. D. Ratnasooriya, et T. R. Weerasooriya. 2002. « Effect of *Withania somnifera* Root Extract on the Sexual Behaviour of Male Rats ». *Asian Journal of Andrology* 4 (4): 295-98.
- Inagaki, Katsuaki, Nami Mori, Yohji Honda, Shintaro Takaki, Keiji Tsuji, et Kazuaki Chayama. 2017. « A case of drug-induced liver injury with prolonged severe intrahepatic cholestasis induced by Ashwagandha ». *Kanzo* 58 (août): 448-54. <https://doi.org/10.2957/kanzo.58.448>.
- Indian Pharmacopoeia Commission. 2022. *Indian Pharmacopoeia 2022, 9th Edition, 4 Vols. Set. 9th edition 2022. 9 vol.*
- Ireland, Peter J., Timothy Hardy, Alastair D. Burt, et Mhairi C. Donnelly. 2021. « Drug-Induced Hepatocellular Injury Due to Herbal Supplement Ashwagandha ». *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 51 (4): 363-65. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2021.409>.
- Jahanbakhsh, Seyedeh Pardis, Ali Akhondpour Manteghi, Seyed Ahmad Emami, Saman Mahyari, Beheshteh Gholampour, Amir Hooshang Mohammadpour, et Amirhossein Sahebkar. 2016. « Evaluation of the Efficacy of *Withania somnifera* (Ashwagandha)

- Root Extract in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial ». *Complementary Therapies in Medicine* 27 (août): 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.018>.
- Kalra, Rishu, et Nutan Kaushik. 2017. « *Withania somnifera* (Linn.) Dunal: A Review of Chemical and Pharmacological Diversity ». *Phytochemistry Reviews* 16 (5): 953-87. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9504-6>.
- Kamal, Hawra I., Kunjal Patel, Alexandra Brdak, Jeremy Heffernan, et Naseer Ahmad. 2022. « Ashwagandha as a Unique Cause of Thyrotoxicosis Presenting With Supraventricular Tachycardia ». *Cureus* 14 (3): e23494. <https://doi.org/10.7759/cureus.23494>.
- Kasarla, Siva Swapna, Swapnil P. Borse, Yashwant Kumar, Neha Sharma, et Madhu Dikshit. 2022. « In vitro effect of *Withania somnifera*, AYUSH-64, and remdesivir on the activity of CYP-450 enzymes: Implications for possible herb–drug interactions in the management of COVID-19 ». *Frontiers in Pharmacology* 13. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.973768>
- Kelgane, Sunil B., Jaysing Salve, Prasanthi Sampara, et Khokan Debnath. 2020. « Efficacy and Tolerability of Ashwagandha Root Extract in the Elderly for Improvement of General Well-Being and Sleep: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Cureus* 12 (2): e7083. <https://doi.org/10.7759/cureus.7083>.
- Khajuria, Ravi K., Krishan A. Suri, Rajinder K. Gupta, Naresh K. Satti, Musarat Amina, Om P. Suri, et Ghulam N. Qazi. 2004. « Separation, Identification, and Quantification of Selected Withanolides in Plant Extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – Positive Ion Electrospray Ionisation–Mass Spectrometry ». *Journal of Separation Science* 27 (7-8): 541-46. <https://doi.org/10.1002/jssc.200301690>.
- Kiasalari, Zahra, Mohsen Khalili, et Mahbobeh Aghaei. 2009. « Effect of *Withania somnifera* on levels of sex hormones in the diabetic male rats. » *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 7: 163-68.
- Koshy, Rojison, Mayachari Shivanand Anand, Balasubramanian Murali, et Sharon L Brunelle. 2016. « Determination of Withanolides in *Withania somnifera* by Liquid Chromatography: Single-Laboratory Validation, First Action 2015.17 ». *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 99 (6): 1444-58. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0202>.
- Kuboyama, Tomoharu, Chihiro Tohda, Jing Zhao, Norio Nakamura, Masao Hattori, et Katsuko Komatsu. 2002. « Axon- or Dendrite-Predominant Outgrowth Induced by Constituents from Ashwagandha ». *Neuroreport* 13 (14): 1715-20. <https://doi.org/10.1097/00001756-200210070-00005>.
- Kulkarni, S K, Kiran Kumar Akula, et Ashish Dhir. 2008. « Effect of *Withania somnifera* Dunal Root Extract against Pentylenetetrazol Seizure Threshold in Mice: Possible Involvement of GABAergic System ». *Indian Journal of Experimental Biology* 46 (6): 465-69.
- Kumar, A., M. Ali, et S. R. Mir. 2005. « A New Withanolide from the Roots of *Withania somnifera* ». *ChemInform* 36 (2). <https://doi.org/10.1002/chin.200502192>.
- Kumar, Arun, Esha Abrol, Sushma Koul, et Dhiraj Vyas. 2012. « Seasonal Low Temperature Plays an Important Role in Increasing Metabolic Content of Secondary Metabolites in *Withania somnifera* (L.) Dunal and Affects the Time of Harvesting ». *Acta Physiologicae Plantarum* 34 (5): 2027-31. <https://doi.org/10.1007/s11738-012-0968-0>.
- Kumar, Saneesh, Patrick J. Bouic, et Bernd Rosenkranz. 2021. « Investigation of CYP2B6, 3A4 and β -Esterase Interactions of *Withania somnifera* (L.) Dunal in Human Liver Microsomes and HepG2 Cells ». *Journal of Ethnopharmacology* 270 (avril): 113766. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113766>.
- Kundu, A., A. Mukherjee, et A.K. Dey. 1976. « A new withanolide from the seeds of *Withania somnifera* Dunal. » *Indian J. Chem.* 14: 434-35.

- Lal, Payare, Laxminarain Misra, Rajender S. Sangwan, et Rakesh Tuli. 2006. « New Withanolides from Fresh Berries of *Withania somnifera* ». *Zeitschrift Für Naturforschung B* 61 (9): 1143-47. <https://doi.org/10.1515/znb-2006-0914>.
- Langade, Deepak, Subodh Kanchi, Jaising Salve, Khokan Debnath, et Dhruv Ambegaokar. 2019. « Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study ». *Cureus* 11 (9): e5797. <https://doi.org/10.7759/cureus.5797>.
- Liu, Yitong. 2022. « In Silico Evaluation of Pharmacokinetics and Acute Toxicity of Withanolides in Ashawagandha ». *Phytochemistry Letters* 47 (février): 130-35. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2021.12.007>.
- Lockley, W. J. S., D. P. Roberts, H. H. Rees, et T. W. Goodwin. 1974. « 24-Methylcholesta-5,24(25)-Dien-3 β -Ol:A New Sterol from *Withania somnifera* ». *Tetrahedron Letters* 15 (43): 3773-76. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92005-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92005-2).
- Lopresti, Adrian L., Peter D. Drummond, et Stephen J. Smith. 2019. « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Examining the Hormonal and Vitality Effects of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) in Aging, Overweight Males ». *American Journal of Men's Health* 13 (2): 1557988319835985. <https://doi.org/10.1177/1557988319835985>.
- Mahdi, Abbas Ali, Kamla Kant Shukla, Mohammad Kaleem Ahmad, Singh Rajender, Satya Narain Shankhwar, Vishwajeet Singh, et Deepansh Dalela. 2011. « *Withania somnifera* Improves Semen Quality in Stress-Related Male Fertility ». *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2011: 576962. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep138>.
- Mahrous, R.S., H.M. Fathy, R.M. Abu El-Khair, et A.O. Abdallah. 2019. « Chemical Constituents of Egyptian *Withania somnifera* Leaves and Fruits and their Anticholinesterase Activity ». *Journal of the Mexican Chemical Society*, 63(4), 208-217.
- Malhotra, C. L., P. K. Das, et N. S. Dhalla. 1960. « Studies on *Withania Ashwagandha*. (Part I): Effect of Total Extract on Central Nervous System and Smooth Muscles ». *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 4 (janvier): 35-48.
- Mali, P. C., P. S. Chouhan, et R. Chaudhary. 2008. « Evaluation of Antifertility Activity of *Withania somnifera* in Male Albino Rats ». *Fertility and Sterility* 90 (septembre): S18. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.394>.
- Mamidi, Prasad, et A B Thakar. 2011. « Efficacy of Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal. Linn.) in the management of psychogenic erectile dysfunction ». *Ayu* 32 (3): 322-28. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.93907>.
- Matsuda, Hisashi, Toshiyuki Murakami, Akinobu Kishi, et Masayuki Yoshikawa. 2001. « Structures of Withanosides I, II, III, IV, V, VI, and VII, New Withanolide Glycosides, from the Roots of Indian *Withania somnifera* Dunal. and Inhibitory Activity for Tachyphylaxis to Clonidine in Isolated Guinea-Pig Ileum ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 9 (6): 1499-1507. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00024-4).
- Mehta, A. K., P. Binkley, S. S. Gandhi, et M. K. Ticku. 1991. « Pharmacological Effects of *Withania somnifera* Root Extract on GABAA Receptor Complex ». *The Indian Journal of Medical Research* 94 (août): 312-15.
- Mirjalili, Mohammad Hossein, Elisabeth Moyano, Mercedes Bonfill, Rosa M. Cusido, et Javier Palazón. 2009. « Steroidal Lactones from *Withania Somnifera*, an Ancient Plant for Novel Medicine ». *Molecules (Basel, Switzerland)* 14 (7): 2373-93. <https://doi.org/10.3390/molecules14072373>.
- Misra, Laxminarain, Priyanka Mishra, Archana Pandey, Rajender S. Sangwan, Neelam S. Sangwan, et Rakesh Tuli. 2008. « Withanolides from *Withania somnifera* Roots ». *Phytochemistry* 69 (4): 1000-1004. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.10.024>.

- Modi, Siddharth J., Anshuly Tiwari, Chetana Ghule, Sandeep Pawar, Ganesh Saste, Shubham Jagtap, Ruchi Singh, Amol Deshmukh, Aboli Girme, et Lal Hingorani. 2022. « Pharmacokinetic Study of Withanosides and Withanolides from *Withania somnifera* Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-MS/MS) ». *Molecules* 27 (5): 1476. <https://doi.org/10.3390/molecules27051476>.
- Mukherjee, Pulok K., Subhadip Banerjee, Sayan Biswas, Bhaskar Das, Amit Kar, et C. K. Katiyar. 2021. « *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern Perspectives of an Ancient Rasayana from Ayurveda ». *Journal of Ethnopharmacology* 264 (janvier): 113157. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113157>.
- Mundkinajeddu, Deepak, Laxman P. Sawant, Rojison Koshy, Praneetha Akunuri, Vineet Kumar Singh, Anand Mayachari, Maged H. M. Sharaf, Murali Balasubramanian, et Amit Agarwal. 2014. « Development and Validation of High Performance Liquid Chromatography Method for Simultaneous Estimation of Flavonoid Glycosides in *Withania somnifera* Aerial Parts ». *International Scholarly Research Notices* 2014 (mars): e351547. <https://doi.org/10.1155/2014/351547>.
- Neetika, K., S. Vikas, et J. Smita. 2015. « Medicinal Plants with Special Focus on Adulterants and Substitutes. » *International Journal of Scientific and Technical Development*, n° 1: 52-63.
- OMS. 2009. *Radix Withaniae. WHO monographs on selected medicinal plants*. WHO. Vol. 4.
- Panda, S., et A. Kar. 1998. « Changes in Thyroid Hormone Concentrations after Administration of Ashwagandha Root Extract to Adult Male Mice ». *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 50 (9): 1065-68. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb06923.x>.
- Panda, S., et A. Kar. 1999. « *Withania somnifera* and *Bauhinia Purpurea* in the Regulation of Circulating Thyroid Hormone Concentrations in Female Mice ». *Journal of Ethnopharmacology* 67 (2): 233-39. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00018-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00018-5).
- Panjamurthy, K., S. Manoharan, Venugopal P. Menon, Madhavan R. Nirmal, et N. Senthil. 2008. « Protective Role of Withaferin-A on 7,12-Dimethylbenz(a)Anthracene-Induced Genotoxicity in Bone Marrow of Syrian Golden Hamsters ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 22 (4): 251-58. <https://doi.org/10.1002/jbt.20235>.
- Patel, Shruti B., Nirav J. Rao, et Lal L. Hingorani. 2016. « Safety Assessment of *Withania somnifera* Extract Standardized for Withaferin A: Acute and Sub-Acute Toxicity Study ». *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 7 (1): 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2015.08.001>.
- Pati, Pratap Kumar, Monica Sharma, Raj Kumar Salar, Ashutosh Sharma, A. P. Gupta, et B. Singh. 2008. « Studies on leaf spot disease of *Withania somnifera* and its impact on secondary metabolites ». *Indian Journal of Microbiology* 48 (4): 432-37. <https://doi.org/10.1007/s12088-008-0053-y>.
- Patil, Dada, Manish Gautam, Sanjay Mishra, Suresh Karupothula, Sunil Gairola, Suresh Jadhav, Shrikrishna Pawar, et Bhushan Patwardhan. 2013. « Determination of Withaferin A and Withanolide A in Mice Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Application to Pharmacokinetics after Oral Administration of *Withania somnifera* Aqueous Extract ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 80 (juin): 203-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.001>.
- Paul, Subhabrata, Shreya Chakraborty, Utpal Anand, Swarnali Dey, Samapika Nandy, Mimosa Ghorai, Suchismita Chatterjee Saha, et al. 2021. « *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A Comprehensive Review on Ethnopharmacology, Pharmacotherapeutics, Biomedicinal and Toxicological Aspects ». *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 143 (novembre): 112175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112175>.

- Pires, Nichelle, Vikram Gota, Ashish Gulia, Lal Hingorani, Manish Agarwal, et Ajay Puri. 2020. « Safety and Pharmacokinetics of Withaferin-A in Advanced Stage High Grade Osteosarcoma: A Phase I Trial ». *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 11 (1): 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.12.008>.
- Prabu, P. C., et S. Panchapakesan. 2015. « Prenatal Developmental Toxicity Evaluation of *Withania somnifera* Root Extract in Wistar Rats ». *Drug and Chemical Toxicology* 38 (1): 50-56. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.900073>.
- Prabu, P. C., S. Panchapakesan, et C. David Raj. 2013. « Acute and Sub-Acute Oral Toxicity Assessment of the Hydroalcoholic Extract of *Withania somnifera* Roots in Wistar Rats ». *Phytotherapy Research: PTR* 27 (8): 1169-78. <https://doi.org/10.1002/ptr.4854>.
- Raut, Ashwinikumar A., Nirmala N. Rege, Firoz M. Tadvi, Punita V. Solanki, Kirti R. Kene, Sudatta G. Shirolkar, Shefali N. Pandey, Rama A. Vaidya, et Ashok B. Vaidya. 2012. « Exploratory Study to Evaluate Tolerability, Safety, and Activity of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) in Healthy Volunteers ». *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 3 (3): 111-14. <https://doi.org/10.4103/0975-9476.100168>.
- Ray, Anil B., et Mohini Gupta. 1994. « Withasteroids, a Growing Group of Naturally Occurring Steroidal Lactones ». In *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, édité par J. Cárdenas, B. Esquivel, M. Gupta, A. B. Ray, L. Rodríguez-Hahn, W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, et Ch. Tamm, 1-106. Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Vienna: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9281-8_1.
- Reddy, E. R., Siddo Achyut Bharadwaj, K. S. Reddy, S. Prashanth, J. V. Sagar, et P. Goverdhan. 2015. « Possible Influences of Standardized Herbal Extract of Ashwagandha on the Pharmacokinetics and Toxicity of Ritonavir in Rats ». *American Journal of Ethnomedicine*, juin. <https://www.semanticscholar.org/paper/Possible-Influences-of-Standardized-Herbal-Extract-Reddy-Bharadwaj/59811771549503b9a747277d8ff591bd87ebc3b2>.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2024. « Risicobeoordeling van kruidenpreparaten met *Withania somnifera* (Ashwagandha). Risk assessment of herbal preparations containing *Withania somnifera* (Ashwagandha) ». <https://www.vrom.nl/nl/onderzoek-en-toezicht/onderzoek/onderzoek-2024/risicobeoordeling-van-kruidenpreparaten-met-withania-somnifera>.
- Rosa, Antonella, Delia Maccioni, et Andrea Maxia. 2022. « Fatty Acid and Triacylglycerol Composition of Seed and Pericarp Oils of the Medicinal Crop *Withania somnifera* (L.) Dunal Cultivated in Sardinia (Italy) ». *Natural Product Research* 36 (8): 2129-34. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1839454>.
- Sahin, Kazim, Cemal Orhan, Fatih Akdemir, Mehmet Tuzcu, Hasan Gencoglu, Nurhan Sahin, Gaffari Turk, Ismet Yilmaz, Ibrahim H. Ozercan, et Vijaya Juturu. 2016. « Comparative evaluation of the sexual functions and NF- κ B and Nrf2 pathways of some aphrodisiac herbal extracts in male rats ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16 (1): 318. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1303-x>.
- Salve, Jaysing, Sucheta Pate, Khokan Debnath, et Deepak Langade. 2019. « Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study ». *Cureus* 11 (12): e6466. <https://doi.org/10.7759/cureus.6466>.
- Sangwan, Neelam S., et Rajender Singh Sangwan. 2014. « Secondary Metabolites of Traditional Medical Plants: A Case Study of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) ». In *Applied Plant Cell Biology: Cellular Tools and Approaches for Plant Biotechnology*, édité par Peter Nick et Zdeněk Opatrny, 325-67. Plant Cell Monographs. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41787-0_11.
- Savai, Jay. 2013. « Lack of the Cytochrome P450 3A Interaction of Methanolic Extract of *Withania Somnifera*, Withaferin A, Withanolide A and Withanoside IV ». *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 4 (1): 26-32.

- Savai, Jay, Alice Varghese, Nancy Pandita, et Meena Chintamaneni. 2015a. « Investigation of CYP3A4 and CYP2D6 Interactions of *Withania somnifera* and Centella Asiatica in Human Liver Microsomes ». *Phytotherapy Research* 29 (5): 785-90. <https://doi.org/10.1002/ptr.5308>.
- Savai, Jay, Alice Varghese, Nancy Pandita, et Meena Chintamaneni. 2015b. « In Vitro Assessment of CYP1A2 and 2C9 Inhibition Potential of *Withania somnifera* and Centella Asiatica in Human Liver Microsomes ». *Drug Metabolism and Personalized Therapy* 30 (2): 137-41. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0035>.
- Sehgal, Neha, Alok Gupta, Rupanagudi Khader Valli, Shanker Datt Joshi, Jessica T. Mills, Edith Hamel, Pankaj Khanna, Subhash Chand Jain, Suman S. Thakur, et Vijayalakshmi Ravindranath. 2012. « *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (9): 3510-15. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112209109>.
- Shalini, R., Dr Jolly Kutty Eapen, et MS Deepa. 2017. « Macroscopic Evaluation of Genuine and Market Samples of Ashwagandha (*Withania somnifera* (Linn.) Dunal) in Kerala ». *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 6 (6): 2283-88.
- Sharma, Ashok Kumar, Indraneel Basu, et Siddarth Singh. 2018. « Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 24 (3): 243-48. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0183>.
- Sharma, S., S. Dahanukar, et S. Karandikar. 1985. « Effects of long-term administration of the roots of ashwagandha and shatavari in rats ». In . <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-long-term-administration-of-the-roots-of-Sharma-Dahanukar/a24fce5d93dfbf1f55f910188822c82fe0656548>.
- Sharma, Vivek, Ajai P. Gupta, Pamita Bhandari, Raghbir C. Gupta, et Bikram Singh. 2007. « A Validated and Densitometric HPTLC Method for the Quantification of Withaferin-A and Withanolide-A in Different Plant Parts of Two Morphotypes of *Withania somnifera* ». *Chromatographia* 66 (9): 801-4. <https://doi.org/10.1365/s10337-007-0396-2>.
- Siddiqui, Shazia, Nabeel Ahmed, Mausumi Goswami, Anindita Chakrabarty, et Goutam Chowdhury. 2021. « DNA Damage by Withanone as a Potential Cause of Liver Toxicity Observed for Herbal Products of *Withania somnifera* (Ashwagandha) ». *Current Research in Toxicology* 2: 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2021.02.002>.
- Singh, A.R., K. Singh, et P.S. Shekhawat. 2013. « Spermicidal activity and antifertility activity of ethanolic extract of *Withania somnifera* in male albino rats ». *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 21 (juillet): 227-32.
- Singh, Sandeep K., Guru R. Valicherla, Anil K. Bikkasani, Srikanth H. Cheruvu, Zakir Hossain, Isha Taneja, Hafsa Ahmad, et al. 2021. « Elucidation of Plasma Protein Binding, Blood Partitioning, Permeability, CYP Phenotyping and CYP Inhibition Studies of Withanone Using Validated UPLC Method: An Active Constituent of Neuroprotective Herb Ashwagandha ». *Journal of Ethnopharmacology* 270 (avril): 113819. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113819>.
- Singh, Sandeep K., Guru R. Valicherla, Pankaj Joshi, Sudhir Shahi, Anees A. Syed, Anand P. Gupta, Zakir Hossain, et al. 2018. « Determination of Permeability, Plasma Protein Binding, Blood Partitioning, Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Withanolide A in Rats: A Neuroprotective Steroidal Lactone ». *Drug Development Research* 79 (7): 339-51. <https://doi.org/10.1002/ddr.21463>.
- Srivastava, Abhilasha, Anil K. Gupta, Karuna Shanker, Madan M. Gupta, Ritu Mishra, et Raj K. Lal. 2018. « Genetic Variability, Associations, and Path Analysis of Chemical and Morphological Traits in Indian Ginseng [*Withania somnifera* (L.) Dunal] for Selection of Higher Yielding Genotypes ». *Journal of Ginseng Research* 42 (2): 158-64. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.014>.

- Srivastava, Pooja, Neerja Tiwari, Akhilesh K. Yadav, Vijendra Kumar, Karuna Shanker, Ram K. Verma, Madan M. Gupta, Anil K. Gupta, et Suman P. S. Khanuja. 2008. « Simultaneous Quantification of Withanolides in *Withania somnifera* by a Validated High-Performance Thin-Layer Chromatographic Method ». *Journal of AOAC International* 91 (5): 1154-61.
- Subbaraju, Gottumukkala V., Mulabagal Vanisree, Chirravuri V. Rao, Chillara Sivaramakrishna, Pratha Sridhar, Bolleddula Jayaprakasam, et Muraleedharan G. Nair. 2006. « Ashwagandhanolide, a Bioactive Dimeric Thiowithanolide Isolated from the Roots of *Withania somnifera* ». *Journal of Natural Products* 69 (12): 1790-92. <https://doi.org/10.1021/np060147p>.
- Sultana, Rajia, et Zakir Sultan. 2018. « In vitro Effect of *Withania somnifera*, *Mucuna pruriens* and *Pausinystalia johimbe* on Hepatic Cytochrome P450 in Rat ». *Bangladesh Pharmaceutical Journal* 21 (août): 118. <https://doi.org/10.3329/bpj.v21i2.37922>.
- Suryawanshi, Gaurav, Mohamed Abdallah, Mary Thomson, Nidhi Desai, Aastha Chauhan, et Nicholas Lim. 2023. « Ashwagandha-Associated Acute Liver Failure Requiring Liver Transplantation ». *American Journal of Therapeutics* 30 (1): e80-83. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001466>.
- Teuscher, E., et U. Lindequist. 2010. *Biogene Gifte: Biologie-Chemie-Pharmakologie-Toxikologie*. Wissenschaftl. Verlag-Ges.
- Tursunova, R. N., V. A. Maslennikova, et N. K. Abubakirov. 1977. « Withanolides in the Vegetable Kingdom ». *Chemistry of Natural Compounds* 13 (2): 131-38. <https://doi.org/10.1007/BF00563934>.
- USP. 2015. « USP Dietary Supplements Compendium ». *US Pharmacopoeial Convention*, 2015.
- USP-NF. 2019. « Ashwagandha Root; Powdered Ashwagandha Root; and Powdered Ashwagandha Root Extract. » *United States Pharmacopeia 42 and National Formulary* 37, 2019.
- Vaidya, Vidyadhar G., Ninad N. Naik, Gayatri Ganu, Vijay Parmar, Shubham Jagtap, Ganesh Saste, Ankit Bhatt, et al. 2024. « Clinical pharmacokinetic evaluation of *Withania somnifera* (L.) Dunal root extract in healthy human volunteers: A non-randomized, single dose study utilizing UHPLC-MS/MS analysis ». *Journal of Ethnopharmacology* 322 (mars): 117603. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117603>.
- Van der Hooft, C. S., A. Hoekstra, A. Winter, P. a. G. de Smet, et B. H. Ch Stricker. 2005. « [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha] ». *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 149 (47): 2637-38.
- Verma, Narsing, Sandeep Kumar Gupta, Shashank Tiwari, et Ashok Kumar Mishra. 2021. « Safety of Ashwagandha Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, Study in Healthy Volunteers ». *Complementary Therapies in Medicine* 57 (mars): 102642. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102642>.
- Vinutha, B., D. Prashanth, K. Salma, S. L. Sreeja, D. Pratiti, R. Padmaja, S. Radhika, A. Amit, K. Venkateshwarlu, et M. Deepak. 2007. « Screening of Selected Indian Medicinal Plants for Acetylcholinesterase Inhibitory Activity ». *Journal of Ethnopharmacology* 109 (2): 359-63. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.06.014>.
- Visweswari, G, R Christopher, et W Rajendra. 2014. « Dose-dependent effect of *Withania somnifera* on the cholinergic system in scopolamine-induced Alzheimer's disease in rats ». *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 5, 10: 4240-4248.
- Vitali, G., L. Conte, et M. Nicoletti. 1996. « Withanolide Composition and in Vitro Culture of Italian *Withania somnifera* ». *Planta Medica* 62 (3): 287-88. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957884>.
- Wang, Fan, Jinyi Zhao, Juan Bai, Kai Gao, Dongxiao Cui, Yuan Chen, Ying Song, Yanyan Jia, et Aidong Wen. 2019. « Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry to

- Assess the Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Withaferin A in Rats ». *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 1122-1123 (août): 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.05.016>.
- Wankhede, Sachin, Deepak Langade, Kedar Joshi, Shymal Sinha, et Sauvik Bhattacharyya. 2015. « Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: A randomized controlled trial ». *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 12 (novembre): 43. <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0104-9>.
- Weber, Sabine, et Alexander L. Gerbes. 2021. « Ashwagandha-Induced Liver Injury: Self-Reports on Commercial Websites as Useful Adjunct Tools for Causality Assessment ». *The American Journal of Gastroenterology* 116 (10): 2151-52. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001369>.
- Williamson, E, S Driver, et K Baxter. 2013. *Stockley's herbal medicines interactions, 2e édition*. Pharmaceutical Press. Londres.
- Wink, M., B.E. Van Wyk, et C Wink. 2008. *Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Xia, Gui-yang, Shi-jie Cao, Li-xia Chen, et Feng Qiu. 2022. « Natural Withanolides, an Update ». *Natural Product Reports* 39 (4): 784-813. <https://doi.org/10.1039/D1NP00055A>.
- Zhang, Huaping, Kyra Hagan, Ojas Patel, Xiaoqin Tong, Victor W. Day, et Barbara N. Timmermann. 2014. « 6 α ,7 α -Epoxy-5 α -Hydroxy-1-Oxo-22R-Witha-2,24-Dienolide (Withanolide B), 5 β ,6 β -Epoxy-4 β ,20-Dihydroxy-1-Oxo-22R-Witha-2,24-Dienolide (Withanolide D), and 4 β ,27-Dihydroxy-1-Oxo-22R-Witha-2,5,24-Trienolide (5,6-Deoxywithaferin A) in Roots of *Withania Somnifera*: Isolation and Their Crystal Structures ». *Journal of Chemical Crystallography* 44 (3): 169-76. <https://doi.org/10.1007/s10870-014-0499-1>.
- Zhao, Jing, Norio Nakamura, Masao Hattori, Tomoharu Kuboyama, Chihiro Tohda, et Katsuko Komatsu. 2002. « Withanolide Derivatives from the Roots of *Withania somnifera* and Their Neurite Outgrowth Activities ». *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 50 (6): 760-65. <https://doi.org/10.1248/cpb.50.760>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Demande d'avis relatif aux risques liés à l'utilisation des préparations de *Whitania somnifera* (L.) Dunal dans les compléments alimentaires (saisine 2021-SA-0077). Maisons-Alfort : Anses, 62 p.

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 »

Président

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

Membres

Mme Martine AVENEL – Médecin dermatologue – Spécialité : allergie de contact aux plantes, irritation cutanée due aux plantes, phytodermatose, allergologie cutanée.

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

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

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

Mme Céline DELERME – Evalueur préclinique (Ansm) – Spécialité : toxicologie.

M. Jean-Philippe JAEG – MCU (Ecole Nationale Vétérinaire/ INP Toulouse) – Spécialité : pharmacotechnie, biopharmacie, toxicologie des aliments, mutagenèse et cancérogénèse chimique.

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

Mme Ngoc An LE – Déléguée Scientifique (Ansm) – Spécialité : homéopathie, réglementation, qualité pharmaceutique, pharmacie.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Anses) – Spécialité : génotoxicité, toxicologie, hépatotoxicité, métabolisme, PE.

Mme Isabelle LUSSOT-KERVERN – Vétérinaire libérale – Spécialité : phytothérapie et aromathérapie vétérinaire.

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

M. Hervé POULIQUEN – PU (ENV Oniris) – Spécialité : toxicologie, évaluation du risque toxique, limites maximales de résidus, temps d'attente et sécurité des aliments.

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

Mme Sophie SIMAR – DR (Institut Pasteur de Lille) – Spécialité : toxicologie, génotoxicité, mutagénèse, évaluation du danger.

Mme Florence SOUARD – MCU (Université Libre de Bruxelles) – Spécialité : pharmacognosie

RAPPORTEURS

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

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

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint « Toxicologie des contaminants » (Anses) – Spécialité : génotoxicité, toxicologie, hépatotoxicité, métabolisme, PE.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE NUTRITION HUMAINE (2022-2026)

Présidente

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

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : Allergie alimentaire ; immunologie ; périnatalité ; analyses métabolomiques ; gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : Epidémiologie nutritionnelle, Nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, Maladies chroniques non transmissibles, Environnement, Estimation et évaluation des expositions.

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 Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : Nutrition clinique, Nutrition artificielle, Dénutrition, Nutrition et diabète, Nutrition et obésité

M Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : Biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM Dynamique Musculaire et Métabolisme, Equipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : Gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES –MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : Activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028- CNRS UMR5292) – Spécialités : Méthodologies des études de consommation, Méthodologies des études cliniques, Comportement et consommations alimentaires, Biostatistiques

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, INRAE, UMR Inserm U1153, INRAE U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

M Nathanael LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie ; recherche clinique ; méthodologie ; méta-analyses ; santé publique ; biostatistique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

M Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterrand) – Spécialités : Nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : Recherche clinique, Médecine du sport, Nutrition, Maladie chronique, Bioénergétique, Exercice

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M Olivier STEICHEN – PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : Nutrition et maladies non transmissibles, Fonctions biologiques, Cardiologie, Endocrinologie, Revues systématiques et méta-analyses, Etudes clinique d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

M Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Fanny HURET – Coordinatrice scientifique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Claire MATHIOT – Coordinatrice scientifique—Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Direction de l'évaluation des risques