

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

relatif à des compléments d'information concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un ingrédient alimentaire : huile de coriandre

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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 31 juillet 2012 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à des compléments d'information concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un ingrédient alimentaire : huile de coriandre.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le 6 janvier 2012, l'Anses avait émis un avis suite à l'évaluation du rapport initial établi par les autorités irlandaises et relative à l'emploi d'huile de graine de coriandre en tant que nouvel ingrédient alimentaire. Cette huile est destinée à être incorporée dans des compléments alimentaires. L'huile de graine de coriandre est très riche en un acide gras, l'acide pétrosélinique (62,1 à 71,4%). Elle contient également de l'acide linoléique (13,8 à 17,3%) et de l'acide oléique (9,0 à 13,3%). L'acide pétrosélinique (C18 :1 n-12) est l'isomère cis Δ 6 de l'acide octadécénoïque et partage des similarités structurelles avec l'acide oléique, qui est l'isomère cis Δ 9 de l'acide octadécénoïque. L'acide pétrosélinique est l'acide gras majeur de la plupart des huiles extraites des graines d'herbacées de la famille des Umbelliferae, Araliaceae et Garryaceae.

Dans son avis du 6 janvier, l'Anses émettait les réserves suivantes et demandait des études complémentaires :

- Du fait de sa teneur très élevée en acide pétrosélinique, le nouvel ingrédient a une composition atypique et n'est nutritionnellement équivalente à aucune huile couramment consommée. La biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans la graine est très probablement inférieure à celle de cet acide gras dans l'huile. Par conséquent, les apports par l'alimentation courante en acide pétrosélinique biodisponible sont vraisemblablement surestimés par le pétitionnaire et on ne peut se baser sur l'historique de consommation de la graine de coriandre pour conclure à la sécurité du NI.

- Le métabolisme de l'acide pétrosélinique est peu connu et les conséquences à moyen et long terme d'un apport de 600 mg/j ne sont pas suffisamment évaluées. Le CES « nutrition humaine » s'interrogeait notamment sur :
 - le fait que l'acide pétrosélinique semble être un mauvais substrat soit de la β -oxydation soit de la lipase hépatique ou de la lipase hormono-sensible. Des études plus détaillées avec des régimes témoins isolipidiques manquent pour lever le doute sur les conséquences à long terme de la consommation du NI sur l'accumulation hépatique de lipides;
 - les conséquences à moyen et long terme de la consommation de 600 mg « d'huile de graine de coriandre » sur la biodisponibilité des acides gras essentiels du fait de l'action probable de l'acide pétrosélinique sur les désaturases.

En outre, si les doutes sur l'innocuité du produit venaient à être levés, un suivi post commercialisation devrait néanmoins être mis en place pour s'assurer de l'absence de danger de la consommation du nouvel ingrédient à long terme dans les conditions réelles d'utilisation.

Les autorités compétentes d'autres états membres de l'Union européenne, la Belgique, l'Allemagne, la Hongrie, la Pologne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, ont également émis quelques réserves. Le pétitionnaire a répondu à l'ensemble de ces observations.

La présente demande porte sur l'évaluation des éléments de réponse apportés par le pétitionnaire.

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 collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition Humaine », réuni le 15 novembre 2012 sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

1. Réponses aux commentaires faits par les autorités françaises

Commentaire n°1 relatif à la biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans les graines de coriandre

Le pétitionnaire renvoie à sa réponse au commentaire n°1 des autorités anglaises (cf page 3).

Commentaire n°2 relatif au métabolisme de l'acide pétrosélinique et conséquence à moyen et long terme de la consommation du NI

Le pétitionnaire présente les résultats préliminaires d'une étude clinique randomisée, en double-aveugle, avec deux bras parallèles, réalisée chez des femmes âgées de 18 à 50 ans, recevant pendant 6 mois 600mg/j d'huile de graine de coriandre ou d'huile de paraffine utilisée comme témoins. Le pétitionnaire présente les profils d'acides gras du sérum qui ne sont pas significativement différents entre les deux groupes après 188 jours de supplémentation quel que soit le groupe d'intervention.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que ces données permettent de conclure à l'absence d'effet de la consommation du NI à hauteur de 600 mg/j sur la biodisponibilité des acides gras essentiels. Il regrette cependant que les profils plasmatiques présentés n'indiquent pas la teneur en acide pétrosélinique ou en ses dérivés.

De manière générale, il considère que ces données sont trop peu informatives et ne permettent pas de mieux connaître le métabolisme de l'acide pétrosélinique et les conséquences de la

consommation du NI à moyen et long terme. Des données biochimiques auraient été plus intéressantes (CRP ultra sensible, ASAT, ALAT, γ GT, profil lipidique plasmatique).

Concernant le métabolisme de l'acide pétrosélinique, le pétitionnaire argumente que les commentaires faits à ce sujet reposent sur des études présentant plusieurs limites. En effet dans les études animales de Weber et al. (1995, 1999, 2003) et de Richter et al. (1996), l'apport en acide pétrosélinique est excessif (environ 4500 mg/kg poids/j) :

- cet apport est environ 500 fois supérieur à la dose préconisée pour la consommation humaine du NI (soit moins de 10 mg/kg/j)

- cet apport est 1,6 fois supérieur à la dose maximale recommandée par l'EFSA (2012) (i.e. 5% du régime) pour éviter le déséquilibre nutritionnel dans les études sur la toxicité chronique des additifs alimentaires.

- de ce fait, en accord avec les études de Caster et al. (1966, 1976) et de Lawson et al. (1983), un apport excessif en un acide gras, quel qu'il soit, est associé à une perturbation du métabolisme lipidique hépatique. Le pétitionnaire argumente également que des altérations de l'histologie hépatique (Richter et al., 1996) et de la concentration tissulaire en acide arachidonique (Caster et al. 1966 ; Lawson et al., 1983) ont également été observées dans des études animales apportant plus de 5 % du régime sous forme d'un acide gras alimentaire autre que l'acide pétrosélinique. Enfin, aux doses nutritionnelles testées dans l'étude de toxicité de 90 jours menée par le pétitionnaire chez le rat, aucune altération significative du poids et du bilan histologique du foie n'a été observée.

- enfin, les études de Mohrhauer et al. (1967) et Hoy & Holmer (1981) montrent qu'à des doses d'acide pétrosélinique inférieures à 5 % du régime, la diminution de la concentration tissulaire en acide arachidonique n'est pas significative. Même si une tendance est observée pour des doses supérieures à 5 % du régime (atteignant -20% de la teneur en acide arachidonique pour une dose dépassant 10 % du régime), le pétitionnaire conclue qu'il est improbable que des doses nutritionnelles en acide pétrosélinique soient susceptibles de nuire aux profils en acides gras des lipides tissulaires.

Le CES « Nutrition Humaine » considère que ces commentaires sont justifiés et adhère aux conclusions du pétitionnaire quant aux limites des travaux de Weber et al. Il est donc en accord avec le pétitionnaire sur le fait que les conséquences à moyen et long terme d'un apport de 600 mg/j d'huile de graine de coriandre chez l'Homme ne peuvent pas être extrapolées à partir des données de Weber et al.

Commentaire n°3 relatif au suivi post-commercialisation

Le pétitionnaire assure que le suivi post-commercialisation sera réalisé grâce à son partenariat avec Inneov qui a mis en place un programme bien défini de nutrivigilance.

Le CES « Nutrition Humaine » prend acte du suivi post-commercialisation.

2. Réponses aux commentaires faits par les autorités britanniques

Commentaire n°1 relatif aux niveaux de consommation moyen et fort

Les autorités anglaises ont soulevé le fait que l'utilisation proposée pour le NI dépassait par 20 fois les niveaux de consommation moyenne d'huile de graines de coriandre et demandaient des données supplémentaires auprès du pétitionnaire. En se basant sur le contenu en acide pétrosélinique de diverses graines autres que la coriandre consommées au Royaume-Uni, le pétitionnaire a recalculé la consommation basale d'huile de coriandre, en utilisant les données britanniques de consommation. Les niveaux de consommation moyen et au 97,5^{ème} percentile ont été réévalués. Le pétitionnaire rapporte ainsi des consommations moyennes variant de 10 mg/j d'acide pétrosélinique chez l'enfant à 41 mg/j chez l'adolescent, ces niveaux étant de 25 et 30 mg/j chez les adultes femmes et hommes, respectivement. Les apports au 97,5^{ème} percentile atteignent 420 mg/j chez les adolescents forts consommateurs. De cette estimation, le pétitionnaire conclut que les estimations d'apports élevés d'acide pétrosélinique représentent les deux tiers des apports

anticipés du NI par le biais des compléments alimentaires (qui ne devraient pas dépasser 600 mg/j).

Le CES « nutrition humaine » souligne que le pétitionnaire n'a pas répondu à sa remarque concernant la biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans la graine. Dans l'avis du 6 janvier 2012, il estimait que la biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans la graine est très probablement inférieure à celle de cet acide gras dans l'huile. Par conséquent, les apports par l'alimentation courante en acide pétrosélinique biodisponible sont vraisemblablement surestimés par le pétitionnaire qui a utilisé dans ses calculs la teneur de la graine en acide pétrosélinique sans correction pour sa biodisponibilité réelle. De ce fait, on ne peut se baser sur l'historique de consommation de la graine de coriandre pour conclure à la sécurité du NI.

Commentaire n°2 relatif à l'allergénicité des protéines résiduelles

Une nouvelle technique a été utilisée pour doser les protéines résiduelles dans l'huile de graine de coriandre. Cette technique est basée sur la quantification colorimétrique de la teneur en protéine du précipité obtenu après extraction de l'huile par acétone-hexane suivi d'une centrifugation, en utilisant un kit de dosage BCA de Pierce. La teneur en protéines dosées sur 5 lots d'huile de graine de coriandre était en dessous du seuil de détection (<1,5 mg/kg).

Le pétitionnaire fournit également des données complémentaires d'exposition aux protéines résiduelles de la population moyenne et fort consommatrice de graines de coriandre et précise que le NI sera conditionné en respectant les étiquetages et les procédures de pharmacovigilance.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que le seuil de détection de la technique de dosage de protéines utilisé est trop élevé pour garantir l'absence de réaction allergique. Il considère de ce fait qu'un étiquetage approprié, tel que prévu par le pétitionnaire, est nécessaire.

3. Réponses aux commentaires faits par les autorités hollandaises

Le pétitionnaire renvoie à sa réponse au commentaire n°2 des autorités françaises.

4. Réponses aux commentaires faits par les autorités allemandes

Commentaire n°1 relatif aux populations à risque

En plus des exigences d'étiquetage prévues par la directive 2002/46 sur les compléments alimentaires, le pétitionnaire mentionne que l'étiquetage proposé pour les suppléments contenant le NI porteront la mention «Pour utilisation par des adultes en bonne santé. Non destiné à des femmes enceintes ou allaitantes».

Ce point ne soulève aucune remarque de la part du CES « Nutrition Humaine ».

5. Réponses aux commentaires faits par les autorités belges

Commentaire n°1 relatif aux teneurs et tocophérols et autres phénols

Trois lots d'huile de graine de coriandre ont été analysés mais le pétitionnaire n'a pas joint les résultats à son dossier.

Le CES « Nutrition Humaine » ne peut apporter de conclusion sur ce point.

Commentaire n°2 relatif aux teneurs en composés volatils

L'huile de graine de coriandre étant déodorisée sous vide pendant 3,5 heures à 200°C, le pétitionnaire conclue qu'il est improbable que le NI présente des teneurs non négligeables en composés volatils.

Ce point ne soulève aucune remarque de la part du CES « Nutrition Humaine ».

Commentaire n°3 relatif à l'allergénicité des protéines résiduelles

Le pétitionnaire renvoie à sa réponse au commentaire n°2 des autorités britanniques.

4. CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

Le pétitionnaire a répondu à chacun des commentaires des Etats membres.

En ce qui concerne les données de consommation de l'acide pétrosélinique par l'alimentation courante, le pétitionnaire n'a pas apporté d'élément relatif à la biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans la graine. En effet, dans l'avis du 6 janvier 2012, le CES « Nutrition Humaine » estimait que la biodisponibilité de l'acide pétrosélinique dans l'huile est très probablement supérieure à celle de cet acide gras dans la graine. Par conséquent, les apports en acide pétrosélinique biodisponible par l'alimentation courante via les graines sont vraisemblablement surestimés par le pétitionnaire et on ne peut se baser sur l'historique de consommation de la graine de coriandre pour conclure à la sécurité du NI.

En ce qui concerne le métabolisme de l'acide pétrosélinique et les effets de la consommation du NI sur le moyen et long terme, le CES « Nutrition Humaine » estime que les arguments avancés à partir des résultats intermédiaires de l'étude clinique sont insuffisants. En revanche, le CES « Nutrition Humaine » est en accord avec les arguments réfutant les commentaires concernant les effets métaboliques potentiellement délétères de l'acide pétrosélinique. Ces effets ont été observés à des doses très supérieures à la dose proposée de 600 mg/j.

En ce qui concerne le suivi post-commercialisation demandé par l'Anses dans son avis du 6 janvier 2012, le CES prend acte qu'un programme de nutrivigilance est prévu.

En ce qui concerne l'allergénicité potentielle du NI, le CES « Nutrition Humaine » estime que le seuil de détection de la technique de dosage de protéines utilisé est trop haut pour garantir l'absence de d'allergènes. Il considère de ce fait qu'un étiquetage approprié, tel que prévu par le pétitionnaire, est indispensable.

Enfin, en ce qui concerne les teneurs en tocophérols, et autres phénols dans l'huile de graine de coriandre, aucune conclusion ne peut être apportée du fait de l'absence des données de l'annexe 4, censée apporter ces informations, qui devra être complétée par le pétitionnaire.

Ainsi, si les réponses liées à l'allergie et au suivi post-commercialisation sont rassurantes, celles concernant le métabolisme de l'acide pétrosélinique et l'estimation de sa consommation ne sont pas suffisantes. De ce fait, le CES « nutrition humaine » renouvelle sa demande d'études complémentaires spécifiques sur le métabolisme hépatique de l'acide pétrosélinique afin de montrer l'absence de danger nutritionnel lié à la consommation du NI à long terme.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition Humaine ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Huile, coriandre, acide pétrosélinique, nouvel ingrédient

BIBLIOGRAPHIE

- Caster WO, Andrews JW Jr, Mohrhauer H, Holman RT. Effect of essential and nonessential fatty acids in complex mixture on fatty acid composition of liver lipids. *J Nutr.* 1976 Dec;106(12):1809-16.
- Caster WO, Mohrhauer H, Holman RT. Effects of twelve common fatty acids in the diet upon the composition of liver lipid in the rat. *J Nutr.* 1966 Jun;89(2):217-25.
- EFSA 2012. Draft scientific opinion. Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal* 2012;10(7):2760
- Høy CE, Hølmer G. Incorporation of cis-octadecenoic acids into the rat liver mitochondrial membrane phospholipids and adipose tissue triglycerides. *Lipids.* 1981 Feb;16(2):102-8.
- Lawson LD, Hill EG, Holman RT. Suppression of arachidonic acid in lipids of rat tissues by dietary mixed isomeric cis and trans octadecenoates. *J Nutr.* 1983 Sep;113(9):1827-35.
- Mohrhauer H, Rahm JJ, Seufert J, Holman RT. Metabolism of linoleic acid in relation to dietary monoenoic fatty acids in the rat. *J Nutr.* 1967 Apr;91(4):521-7.
- Richter KD, Mukherjee KD, Weber N. Fat infiltration in liver of rats induced by different dietary plant oils: high oleic-, medium oleic- and high petroselinic acid-oils. *Z Ernährungswiss.* 1996 Sep;35(3):241-8.
- Weber N, Klein E, Mukherjee KD. Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J Nutr.* 2003 Feb;133(2):435-41.
- Weber N, Schönwiese S, Klein E, Mukherjee KD. Adipose tissue triacylglycerols of rats are modulated differently by dietary isomeric octadecenoic acids from coriander oil and high oleic sunflower oil. *J Nutr.* 1999 Dec;129(12):2206-11.
- Weber N, Richter KD, Schulte E, Mukherjee KD. Petroselinic acid from dietary triacylglycerols reduces the concentration of arachidonic acid in tissue lipids of rats. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1563-8.