



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

relatif à une évaluation initiale réalisée par les autorités irlandaises concernant
l'autorisation de mise sur le marché d'un ingrédient alimentaire :
huile de graine 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.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le vendredi 18 novembre 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une demande d'avis sur une évaluation initiale réalisée par les autorités irlandaises concernant l'autorisation de mise sur le marché d'un ingrédient alimentaire : dénommé par le pétitionnaire et dans cet avis « huile de graine de coriandre » mais en réalité obtenu à partir des fruits de coriandre.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Cette saisine s'inscrit dans le cadre du règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires (NI). L'objet de cette demande appartient à la classe 2.1, soit un NI complexe issu de sources non génétiquement modifiées, ayant déjà été utilisé comme aliment dans la communauté.

D'après le tableau II du document de Recommandations (97/618/CE), les informations requises pour les NI de la classe 2.1 sont les suivantes :

- I. Spécification du NI
- II. Effet du procédé de production appliqué au NI
- III. Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme source de NI
- IX. Consommation/Niveau d'utilisation prévu
- X. Informations fournies par une exposition humaine au NI ou à sa source
- XI. Informations d'ordre nutritionnel sur le NI
- XII. Informations d'ordre microbiologique sur le NI

XIII. Informations d'ordre toxicologique sur le NI

3. 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 des comités d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine (NUT) » (CES pilote) et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques (AAAT) ». Sur la base de 3 rapports d'expertise, les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 15 décembre 2011. Le présent avis a été adopté par les CES NUT et AAAT par correspondance en raison des courts délais de réponse impartis.

4. ANALYSE ET CONCLUSION DES CES

■ Spécification du NI

Le NI est une huile particulièrement riche en un acide gras mono-insaturé, l'acide pétrosélinique (C18 :1 n-12 ou cis delta 6), présent à hauteur de 60-75 % (m/m). Il contient également, en proportions relativement faibles, d'autres acides gras comme les acides linoléique (12-19 %), oléique (8-15 %), palmitique (2-5 %) et stéarique (<1,5 %). Le pétitionnaire précise que l'acide pétrosélinique est l'isomère cis Δ^6 de l'acide octadécénoïque et partage des similarités structurales avec l'acide oléique, qui est l'isomère cis Δ^9 de l'acide octadécénoïque. Il indique également que la différence de position de la double liaison confère à l'acide pétrosélinique un point de fusion (30°C) supérieur à celui de l'acide oléique (14°C), ce qui pourrait présenter un intérêt pour son utilisation industrielle ou nutritionnelle. Le pétitionnaire suggère ainsi que les huiles riches en acide pétrosélinique pourraient offrir des alternatives « low fat » aux huiles végétales conventionnelles, du fait d'une moindre assimilation.

Le NI contient également des phytostérols et phytostanols à hauteur de 2,4 à 3,7 g/kg. Les phytostérols majoritaires sont le β -sitostérol, le stigmastérol et le campestérol.

Concernant l'éventuelle présence de substances telles que les métaux lourds, les dioxines/PCB et les pesticides, le pétitionnaire précise que les analyses réalisées sur différents lots du NI montrent que les taux sont inférieurs aux limites maximales autorisées dans la réglementation européenne, ou encore aux limites de quantification des méthodes analytiques appliquées. De même, il est mentionné dans le dossier que les teneurs en protéines du NI sont inférieures aux limites de quantification de la méthode analytique appliquée (0,1 g/100 g).

Le pétitionnaire indique que le NI peut être conservé jusqu'à 12 mois à l'abri de la lumière et de l'air et à une température inférieure à 20°C. Il mentionne que les indices d'acide et de peroxyde et l'absence de résidus de solvant et d'autres contaminants des lots analysés suggèrent une bonne stabilité oxydative de l'huile de coriandre. Cependant, puisque les conditions de stockage de l'huile peuvent en altérer la qualité gustative et nutritionnelle, des analyses supplémentaires viendront compléter le dossier en 2012.

Les autorités irlandaises estiment que le pétitionnaire apporte peu d'informations sur l'impact nutritionnel de « l'huile de graine de coriandre » et sur l'acide pétrosélinique.

Le CES « Nutrition humaine » souligne que « l'huile de graine de coriandre » a, du fait de sa teneur très élevée en acide pétrosélinique, une composition atypique et n'est nutritionnellement équivalente à aucune huile couramment consommée.

Par ailleurs, la suggestion du pétitionnaire selon laquelle le NI pourrait être une alternative « low fat » aux huiles végétales n'est pas soutenue par les données de la littérature. En

particulier, les données in vivo sur la biodisponibilité des acides gras sont en contradiction avec cette assertion.

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » observe qu'il peut y avoir confusion entre « l'huile de graine de coriandre » et l'huile essentielle de coriandre, qui n'ont pas la même composition, cette dernière présentant une plus forte concentration en linalol (environ 70 % m/m). Il convient de préciser que le NI ne doit pas contenir de résidus d'huile essentielle.

En ce qui concerne la stabilité du NI, le CES « Nutrition humaine » a une opinion réservée puisqu'une partie des informations est manquante. Cependant, il est probable que la composition en acides gras de l'huile (75 à 80 % d'acides gras monoinsaturés) puisse lui conférer une relative stabilité.

■ Effet du procédé de production appliqué au NI

Le procédé de fabrication du NI implique une pression mécanique de la graine suivie d'une extraction à l'hexane. Des analyses d'hexane réalisées sur trois lots différents du NI montrent que la concentration résiduelle en ce solvant est inférieure à la limite de quantification de la méthode analytique (0,5 mg/kg). L'hexane est un solvant autorisé pour la production alimentaire tant que les résidus dans le produit fini n'excèdent pas 1 mg/kg. Le dossier précise que les résidus d'hexane dans le NI ne dépasseront pas 1 mg/kg. L'huile brute est ensuite raffinée et stabilisée suivant des protocoles et du matériel standards.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des autorités irlandaises.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques ».

Le CES « Nutrition humaine » souligne que du fait de la présence de composés de l'huile essentielle dans l'huile brute, le pétitionnaire doit s'assurer que les procédés de raffinage et de stabilisation permettent d'en éliminer les terpènes.

■ Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme source du NI

Les graines de coriandre (*Coriandrum sativum* L.) non OGM sont achetées en Bulgarie. Les fruits et feuilles de *Coriandrum sativum* L. ont un historique de consommation dans l'UE tandis que l'huile essentielle de coriandre a été utilisée comme ingrédient et comme parfum depuis plus d'un siècle.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des autorités irlandaises.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques ».

■ Consommation/niveau d'utilisation prévu du NI et informations fournies par une exposition humaine antérieure au NI ou à sa source

Le pétitionnaire a l'intention de proposer son NI comme constituant de compléments alimentaires, à des niveaux de l'ordre de 600 mg/jour (3 doses de 200 mg par jour), ce qui équivaut à 10 mg/kg de poids corporel/j pour un individu de 60 kg. Le pétitionnaire souligne que les compléments ne sont pas destinés à remplacer un autre aliment du régime et qu'ils seront étiquetés de manière appropriée suivant la directive (CE) 2002/46. Il précise que, bien qu'aucune population à risque pour la consommation du NI n'ait été identifiée, les compléments alimentaires contenant le NI ne sont pas destinés aux enfants.

Le pétitionnaire indique que l'huile de coriandre n'a pas d'historique de consommation au sein de l'UE. Cependant la coriandre y a été cultivée pendant de nombreuses années et les fruits entiers et moulus sont consommés tel quels ou en mélange avec d'autres épices sous forme de poudre de curry pour parfumer les plats.

Le pétitionnaire a estimé la consommation d'huile de coriandre par le biais de l'alimentation courante, en utilisant les données britanniques de consommation et en considérant que l'huile représente 20,4 % du poids total de la graine de coriandre. Les niveaux de consommation moyen et au 97,5^{ème} percentile ont été évalués chez les forts consommateurs de graine de coriandre et dans la population générale. Le pétitionnaire rapporte que dans la population de consommateurs de graine de coriandre, les apports moyens sont de 20 mg/j d'huile de coriandre chez l'adulte et de 27 mg/j chez l'adolescent. Les apports au 97,5^{ème} percentile peuvent atteindre 202 mg/j chez les adultes et 230 mg/j chez les adolescents.

De cette estimation, le pétitionnaire conclut que les estimations d'apports élevés d'huile de coriandre représentent le tiers des apports anticipés du NI par le biais des compléments alimentaires.

Les autorités irlandaises notent que les niveaux de consommation proposés du NI (600 mg/j) sont environ 20 fois plus élevés que la consommation basale moyenne (28,4 mg/j) d'huile de coriandre, mais seulement 3 fois plus élevés que les apports les plus élevés (230 mg/j). Ainsi, dans l'hypothèse maximaliste, les apports combinés du régime et des compléments alimentaires sont estimés à 830 mg/j.

Les autorités irlandaises estiment que, du point de vue nutritionnel, il n'y a pas de problème de sécurité lié à la consommation du NI aux doses proposées, qui représentent trois fois les apports les plus élevés par l'alimentation courante.

Le CES « Nutrition humaine » estime que la consommation de 600 mg/j « d'huile de graine de coriandre » ne devrait pas modifier de façon significative l'équilibre nutritionnel en acides gras essentiels dans l'alimentation, même chez les plus forts consommateurs de graine de coriandre. En revanche, le CES « Nutrition humaine » s'interroge sur la validité de l'estimation des apports en acide pétrosélinique par l'alimentation courante. En effet, celle-ci est basée sur l'hypothèse que l'absorption de cet acide gras est identique dans la poudre de coriandre et dans « l'huile de graine de coriandre », ce qui est peu probable. Il est vraisemblable que les quantités d'acide pétrosélinique réellement absorbées par le biais de l'alimentation courante soient bien inférieures. De ce fait, le CES « Nutrition humaine » estime qu'on ne peut se fonder sur la consommation de graine de coriandre pour évoquer un historique de sécurité du NI.

Par ailleurs, le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » observe que la consommation en Angleterre de curry contenant des extraits de coriandre est forte et, de ce fait, les estimations de l'exposition à « l'huile de graine de coriandre » réalisées par le pétitionnaire sur cette base peuvent être considérées comme maximalistes par rapport à l'exposition en France, vues les consommations de curry attendues en France.

■ Information d'ordre nutritionnel sur le NI

« L'huile de graine de coriandre » est destinée à être incorporée dans des compléments alimentaires pour ses propriétés bénéfiques supposées sur la peau et les cheveux. Le constituant majoritaire de « l'huile de graine de coriandre » est l'acide pétrosélinique, acide gras monoinsaturé (AGMI) présent à hauteur de 60-75 %, associé à d'autres acides gras minoritaires incluant les acides linoléique, oléique, palmitique et stéarique.

Le pétitionnaire décrit les utilisations de la coriandre, sous toutes ses formes, dont la graine. Il indique également que l'acide pétrosélinique est présent dans la graine de carvi, de persil, de fenouil, et dans les baies de l'angélique épineuse ou *Aralia spinosa* L.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des autorités irlandaises.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques ».

■ **Information d'ordre microbiologique sur le NI**

Le pétitionnaire fournit un résumé des spécifications microbiologiques et des analyses de 3 lots « d'huile de graine de coriandre », selon les méthodes standards

Les autorités irlandaises estiment que le statut microbiologique du NI est satisfaisant et appuyé par les résultats des tests sur les lots.

Ce point ne soulève pas de remarque de la part des CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques ».

■ **Information d'ordre toxicologique sur le NI**

Le pétitionnaire indique qu'il y a peu d'études publiées relatives à la sécurité de consommation de « l'huile de graine de coriandre » spécifiquement, contrairement à l'huile essentielle de fruits de coriandre qui a fait l'objet de nombreuses publications. La sécurité de consommation du NI est fondée principalement sur l'historique de consommation des graines de coriandre. Le pétitionnaire s'appuie également sur une étude de toxicité orale de 13 semaines réalisée chez le rat à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel/jour et sur un petit nombre d'études de toxicité subchronique conduites à des doses allant jusqu'à 6000 mg/kg de poids corporel/jour

Absorption, distribution tissulaire, métabolisme et excrétion

Les acides gras à longue chaîne qui constituent le NI sont facilement absorbés le long du tractus digestif et métabolisés. Les résultats de quelques études *in vitro* suggèrent que les triglycérides contenant l'acide pétrosélinique sont hydrolysés plus lentement que d'autres triglycérides, ce qui pourrait entraîner une biodisponibilité du NI différente de celle des autres huiles végétales (Heimermann et al., 1973). Toutefois, une étude de 10 semaines chez le rat, comparant l'absorption *in vivo* des triglycérides du NI et celle des triglycérides d'autres huiles telles que les huiles de tournesol et d'olive, rapporte que l'acide pétrosélinique était absorbé à un taux similaire à celui de l'acide oléique. Par ailleurs, des taux significativement plus élevés d'acide linoléique et plus faibles d'acide arachidonique sont observés dans les lipides plasmatiques et tissulaires des animaux ayant consommé le NI comparé à ceux des animaux ayant consommé l'huile de tournesol riche en acide oléique, suggérant une limitation de la synthèse d'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique. Les auteurs de cette étude suggèrent que l'acide pétrosélinique est métabolisé dans le foie *par* une élongation de sa chaîne carbonée et/ou par une β -oxydation (Weber et al., 1997).

Etudes de toxicité

Le pétitionnaire indique qu'il n'a identifié aucune étude de toxicité aiguë de « l'huile de graine de coriandre ».

Le pétitionnaire a conduit une étude subchronique chez le rat sur le NI suivant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) de l'OCDE, et présente aussi deux études publiées dans la littérature, de toxicité subchronique chez le rat sur « l'huile de graine de coriandre ».

Etude chez le rat avec le NI (lots d'huile fournis par le pétitionnaire) : toxicité par voie orale 13 semaines

Quatre groupes de rats (10 mâles + 10 femelles) Wistar CrI : WI (Han) ont reçu par voie orale 0, 150, 400 ou 1000 mg/kg pc/j du NI pendant 91 et 92 jours. En outre, deux lots satellites des 5 rats témoins de chaque sexe (1 % carboxyméthylcellulose) et 5 rats traités à 1000 mg/kg pc/j de chaque

sexe ont été constitués pour une étude de réversibilité de deux semaines. Des analyses standard de biologie clinique (sang et urine) ont été conduites sur tous les animaux, ainsi que des analyses ophtalmologiques. Tous les animaux ont subi des examens anatomo-pathologiques et tous les organes principaux ont fait l'objet d'examens histologiques.

Les résultats ne révèlent pas de mortalité liée au traitement ni de signes cliniques notables. Des altérations (diminutions) au niveau pondéral ont été observées chez les mâles des groupes 150 et 400 mg/kg pc/j sans qu'elles n'atteignent de signification statistique. La consommation alimentaire a diminué légèrement chez les mâles et les femelles sans atteindre de signification statistique. Les examens hématologiques ont montré des modifications réversibles statistiquement significatives mais sans rapport avec la dose, quelques-unes observées dans un seul sexe et demeurant dans les limites des données historiques. Hormis une augmentation du taux de glucose chez les mâles qui atteint une signification statistique uniquement à la plus forte dose testée (1000 mg/kg pc/j), les autres résultats de biologie clinique n'ont pas montré d'effet notable. Les valeurs moyennes de glycémie trouvées chez les mâles dans cette étude sont de 7,5 mmol/L ($\pm 1,2$) chez les témoins, de $7,6 \pm 0,6$ mmol/L dans le groupe traité avec 150 mg NI/kg pc/j, de $8,0 \pm 0,6$ mmol/L dans le groupe traité avec 400 mg NI/kg pc/j et de $10,0 \pm 1,5$ mmol/L dans le groupe traité avec 1000 mg NI/kg pc/j. La glycémie des femelles n'a pas été modifiée, les valeurs plasmatiques se situant respectivement à $5,4 \pm 0,6$ mmol/L, $5,3 \pm 0,7$ mmol/L, $5,4 \pm 0,5$ mmol/L et $5,9 \pm 0,9$ mmol/L dans les groupes témoins et traités avec 150 mg NI/kg pc/j, 400 mg NI/kg pc/j et 1000 mg NI/kg pc/j. Par ailleurs, la glycémie n'a pas été modifiée chez les animaux, mâles ou femelles, appartenant au groupe de réversibilité, montrant des valeurs pour les témoins mâles de $6,0 \pm 0,9$ mmol/L et de $6,0 \pm 0,3$ mmol/L pour ceux traités avec 1000 mg NI/kg pc/j. Chez les femelles du groupe de réversibilité, les valeurs respectives étaient de 5,1 et 4,9 mmol/L. Une augmentation du poids relatif du thymus a été rapportée chez les mâles traités avec la dose intermédiaire (400 mg/kg pc/j) mais sans modification histologique de l'organe. Chez les femelles, une diminution du poids absolu du cerveau et du cœur a été rapportée mais uniquement à la fin de l'étude de réversibilité. Les résultats d'anatomopathologie n'ont pas montré de lésion dans les organes examinés.

Le pétitionnaire propose, sur la base de cette étude de 13 semaines par voie orale, une dose sans effet indésirable observé (DSEIO) à 1000 mg/kg pc/j qui correspond à la dose testée la plus élevée.

Etudes chez le rat issues de la littérature (conduites avec des lots d'huiles de coriandre autres que ceux produits par le pétitionnaire)

Etude chez le rat : toxicité par voie orale 10 semaines

Un groupe de 9 rats mâles Wistar a reçu par voie orale un régime contenant 12% d'huile de coriandre à 72 % acide pétrosélinique (ce qui correspond à environ 6 000 mg/kg pc/j) et 2 % d'huile de maïs pendant 10 semaines. Quatre autres groupes de 10 rats ont été traités avec des quantités équivalentes soit d'huile de tournesol riche en acide gras oléique, soit d'huile de tournesol conventionnel, soit d'huile d'olive, soit de l'huile de colza. Enfin, un groupe témoin (5 rats) a reçu un régime standard contenant 4 % de lipides (Richter *et al.*, 1996). Tous les animaux ont subi des examens anatomo-pathologiques et des examens histologiques sur le foie, le cœur, l'aorte, l'estomac et la rate.

Les résultats révèlent une infiltration lipidique et une accumulation de kystes graisseux dans le tissu hépatique accompagnées d'une augmentation des noyaux hépatiques suggérant une stimulation des hépatocytes. Les animaux traités avec les autres huiles n'ont pas montré un effet aussi marqué bien que des infiltrations lipidiques aient également été observées. Aucun autre organe étudié n'a été affecté par ce type de lésion. Les auteurs ont suggéré que l'infiltration lipidique dans les hépatocytes pourrait être due à l'insuffisance des lipases hépatiques à métaboliser l'acide pétrosélinique (voir partie métabolique).

Etude chez le rat : toxicité par voie orale 10 semaines

Six groupes de 10 rats mâles Wistar ont reçu par voie orale un régime contenant de l'huile de coriandre (à 72 % d'acide pétrosélinique), de l'huile d'olive, de l'huile de tournesol riche en acide gras oléique, de l'huile de tournesol conventionnel ou de l'huile de colza à hauteur de 12 % du régime (environ 6 000 mg/kg pc/j), additionnées de 2 % d'huile de maïs, pendant 10 semaines. Les

animaux ont subi des examens anatomo-pathologiques et des examens histologiques sur le foie, le cœur, l'aorte, l'estomac et la rate (Weber et al., 1995).

Les résultats ne révèlent pas de mortalité liée au traitement, de signes cliniques notables, ou d'effet sur le poids. Des augmentations du poids du foie chez les animaux nourris avec l'huile de coriandre ont été observées par rapport aux animaux traités avec d'autres sources de lipides. Aucune différence dans le poids du pancréas, du rein, de la rate et des gonades n'a été rapportée. La distribution des acides gras dans les tissus des animaux du groupe exposé à l'huile de coriandre a montré une augmentation de l'acide pétrosélinique et de l'acide oléique.

Etudes de génotoxicité in vitro

Mutation réverse chez la bactérie

Etude réalisée selon les recommandations OCDE (n°47 1), la directive 2000/32/CE et les recommandations du ICH (1995).

Il s'agit d'un test d'Ames conduit avec et sans activation métabolique (S-9) sur cinq souches de *Salmonella typhimurium* : TA-1535, TA-1537, TA-98, TA-100 et TA102. L'essai comprend des témoins positifs et non-traités. Les résultats montrent une absence de cytotoxicité aux concentrations testées allant jusqu'à 16 000 µg/boîte. Cette concentration est supérieure à celle préconisée par les lignes directrices OCDE, qui est de 5 000 µg/boîte. Le NI, dans ces conditions expérimentales, ne présente aucun effet mutagène sur les 5 souches testées.

Mutation chez des cellules de mammifère

Il s'agit d'un test TK^{+/+} conduit avec et sans activation métabolique (S-9) sur des cellules de lymphome de souris L5178Y. L'essai a compris une exposition de longue durée au NI (24 heures) sans activation métabolique et une exposition courte (4 heures) avec et sans activation métabolique. Les résultats montrent une absence de mutagénicité aux concentrations testées allant jusqu'à 8 000 µg/mL.

Conclusions sur les données de métabolisme et de toxicité

Le pétitionnaire rappelle que les apports anticipés du NI de 10 mg/kg pc/j, correspondant à la consommation quotidienne de compléments alimentaires contenant 600 mg « d'huile de graine de coriandre » par un individu de 60 kg, apportent une marge de sécurité de 100. Si l'on compare la DSEIO à un apport de 830 mg provenant de compléments alimentaires, additionné aux 230 mg provenant de la consommation des graines de coriandre par les adolescents les plus forts consommateurs, la marge de sécurité est de 72.

Les autorités irlandaises estiment que les changements biochimiques et physiologiques mineurs observés à la dose de la DSEIO ne sont pas surprenants du fait de la consommation prolongée d'un régime hyperlipidique et ne sont pas considérés comme des effets délétères du NI lui-même. Les marges de sécurité de 100 (si l'on considère seulement la consommation de complément alimentaire) et de 72 (si l'on considère la consommation de complément alimentaire et de graine de coriandre par l'alimentation courante au 97,5^{ème} percentile chez les adolescents), calculées sur la base de la DSEIO de 1000 mg/kg de poids corporel/j, sont satisfaisantes. L'effet significatif sur le métabolisme lipidique observé en réponse à la plus forte dose du NI (6000 mg/kg de poids corporel/j) doit être relativisé du fait que la dose est 600 fois supérieure à la dose préconisée dans le complément alimentaire.

Les autorités irlandaises estiment enfin que, bien que les données toxicologiques soient limitées du fait de l'absence d'étude de carcinogénicité, de toxicité reproductive et d'études cliniques, l'historique de consommation des produits à base de coriandre et les marges de sécurité pertinentes permettent de considérer raisonnablement que le nouvel ingrédient est sans risque aux doses proposées.

Le CES « Nutrition humaine » souligne le très faible niveau de connaissance relatif à l'acide pétrosélinique, qui a été très peu étudié. L'acide pétrosélinique présente un métabolisme banal décrit dans le foie du rat : il est allongé en C20 :1 n-12 et/ou raccourci en C16 :1 n-12 et il n'est pas évoqué de problème d'accumulation de cet acide gras dans le foie. Malgré la similitude structurelle entre l'acide pétrosélinique et l'acide oléique, ces deux acides gras ne présentent pas de similarités métaboliques. Les triglycérides riches en acide pétrosélinique semblent plus résistants à la lipase pancréatique que ceux riches en acide oléique (Heimermann et al., 1973). L'acide pétrosélinique est également un meilleur substrat des acyltransférases impliquées dans la biosynthèse des triglycérides (Weber et al., 1999). De plus, les positions d'estérification de l'acide pétrosélinique sur les phospholipides (uniquement en sn1) et les triglycérides (sn1 et 3) diffèrent de celles de l'acide oléique (sn1, 2 et 3 ; Hoy et Holmer, 1981 ; Weber et al., 1995 et 1999). L'ensemble de ces observations montre que l'acide pétrosélinique est très bien incorporé dans les membranes et les lipides de stockage dans tous les tissus et organes (Weber et al., 1995 et 1999). Il a même été associé chez le rat, à très forte dose, à une augmentation de l'infiltration lipidique et à l'apparition de kystes lipidiques dans le foie (Weber et al., 1995 ; Richter et al, 1996). Ces observations suggèrent que l'acide pétrosélinique est un mauvais substrat soit de la β -oxydation soit de la lipase hormono-sensible ou de la lipase hépatique. Des études plus détaillées avec des régimes témoins isolipidiques manquent pour lever le doute sur ce point.

En outre, contrairement à l'acide oléique, l'acide pétrosélinique semble inhiber la formation d'acide arachidonique à partir d'acide linoléique, probablement par son effet inhibiteur de la $\Delta 6$ -désaturase, dont il n'est pourtant pas compétiteur (Weber et al., 1995). Ce point n'est pas rédhibitoire puisque règne dans ce métabolisme une compétition importante entre les substrats de la $\Delta 6$ -désaturase. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude clinique chez l'homme concernant ce point. Il serait souhaitable néanmoins, comme l'a proposé le pétitionnaire, de ne pas conseiller cette huile aux enfants, chez lesquels une synthèse importante d'acide arachidonique doit être maintenue en raison de la croissance

Enfin, le CES « Nutrition humaine » souligne l'absence d'étude chez l'Homme portant sur l'acide pétrosélinique ou sur « l'huile de graine de coriandre ».

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » estime que l'étude toxicologique de 13 semaines conduite, selon les lignes directrices reconnues, avec le NI par voie orale chez le rat est acceptable et peut être utilisée pour évaluer la sécurité du NI. En ce qui concerne l'élévation de la glycémie chez les mâles, le CES AAAT n'a pas retenu cette observation comme un effet pour l'évaluation du risque, puisqu'elle n'atteint pas de signification statistique dans les doses testées hormis à la plus forte dose, qu'elle est limitée en valeur absolue et que cette augmentation n'apparaît pas dans l'étude de réversibilité. De manière générale, les résultats de cette étude n'ont pas montré d'effets indésirables et en conséquence une DSEIO de 1 000 mg/kg pc/j a pu être identifiée. Cette DSEIO correspond à la plus forte dose testée dans l'essai.

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » considère que les effets d'accumulation lipidique au niveau du foie ou les effets sur le profil lipidique sanguin de certains acides gras rapportés chez les rats exposés à de l'huile de coriandre contenant 72 % d'acide pétrosélinique (production autre que celle du pétitionnaire), peuvent être en partie expliqués par l'ingestion de très fortes quantités de l'huile par ces animaux, équivalentes à 5 000 et 6 000 mg /kg pc/j. En effet, les animaux ayant consommé la même quantité d'autres huiles végétales présentent également des infiltrations lipidiques mais de moindre ampleur.

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » considère également que les études in vitro classiques présentées par le pétitionnaire sont recevables. Les conclusions apportées sont claires et démontrent une absence d'effet mutagène in vitro associé au NI dans les cellules bactériennes et de mammifères.

Le CES observe que la dose préconisée pour le NI de 600 mg par jour est équivalente à 10 mg/kg poids corporel/jour pour une personne pesant 60 kg. Cette dose reste 500 et 600 fois inférieure à celles montrant les effets lipidiques chez le rat mentionnés précédemment. En outre, une marge de sécurité de 100 fois a été identifiée entre l'exposition maximale attendue du NI (10 mg/kg pc/j) et la DSEIO identifiée dans l'étude toxicologique de 13 semaines (1 000 mg/kg pc/j) conduite avec le NI.

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » en conséquence rejoint les autorités irlandaises sur l'absence de risque toxicologique aux doses proposées.

■ Allergénicité

Des symptômes de nature allergique ont été rapportés pour la coriandre. Ils sont probablement dus à des protéines spécifiques de la plante. Puisque les protéines résiduelles sont supprimées lors du procédé de raffinage de l'huile, le pétitionnaire estime que le NI ne présente pas de risque d'allergénicité. De plus, le pétitionnaire n'a identifié aucun cas d'allergie ou de sensibilité à l'huile de grain de coriandre dans la littérature.

Les CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » estiment que du fait de la suppression des protéines résiduelles lors du raffinage de l'huile, le NI ne présente pas de risque allergique.

■ Conclusion des autorités irlandaises

L'autorité de sécurité alimentaire d'Irlande n'a pas identifié de problème de sécurité avec la consommation du NI contenant « l'huile de graine de coriandre » à la dose proposée de 600 mg/j et considère de ce fait que le NI remplit les critères décrits dans l'article 3.1 du règlement sur les nouveaux aliments.

■ Conclusion des CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques »

Le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » estime que les études proposées par le pétitionnaire sont suffisantes pour définir une DSEIO de 1000 mg/kg pc/j. Il souligne que cette dose est de 500 à 600 fois supérieure à celle préconisée par le pétitionnaire pour l'adjonction dans les compléments alimentaires et environ 100 fois supérieure à l'exposition maximale attendue du NI. Il considère que ces marges de sécurité sont satisfaisantes. Par ailleurs, les études *in vitro* classiques présentées par le pétitionnaire sont recevables. Les conclusions qu'elles apportent sont claires et démontrent une absence d'effet mutagène *in vitro* associé au NI dans les cellules bactériennes et de mammifères. En conséquence, le CES « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » rejoint les autorités irlandaises sur l'absence de risque toxicologique aux doses proposées.

Le CES « Nutrition humaine » souligne que « l'huile de graine de coriandre » a, du fait de sa teneur très élevée en acide pétrosélinique, une composition atypique et n'est nutritionnellement équivalente à aucune huile couramment consommée. Il estime 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 et on ne peut se baser sur l'historique de consommation de la graine de coriandre pour conclure à la sécurité du NI.

Le CES « Nutrition humaine » estime que le métabolisme de cet acide gras est peu connu et que les conséquences à moyen et long terme d'un apport de 600 mg/j ne sont pas suffisamment évaluées. Le CES s'interroge 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.*

Ainsi, des études complémentaires spécifiques sur le métabolisme hépatique de l'acide pétrosélinique apparaissent nécessaires pour montrer l'absence de danger nutritionnel lié à la consommation du NI à long terme. Par ailleurs, dans la mesure où le recul de consommation est insuffisant en Europe, un suivi post-marketing est nécessaire.

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions des CES « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques ».

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Mots clés :

Acide pétrosélinique, nouvel aliment, huile, graine de coriandre

BIBLIOGRAPHIE

- Heimermann HW, Holman RT, Gordon DT, Kowalyshyn DE, Jensen RG. Effect of double bond position in octadecenoates upon hydrolysis by pancreatic lipase (1973). *Lipids* 8: 45-7.
- Hoy CE, Holmer G (1981). Incorporation of cis-octadecenoic acids into the rat liver mitochondrial membrane phospholipids and adipose tissue triglycerides *Lipids* 16: 102-8.
- Richter KD, Mukherjee KD, Weber N (1996). Fat infiltration in liver of rats induced by different dietary plant oils: high oleic-, medium oleic- and high petroselinic acid-oils. *Z Ernährungswiss* 35: 241-8.
- Weber N, Richter KD, Schulte E, and Mukherjee KD (1995). Petroselinic acid from dietary triacylglycerols reduces the concentration of arachidonic acid in tissue lipids of rats. *J Nutr* 125: 1563-8.
- Weber N, Schönwiese S, Klein E, Mukherjee KD (1999). Adipose tissue triacylglycerol of rats are modulated differently by dietary isomeric octadecenoic acids from coriander oil and high oleic sunflower oil. *J Nutr* 129: 2206-11.