



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 avril 2019

NOTE
d'appui scientifique et technique (AST)
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif aux « à la mise à jour de l'avis de l'Anses du 18 février 2009 relatif à la présence d'alcaloïdes (atropine et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine et à la pertinence du seuil de gestion provisoire proposé par la DGCCRF dans l'avis suscité »

L'Anses a été saisie le 8 février 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique (AST) suivant : Mise à jour de l'avis de l'Anses du 18 février 2009 relatif à la présence d'alcaloïdes (atropine et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine et à la pertinence du seuil de gestion provisoire proposé par la DGCCRF et évalué par l'Anses dans son avis du 18 février 2009¹.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

En 2009, l'Anses a publié un avis définissant un seuil d'intervention de 100 µg en alcaloïdes totaux (somme d'atropine et de scopolamine) par kilogramme (kg) de farine de sarrasin. Dans cet avis, l'Anses a également considéré que la technique de dosage mise en œuvre était suffisante pour mesurer le « seuil de gestion provisoire » de 20 µg/kg qui avait été proposé par la DGCCRF pour identifier qualitativement la contamination. Cependant, il était précisé que les informations transmises ne permettaient pas d'établir la validité de la quantification de cette contamination.

La saisine actuelle de la DGCCRF mentionne que des intoxications liées à la consommation de farine de sarrasin, très fortement contaminée par les alcaloïdes tropaniques (atropine et scopolamine), sont régulièrement constatées en France. Cette saisine rappelle qu'en 2013 l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a émis un avis sur les alcaloïdes tropaniques et a défini une dose de référence aiguë de groupe (ARfD) de 0,016 µg/kg de poids corporel, pour la somme de (–)–hyoscyamine (atropine) et de (–)–scopolamine².

Selon la DGCCRF, le seuil d'intervention de 100 µg/kg de farine de sarrasin ne semble donc plus assez protecteur pour continuer à garantir une exposition du consommateur inférieure à l'ARfD établie par l'Efsa. La saisine de la DGCCRF mentionne également que les dispositions du règlement (CE) n°

¹ Avis de l'Anses relatif à la présence d'alcaloïdes (atropine et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine et à la pertinence du seuil de gestion provisoire proposé par la Dgccrf. Saisine 2008-SA-0221. 18 février 2009.

² Scientific opinion on tropane alkaloids in food and feed. Efsa Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Efsa Journal 2013;11(10):3386.

1881/2006³ sont en cours de révision par les Etats membres pour tenir compte des conclusions de l'Efsa et fixer des teneurs maximales réglementaires en atropine et en scopolamine dans d'autres denrées alimentaires que celles actuellement réglementées. Dans les préparations à base de céréales et aliments pour nourrissons et enfants en bas âge ce règlement fixe une teneur maximale de 1 µg par kg de produit pour l'atropine et pour la scopolamine.

L'Anses est sollicitée pour réviser, en tant que de besoin, le seuil d'intervention de 100 µg/kg de farine de sarrasin, pour la somme d'atropine et de scopolamine, à la lumière des nouvelles informations disponibles sur la toxicité aiguë de ces contaminants et des données de consommation disponibles relatives au sarrasin et à ses dérivés.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'expertise a été réalisée en interne en raison de l'urgence de la demande. Les travaux ont été présentés, le 21 avril 2019, au CES « ERCA » pour commentaires.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés avant la nomination des personnes intervenantes 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.

Les expertises de l'Anses sont réalisées dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

3. ANALYSE

3.1 Des données toxicologiques nouvelles ont permis d'établir une dose de référence aiguë de groupe (ARfD)

Dans son avis du 18 février 2009, l'Anses n'avait pas établi une valeur toxicologique de référence (VTR) mais avait identifié un « seuil sanitaire » d'environ 133 µg d'atropine par kg de farine de sarrasin en se basant sur :

- Une dose avec effet (salivaire) de 0,02 mg d'atropine par kg de poids corporel chez l'enfant (5 ans, 20 kg de poids corporel (pc) en moyenne)⁴ ;
- Un facteur de sécurité de 30 (3 pour une extrapolation à une dose sans effet et 10 pour la variabilité inter-individuelle) ;
- Une consommation maximale journalière de farine de sarrasin inférieure à 100 g chez les seuls consommateurs de produits à base de farine de sarrasin, selon les données de consommation INCA2⁵.

Pour tenir compte de la contribution potentielle de la scopolamine, un seuil d'intervention de 100 µg/kg de farine en alcaloïdes totaux avait été proposé.

Dans l'avis de l'Efsa de 2013, une dose de référence aiguë de groupe (ARfD) pour la (–)-hyoscyanine, (atropine), et pour la (–)-scopolamine a été établie sur le fondement des effets toxicologiques observés en relation avec l'action antagoniste de l'atropine et la scopolamine sur les récepteurs muscariniques qui lient l'acétylcholine (ACh). L'ACh est un neurotransmetteur important dans le système nerveux central et périphérique. L'ARfD de 0,016 µg/kg pc a été établie par l'Efsa à partir d'un plan d'étude croisé mené à

³ Règlement (CE) n° 1881/2006 du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires. JO UE L 364/5. 20.12.2006

⁴ Saarnivaaraal L, Kautto U.-M, Lisalo E, Pihlajamäki K. 1985. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters following oral or intramuscular atropine in children. Acta Anaesthesiol. Scand. 29(5) :529-536.

⁵ Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2006-2007. Version 2. Septembre 2009. <https://www.anses.fr/fr/content/inca-2-les-r%C3%A9sultats-d'une-grande-%C3%A9tude>

l'aveugle chez des volontaires exposés à quatre doses d'atropine et de (–)–scopolamine dans leur diète⁶. L'Efsa a considéré que cette étude apportait des informations claires sur la dose-réponse chez l'Homme et que les résultats obtenus avec un mélange pertinent d'atropine et de scopolamine n'indiquaient pas d'effet toxicologique statistiquement significatif à la dose de 0,16 µg/kg de poids corporel. En appliquant un facteur de sécurité de 10 pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle, l'ARfD de 0,016 µg/kg pc a été établie.

3.2 Evaluation du dépassement de l'ARfD lié la consommation de farine de sarrasin contaminée avec de l'atropine et de la scopolamine

Le risque de dépassement de l'ARfD a été évalué selon deux approches différentes dont les résultats ont été comparés.

1^{ère} approche de calcul sur la base de données relatives à la consommation de farine de sarrasin

Les données de consommation utilisées pour la présente évaluation du risque proviennent de plusieurs études individuelles et nationales sur les consommations alimentaires.

L'étude INCA2 (Afssa, 2009⁷) s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières. Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aiguë sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas. Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé/ou non). La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2 en 43 groupes créée spécifiquement pour l'étude.

S'agissant des enfants de moins de 3 ans, les calculs réalisés se basent sur les données de consommation de l'enquête bébés-SFAE. Cette enquête a été réalisée sur le terrain du 12 janvier au 10 mars 2005 par la TNS-SOFRES pour le compte du *Syndicat Français des Aliments de l'Enfance* membre de *l'Alliance 7*. Le recueil des données de consommation a été effectué au domicile de 713 enfants (âgés de 15 jours à 36 mois et 15 jours), selon la technique du carnet alimentaire sur trois jours consécutifs, repas par repas, noté par les personnes prenant soin des enfants (le plus souvent la mère, et/ou la nourrice, avec la participation des pères). Le nombre d'enfants dont les données ont pu être analysées s'élève à 705. Ont été inclus dans cette enquête des nourrissons ou jeunes enfants non allaités au sein (ni exclusivement, ni partiellement) et ne fréquentant pas une crèche collective ou une école durant les trois jours suivant le recrutement. La nomenclature de cette enquête de consommation comprend 32 catégories alimentaires principales. Certaines de ces catégories contiennent des sous-catégories (exemple : la catégorie céréales comprend les céréales infantiles et les céréales pour petit déjeuner).

Un grand nombre de produits alimentaires sont susceptibles de contenir du sarrasin tels que le pain, les biscottes, les biscuits apéritifs, galettes et crêpes, etc. Cependant, les libellés « sarrasin » ou « blé noir » n'apparaissent que pour les galettes et les crêpes. Par conséquent, les consommations ne sont décrites que pour ce type de produits. En outre, la composition en sarrasin de ces autres produits est moins précise que celle disponible pour les galettes ou les crêpes salées à base de sarrasin.

Deux scénarios ont été utilisés afin d'estimer la consommation de farine de sarrasin :

⁶ Perharič L, Juvan KA, Stanovnik L. 2013. Acute effects of a low-dose atropine/scopolamine mixture as a food contaminant in human volunteers. *J Appl Toxicol* 33:980-990.

⁷ Afssa (2009). INCA2. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires.

- 1- Sélection uniquement des produits dont le libellé contient « sarrasin » ou « blé noir » (en se basant sur la déclaration des consommateurs)
- 2- Sélection de toutes les galettes et crêpes salées en faisant l'hypothèse qu'elles contiennent toutes du sarrasin (scenario maximaliste).

Par ailleurs, afin d'estimer la quantité de farine de sarrasin utilisée dans les galettes ou les crêpes salées, les travaux antérieurs de l'agence (Note technique OCA/MB/2008-151) ont été pris en compte. D'après ces estimations, une galette nature de taille standard pèse 50 g et contient 25% de farine de sarrasin, soit 12,5 g. Par ailleurs, la part de galette nature d'une galette garnie représente 33% du poids. Par conséquent, et pour toute portion supérieure à 50 g, un coefficient de 0,33 a été appliqué afin d'estimer la part de galette seule dans la portion consommée à laquelle un coefficient de 0,25 a été appliqué pour estimer la quantité de farine consommée. Ainsi :

- Pour toute portion déclarée ≤ 50 g, il a été supposé qu'il s'agissait d'une galette nature : la quantité de farine consommée = $50 \text{ g} \times 0,25$
- Pour toute portion déclarée > 50 g, il a été supposé qu'il s'agissait d'une galette garnie : la quantité de farine consommée = $50 \text{ g} \times 0,33 \times 0,25$

Le tableau 1 présente les données de consommation de farine de sarrasin issues de ces études, et calculées par les deux approches précédemment citées, exprimant la portion (en g), pour les adultes et les enfants. Pour les enfants de moins de 3 ans, 2 déclarations de consommation de galette ont été recueillies. De ce fait, cette base de données n'a pas été utilisée pour l'estimation des consommations de farine de sarrasin des enfants de moins de 3 ans.

Tableau 1 : Consommation de farine de sarrasin en tant qu'ingrédient de crêpes salées et galettes, exprimant la portion (g), pour les adultes et les enfants.

Scénario 1					
galettes ou crêpes salées dont le libellé contient « sarrasin » ou « blé noir »					
Population	Nombre actes de consommation	Nombre de consommateurs	Portion moyenne (g)	Portion au centile 95 (g)	Portion maximale (g)
Adultes (18 ans et plus)	80	65	9,7	24,8	30,0
Enfants (3-17 ans)	37	32	9,6	30,9	40,0
Scénario 2 (maximaliste)					
toutes les galettes ou crêpes salées contiennent du sarrasin					
Adultes (18 ans et plus)	313	272	11,9	24,8	38,0
Enfants (3-17 ans)	282	238	11,3	24,8	46,0

Evaluation du risque du dépassement de la ARfD lié à la consommation de sarrasin contenant des alcaloïdes (atropine et scopolamine)

A partir des données de consommation dans le Tableau 1, l'exposition éventuelle des consommateurs de farine de sarrasin contaminée selon les deux scénarios de consommation a été calculée. En l'absence de données de contamination en atropine et en scopolamine de la farine de sarrasin recueillies en France, ce calcul peut être fait en tenant compte d'une part, du seuil de gestion provisoire établi par la DGCCRF de 20 µg d'atropine & scopolamine/kg de farine de sarrasin et d'autre part, du seuil d'intervention de 100 µg d'atropine & scopolamine/kg de farine proposé par l'Anses dans son avis de 2009.

Les résultats de ces calculs sont présentés dans le tableau 2.

Très peu de dépassements de la valeur toxicologique de référence aiguë de groupe (ARfD) de 0,016 µg/kg pc établie par l'Efsa sont prévisibles lorsque l'exposition est calculée en prenant comme concentration le seuil de gestion de 20 µg/kg. Les dépassements sont principalement associés aux forts consommateurs des galettes et des crêpes salées dans la tranche d'âge de 3 à 17 ans. Lorsque la concentration du seuil d'intervention de 100 µg/kg est utilisée, des dépassements peuvent être observés quels que soient les scénarios de calcul ou la population considérée.

Tableau 2 : Exposition à l'atropine et à la scopolamine pour les adultes et les enfants de plus de 3 ans liée à la consommation de farine de sarrasin en tant qu'ingrédient de crêpes salées et galettes, contaminée au niveau des seuils de 20 µg/kg et de 100 µg/kg.

Scénario 1						
galettes ou crêpes salées dont le libellé contient « sarrasin » ou « blé noir »						
	Exposition calculée avec contamination de 20µg/kg			Exposition calculée avec contamination de 100µg/kg		
	moyenne (µg/kg)	p95 (µg/kg)	% dépassement	moyenne (µg/kg)	p95 (µg/kg)	% dépassement
Adultes	0,003	0,008	0,0%	0,015	0,042	31,3% [21,1% ; 41,4%]
Enfants	0,006	0,022	8,1% [0% ; 16,9%]	0,032	0,111	62,2% [46,5% ; 77,8%]
Scénario 2 (maximaliste)						
toutes les galettes ou crêpes salées contiennent du sarrasin						
Adultes	0,004	0,007	0,0%	0,018	0,036	47,0% [41,4% ; 52,5%]
Enfants	0,007	0,016	5,0% [2,4% ; 7,5%]	0,035	0,079	79,8% [75,1% ; 84,5%]

A partir des données de consommation recueillies en France, il a été possible d'estimer la concentration en atropine et en scopolamine dans la farine de sarrasin à ne pas dépasser pour que l'exposition reste inférieure à l'ARfD de 0,016 µg/kg pc.

Sur la base de la consommation maximale d'une portion de farine de sarrasin de 46 g observée chez les enfants et adolescents de 3-17 ans dans le scénario 2 (Tableau 1), la teneur maximale d'atropine et de

scopolamine ne devrait pas dépasser **13,2 µg/kg dans la farine de sarrasin** pour se maintenir dans les limites de l'ARfD.

2^{ème} approche de calcul basée sur le nombre des galettes et/ou crêpes salées pouvant contenir de la farine de sarrasin contaminée

Par ailleurs, il a également été estimé le nombre de galettes⁸ pouvant être consommées pour que l'exposition reste inférieure à la ARfD et ce, en tenant compte des deux seuils de gestion et d'intervention, respectivement, de 20 et 100 µg/kg (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de galettes ou de crêpes salées pouvant être consommées pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë de groupe (ARfD).

	Poids corporel moyen (kg)	Nombre de galettes contenant de la farine de sarrasin contaminée	Nombre de galettes contenant de la farine de sarrasin contaminée
		à 100 µg/kg	à 20 µg/kg
Adultes	70	<1	4 et demi
Enfants de 11 à 17 ans	54	<1	3 et demi
Enfants de 3 à 10 ans	25	<1	1 et demi
Enfants de 3 ans	14,5	<1	1
Enfants de 1 à 3 ans	12,4	<1	<1

Considérant une contamination de 100 µg/kg de farine de sarrasin, un adulte moyen ou un enfant, quelle que soit la tranche d'âge considérée, dépasserait l'ARfD en consommant une seule galette ou crêpe salée. En revanche, considérant une contamination de 20 µg/kg, seuls les enfants de 3 ans et moins dépasseraient l'ARfD en consommant une seule galette ou une crêpe salée. Les autres populations étudiées pourraient consommer entre 1 et 4,5 galettes ou crêpes salées sans dépasser l'ARfD. Il convient de rappeler que les consommations calculées des galettes ou des crêpes salées s'entendent en une seule occasion de consommation.

En partant de la consommation d'une galette contenant 12,5g de farine de sarrasin, il a été possible de calculer pour chaque population la concentration en atropine et en scopolamine à ne pas dépasser dans la farine de sarrasin pour que l'exposition reste inférieure à l'ARfD de 0,016 µg/kg pc. Cette concentration varie de **16 µg/kg** chez les enfants de 1 à 3 ans à **90 µg/kg** chez les adultes.

Avec le niveau de contamination le plus faible, soit 16 µg/kg, permettant de protéger toutes les populations, le nombre de galettes pouvant être consommées varie de 1 pour les enfants de 1 à 3 ans (qui équivaut à une quantité maximale de 12,5 g de farine de sarrasin) à 5,6 galettes pour les adultes (équivalentes à une quantité maximale de 70 g de farine de sarrasin) (Tableau 4). Comme précédemment, les consommations calculées des galettes ou des crêpes salées ou de farine de sarrasin s'entendent en une seule occasion de consommation.

⁸ Sur la base d'une galette standard de 50g contenant 25% de farine de sarrasin, soit 12.5g

Cette quantité de farine peut également être convertie en quantité équivalente pour d'autres produits selon le pourcentage de farine de sarrasin qu'ils contiennent⁹.

Tableau 4. Nombre de galettes et quantité maximale de farine de sarrasin qu'il est possible de consommer pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë de groupe (ARfD) avec un niveau de contamination en alcaloïdes de 16 µg/kg.

Population	Nombre de galettes de 50g contenant 12,5g de farine contaminée à 16 µg/kg	Quantité maximale de farine de sarrasin en g contaminée à 16 µg/kg
Adultes (18 ans et plus)	5,6	70
Enfants 11-17 ans	4,3	54
Enfants 3-10 ans	2	25
Enfants 3 ans	1,2	14,5
Enfants 1-3 ans	1	12,5

Enfin, pour information, l'Agence observe que dans la littérature scientifique récente des techniques analytiques rapportent des limites de quantification pour l'atropine et pour la scopolamine pouvant atteindre, respectivement, 0,4 et 2 µg/kg de farine de sarrasin¹⁰.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

L'Anses observe que l'évaluation de l'Efsa de 2013 a analysé des éléments nouveaux qui n'étaient pas disponibles à l'occasion de l'avis émis par l'agence en 2009. En effet, l'ARfD de 0,016 µg/kg de poids corporel de l'Efsa a été établie à partir de l'étude de Perharič *et al.* et publiée en 2013⁶.

Selon deux approches de calcul d'exposition différentes réalisées dans cet avis, deux teneurs de **13,2 µg** et de **16 µg d'atropine et de scopolamine par kg de farine de sarrasin** ont été calculées, qui permettent de ne pas dépasser l'ARfD de 0,016 µg/kg pc/jour par les populations considérées.

⁹ Par exemple, sur la base d'une biscotte de 8g contenant 30% de farine de sarrasin (soit 2.4g) contaminée à 16µg/kg, le nombre maximal de biscottes pouvant être consommé, en une seule occasion de consommation, est de 9 pour les enfants et 52 pour les adultes.

¹⁰ Chen H, Marín-Sáez J, Romero-González R, Garrido Frenich A. Simultaneous determination of atropine and scopolamine in buckwheat and related products using modified QuEChERS and liquid chromatography tandem mass spectrometry. 2017. Food Chem 218: 173-180.

L'Anses attire l'attention sur la variété de produits pouvant contenir du sarrasin et sur les écarts de pourcentage de farine de sarrasin rapportés entre les différentes marques de produits. Par exemple, pour une grande partie des galettes vendues dans la grande distribution, les étiquettes mentionnent des concentrations en farine de sarrasin à des taux avoisinant les 40% à 50%. De ce fait, la concentration de farine de sarrasin réellement présente dans les galettes vendues dans la grande distribution n'a pas pu être clairement identifiée. Cela peut rendre imprécis le recours aux calculs basés sur des scénarios réels d'exposition.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

CONTAMINATION, FARINE, SARRASIN, ATROPINE, SCOPOLAMINE
CONTAMINATION, FLOUR, BUCKWHEAT, ATROPINE, SCOPOLAMINE